# 目次

略号一覧表 ....4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ....5
2.7.1.1 背景及び概観 ....5
2.7.1.1.1 溶解性及び膜透過性 ....5
2.7.1.1.2 製剤開発の経緯 ....6
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験 ....11
2.7.1.1.4 生体試料分析法 ....12
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ....16
2.7.1.2.1 In vitro 溶出試験 ....16
2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ試験 ....24
2.7.1.2.3 食事の影響試験 ....27
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ....30
2.7.1.3.1 相対的バイオアベイラビリティ ....30
2.7.1.3.2 生物学的同等性 ....32
2.7.1.3.3 食事の影響 ....33
2.7.1.4 参考文献 ....33
2.7.1.5 付録 ....34

# 表

表 2.7.1.1-1 生理学的条件下に相当する pH の範囲における 37°C での oveporexton 原薬の平衡溶解度 ....6
表 2.7.1.1-2 各臨床試験で使用した製剤の一覧 ....6
表 2.7.1.1-3 T1 錠及び T2 錠の組成 ....9
表 2.7.1.1-4 T3 錠の組成 ....10
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組成 ....10
表 2.7.1.1-6 Oveporexton の臨床試験で使用した生体試料分析法の一覧 ....13
表 2.7.1.2-1 In vitro 溶出試験に使用した製剤の一覧 ....17
表 2.7.1.2-2 [redacted]の原薬を用いて製造した oveporexton の T3 2 mg 錠 ....18
表 2.7.1.2-3 試験条件 ....19
表 2.7.1.2-4 使用した製剤のロット情報 ....19
表 2.7.1.2-5 T3 1 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 1 mg 錠（試験製剤）の 溶出挙動の同等性評価 ....20
表 2.7.1.2-6 T3 2 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠（試験製剤）の 溶出挙動の同等性評価 ....21
表 2.7.1.2-7 使用した製剤のロット情報 ....22

表 2.7.1.2-8　申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 0.5 mg 錠（試験製剤）の溶出挙動の同等性評価 ..... 22
表 2.7.1.2-9　申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 1 mg 錠（試験製剤）の溶出挙動の同等性評価 ..... 24
表 2.7.1.2-10　健康成人被験者に oveporexton 10 mg を T1 錠（Treatment A）及び T2 錠（Treatment B）として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（Group 1：PK 解析対象集団） ..... 26
表 2.7.1.2-11　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を [redacted] の T3 錠〔Treatment A （対照製剤）〕及び [redacted] の T3 錠〔Treatment B（試験製剤 1）〕として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団） ..... 27
表 2.7.1.2-12　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を [redacted] の T3 錠〔Treatment A （対照製剤）〕及び [redacted] の T3 錠〔Treatment C（試験製剤 2）〕として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団） ..... 27
表 2.7.1.2-13　日本人健康成人被験者に oveporexton 5 mg を T1 錠として空腹時及び食後に 単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（パート A、コホート A3：PK 解析対象集団） ..... 28
表 2.7.1.2-14　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を T3 錠として空腹時（Treatment A） 及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団） ..... 30
表 2.7.1.2-15　健康成人被験者に oveporexton 2◦mg を T3 錠として空腹時（Treatment A） 及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの oveporexton の $t_{max}$ 及び $t_{lag}$ のノンパラメトリック検定による比較（PK 解析対象集団） ..... 30
表 2.7.1.5-付録-1　Oveporexton の生物薬剤学試験 ..... 34
表 2.7.1.5-付録-2　血漿、尿及び CSF 中の oveporexton を定量するために使用した生体試料分析法 ..... 35
表 2.7.1.5-付録-3　血漿中の 4β-HC 及びコレステロールを定量するために使用した生体試料分析法 ..... 36
表 2.7.1.5-付録-4　血漿中の CP-I 及び CP-III を定量するために使用した生体試料分析法 ..... 37

図

図 2.7.1.1-1　Oveporexton の製剤変更の概略（懸濁液は除く） ..... 11
図 2.7.1.2-1　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を T3 錠として空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（PK 解析対象集団） ..... 29
図 2.7.1.3-1　母集団 PK 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 1 日投与量で補正した $C_{max,ss}$ の個別値における T2 錠と T3 錠の比較 ..... 31

図 2.7.1.3-2 母集団 PK 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 1 日投与量で補正した $C_{avg,ss}$ の個別値における T2 錠と T3 錠の比較 ..... 32

## 略号一覧表

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| 4β-HC | 4β-hydroxycholesterol（4β-ヒドロキシコレステロール） |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{inf}$<br>$AUC_{inf_obs}$ | 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） |
| $AUC_{last}$ | 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） |
| $C_{avg,ss}$ | 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） |
| CI | confidence interval（信頼区間） |
| $C_{max}$ | 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） |
| CP-I | coproporphyrin-I（コプロポルフィリン I） |
| CP-III | coproporphyrin-III（コプロポルフィリン III） |
| 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） |
| [redacted] | [redacted] |
| $f_2$ | similarity factor（－） |
| GMR | geometric mean ratio（幾何平均値の比） |
| LC-MS/MS | liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析） |
| LLOQ | lower limit of quantification（定量下限） |
| LSM | least squares mean（最小二乗平均値） |
| MRD | multiple rising dose（反復漸増投与） |
| 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） |
| OATP | organic anion transporting polypeptide（－） |
| OX2R | orexin receptor 2（オレキシン 2 受容体） |
| $P_{app}$ | apparent permeability（見かけの透過係数） |
| PK | pharmacokinetic(s)（薬物動態） |
| qs | quantum sufficit（適量） |
| SRD | single rising dose（単回漸増投与） |
| TAK-861 | oveporexton（－） |
| $t_{lag}$ | absorption lag time（吸収のラグタイム） |
| $t_{max}$ | time of first occurrence of $C_{max}$（最高血漿中濃度到達時間） |
| ULOQ | upper limit of quantitation（定量上限） |

# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

## 2.7.1.1 背景及び概観

Oveporexton（TAK-861）は脳移行性を有する新規の OX2R 選択的作動薬であり、経口投与可能な NT1 の治療薬として開発された。本モジュールでは、oveporexton の原薬の溶解性及び膜透過性、製剤開発、生物薬剤学試験並びに生体試料分析法の要約を示す。

本モジュールに要約したデータから、以下が示された。

- バリデーションの結果、oveporexton の臨床試験に使用された生体試料分析法（2.7.1.1.4）は oveporexton の定量において十分な感度、選択性、正確性及び再現性を有することが確認された。また、検体の前処理及び長期保存中の分析対象物質の安定性が確認された。
- 第 2 相試験製剤（T2 錠）から第 3 相試験製剤（T3 錠）への変更について、[redacted]が、oveporexton の曝露量に対する影響は認められなかった。複数の pH の試験液を用いた in vitro 溶出試験の結果、T2 錠と T3 錠の溶出挙動が類似していることが示された（2.7.1.2.1.3）。また、母集団 PK モデルを用いた検討の結果、oveporexton の曝露量パラメータは T2 錠投与時と T3 錠投与時で同程度であることが確認された（2.7.1.3.1.2）。
- Oveporexton の市販予定製剤（含量：0.5、1 及び 2 mg）は、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た非機能性フィルムコーティングの軽微な変更及び刻印の付与を除き、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）で使用した製剤（T3 錠）と同一である（2.7.1.1.2.1）。T3 錠と申請用安定性試験用製剤及び申請用安定性試験用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性はいずれも in vitro 溶出試験に基づき確認されている（2.7.1.2.1.5 及び 2.7.1.2.1.7）。
- Oveporexton の錠剤を経口投与したときの oveporexton の PK に対する食事の影響は臨床的に意味のあるものではないため（2.7.1.3.3）、oveporexton の錠剤は食事の有無にかかわらず投与可能である。
- Oveporexton の経口バイオアベイラビリティに対する臨床的に意味のある[redacted]の影響は認められなかった（2.7.1.2.2.2）。

### 2.7.1.1.1 溶解性及び膜透過性

ICH M9 ガイドラインで示されている方法に従い、生理学的条件下に相当する pH 1.1～6.8 の範囲における 37°C での oveporexton 原薬の平衡溶解度を測定した（表 2.7.1.1-1）。その結果、pH 1.1～6.8 の範囲において 37°C での溶解度は 20 µg/mL 超であったことから、市販予定製剤の最高含量かつ 1 回最大用量である oveporexton 2 mg は 250 mL の水性溶媒に溶解することが示された。

表 2.7.1.1-1　生理学的条件下に相当する pH の範囲における 37°C での oveporexton 原薬の平衡溶解度

| Medium | Initial pH | 30 minutes | | 24 hours | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Mean solubility (µg/mL) (n=3) | Mean final pH (n=3) | Mean solubility (µg/mL) (n=3) | Mean final pH (n=3) |
| 0.1 mol/L HCl | 1.1 | 28 | 1.1 | 25 | 1.1 |
| Acetate buffer | 4.5 | 28 | 4.6 | 25 | 4.5 |
| Phosphate buffer | 6.8 | 26 | 6.8 | 23 | 6.8 |

また、Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験（[redacted]）の結果、oveporexton が高い膜透過性を有することが示された（2.6.4 及び 2.6.5）。本試験において、[$^{14}$C]oveporexton（1 µmol/L）の管腔側から基底膜側への $P_{app}$ の値は $17.0\times10^{-6}$ cm/sec であり、これは[$^{3}$H]ミノキシジル（高膜透過性マーカー）の 3 倍であった。

### 2.7.1.1.2 製剤開発の経緯

臨床開発の過程で、経口懸濁液及び錠剤（即放錠）を含む複数の oveporexton 製剤を開発した。Oveporexton の錠剤は、医薬品に汎用されている局方収載添加剤からなり、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。

開発中に行われた原薬製造工程の変更については同等性が確認された。詳細は 3.2.S.2.6 に記載した。臨床試験用製剤（T1 錠、T2 錠及び T3 錠）、申請用安定性試験用製剤及び市販予定製剤の処方及び製造工程の詳細はそれぞれ 3.2.P.2.2 及び 3.2.P.2.3 に記載した。

各臨床試験で使用した製剤の処方及び含量を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-2　各臨床試験で使用した製剤の一覧

| Trial Phase | Trial type | Lot number(s) of drug product | Drug product formulation [a] | Drug product strength (mg) |
|---|---|---|---|---|
| TAK-861-1001<br>1 | SRD/MRD<br>(healthy, NT1) | Oral suspension<br>Using drug substance lot [redacted]<br>Phase 1 tablets<br>[redacted]<br>Phase 2 tablets (in Part G)<br>[redacted] | Oral suspension<br>Phase 1 tablets (T1)<br>Phase 2 tablets (T2) | Oral suspension: 0.2 mg/mL<br>Phase 1 tablets: 0.5, 1, 5, and 25<br>Phase 2 tablets: 1 |
| TAK-861-1002<br>1 | Safety and efficacy (healthy) | [redacted] | Phase 1 tablets (T1) | 5 and 25 |
| TAK-861-1003<br>1 | Mass balance (healthy) | Using drug substance lot [redacted] | [$^{14}$C] Oral suspension | 1 mg/mL |
| TAK-861-1004<br>1 | Hepatic impairment | [redacted] | Phase 3 tablets (T3) | 2 |
| TAK-861-1005<br>1 | Renal impairment | [redacted] | Phase 3 tablets (T3) | 2 |

表 2.7.1.1-2 各臨床試験で使用した製剤の一覧（続き）

| Trial Phase | Trial type | Lot number(s) of drug product | Drug product formulation [a] | Drug product strength (mg) |
|---|---|---|---|---|
| TAK-861-1007<br>1 | rBA and DDI (healthy) | Phase 1 tablets<br>[redacted]<br>Phase 2 tablets<br>[redacted] | Phase 1 tablets (T1)<br>Phase 2 tablets (T2) | Phase 1 tablets: 5<br>Phase 2 tablets: 1 and 5 |
| TAK-861-1009<br>1 | Abuse potential | | Phase 3 tablets (T3) | 2 |
| TAK-861-1010<br>1 | Food effect (healthy) | [redacted] | Phase 3 tablets (T3) | 2 |
| TAK-861-1011<br>1 | rBA (healthy) | [redacted] | Phase 3 tablets (T3) | 2 |
| TAK-861-2001<br>2 | Efficacy and safety (NT1) | | Phase 2 tablets (T2) | 0.5, 2, and 5 |
| TAK-861-2002<br>2 | Efficacy and safety (NT2) | | Phase 2 tablets (T2) | 2 and 5 |
| TAK-861-2003<br>2/3 | Long-term safety and efficacy (NT1) | Phase 2 tablets<br>[redacted] | Phase 2 tablets (T2) [b] | Phase 2 tablets: 0.5, 2 and 5 |

表 2.7.1.1-2　各臨床試験で使用した製剤の一覧（続き）

| Trial<br>Phase | Trial type | Lot number(s) of drug product | Drug product formulation [a] | Drug product strength (mg) |
|---|---|---|---|---|
| | | Phase 3 tablets [redacted] | Phase 3 tablets (T3) | Phase 3 tablets: 1 and 2 |
| TAK-861-3001<br>3 | Efficacy and safety (NT1) | | Phase 3 tablets (T3) | 1 and 2 |
| TAK-861-3002<br>3 | Efficacy and safety (NT1) | | Phase 3 tablets (T3) | 2 |

rBA: relative bioavailability

a. For purposes of this document the following nomenclature is used: phase 1 tablets = T1; phase 2 tablets = T2; phase 3 tablets = T3.

b. Study started with 0.5, 2, and 5 mg (and placebo). The drug product was switched to phase 3 tablets following the implementation of Protocol Amendment 2 at site. The change of the dosing groups had only 1 and 2 mg tablets remaining in the trial.

### 2.7.1.1.2.1 製剤開発

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）のために開発された。TAK-861-1001 試験で使用した oveporexton の懸濁液は、実施医療機関で oveporexton 原薬を[redacted]に懸濁して調製された。また、TAK-861-1003 試験で使用した[$^{14}$C]oveporexton の懸濁液は、実施医療機関で oveporexton 原薬を[$^{14}$C]oveporexton、[redacted]に懸濁して調製された。

第 1 相試験（TAK-861-1001 試験、TAK-861-1002 試験及び TAK-861-1007 試験）での使用を目的として、即放性錠剤である T1 錠（含量：0.5、1、5 及び 25 mg）を開発した。

その後、第 2 相試験に先立ち、新たに T2 錠（含量：0.5、1、2 及び 5 mg）を開発した。T2 錠は、第 2 相試験（TAK-861-2001 試験及び TAK-861-2002 試験）に加え、TAK-861-1001 試験のパート G、TAK-861-1007 試験及び第 2/3 相長期投与試験（TAK-861-2003 試験）でも使用された。

T1 錠と T2 錠の間で組成に変更はなく、唯一の変更点は、T2 錠では T1 錠と比較して[redacted]点であった。T1 錠及び T2 錠の組成を表 2.7.1.1-3 に示した。また、T1 錠に対する T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1007 試験）の結果を 2.7.1.2.2.1 に示した。

表 2.7.1.1-3　T1 錠及び T2 錠の組成

| Components | Quantity per tablet (mg) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5 mg | 1 mg | 2 mg [a] | 5 mg | 25 mg [b] |
| [redacted] | | | | | |

a. Strength developed for phase 2 tablets (T2) only.
b. Strength developed for phase 1 tablets (T1) only.
[redacted]

含量 0.5、1 及び 2 mg の錠剤についてさらなる製剤処方の検討を行い、新たに T3 錠を開発した。T3 錠では、[redacted]を行った。T3 錠は、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）の他、肝機能障害の影響試験（TAK-861-1004 試験）、腎機能障害の影響試験（TAK-861-1005 試験）、乱用の可能性を評価した試験（TAK-861-1009 試験）、食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）、[redacted]錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1011 試験）及び第 2/3 相長期継続投与試験（TAK-861-2003 試験）でも使用された。T3 錠の組成を表 2.7.1.1-4 に示した。

表 2.7.1.1-4　T3 錠の組成

| Components | Quantity per tablet (mg) | | |
|---|---|---|---|
| | 0.5 mg [a] | 1 mg | 2 mg |
| Core Tablet | | | |
| Oveporexton | | | |
| Mannitol | | | |
| Microcrystalline cellulose | | | |
| Sodium starch glycolate type A | | | |
| Hydroxypropyl cellulose | | | |
| Magnesium stearate | | | |
| Purified water [b] | | | |
| Film Coating Dispersion | | | |
| Hypromellose 2910 | | | |
| Polyethylene glycol 8000 | | | |
| Calcium carbonate | | | |
| Ferric oxide red | | | |
| Ferric oxide yellow | | | |
| Purified water [b] | | | |

a. Not used in clinical trials.
b. Removed during processing.

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。また、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。申請用安定性試験用製剤及び市販予定製剤の組成を表 2.7.1.1-5 に示した。

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組成

| Components | Quantity per tablet (mg) | | |
|---|---|---|---|
| | 0.5 mg | 1 mg | 2 mg |
| Core Tablet | | | |
| Oveporexton | | | |
| Mannitol | | | |
| Microcrystalline cellulose | | | |
| Sodium starch glycolate type A | | | |
| Hydroxypropyl cellulose | | | |
| Magnesium stearate | | | |
| Purified water [a] | | | |
| Film Coating Dispersion | | | |
| Hypromellose 2910 | | | |
| Polyethylene glycol 8000 | | | |
| Calcium carbonate | | | |
| Ferric oxide red | | | |
| Ferric oxide yellow | | | |
| Purified water [a] | | | |

a. Removed during processing.

### 2.7.1.1.2.2 Oveporexton の製剤変更の概略

Oveporexton の製剤変更の概略（懸濁液は除く）を図 2.7.1.1-1 に示す。

| Formulation | Clinical trials | Strength and relevant information |
|---|---|---|
| T1 | TAK-861-1001, TAK-861-1002, TAK-861-1007 | [redacted] |
| T2 [a] | TAK-861-1007, TAK-861-2001, TAK-861-2002, TAK-861-2003 | |
| T3 [a] | TAK-861-1004, TAK-861-1005, TAK-861-1009, TAK-861-1010, TAK-861-1011, TAK-861-2003, TAK-861-3001, TAK-861-3002 | |
| Registration formulation | - | |
| To-be-marketed formulation | - | |

[redacted]

a. The comparability between T2 and T3 formulations were evaluated by in-vitro dissolution test using 2 mg tablets (2.7.1.2.1.3, not following Japan local BE guidelines) and the population PK approach (2.7.1.3.1.2).

[redacted]

図 2.7.1.1-1　Oveporexton の製剤変更の概略（懸濁液は除く）

### 2.7.1.1.3 生物薬剤学試験

Oveporexton の生物薬剤学試験として、以下を実施した。各試験の概要及び主な結果については、2.7.1.2 及び表 2.7.1.5-付録-1 を参照のこと。

- T1 錠に対する T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1007 試験、Group 1）
- [redacted]錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1011 試験）
- T1 錠を用いた食事の影響試験（TAK-861-1001 試験、パート A、コホート A3）
- T3 錠を用いた食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）

なお、oveporexton の製剤変更の概略は図 2.7.1.1-1 に示したとおりであり、第 2 相試験以降の製剤変更については、T2 錠と T3 錠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ている（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ている。

### 2.7.1.1.4 生体試料分析法

#### 2.7.1.1.4.1 血漿、尿及び CSF 試料における生体試料分析法の概要

Oveporexton の臨床試験における生体試料分析では、ヒト血漿、尿及び CSF 中の oveporexton の定量法（表 2.7.1.5-付録-2）、ヒト血漿中における CYP3A4/5 活性を評価するための内因性バイオマーカー（4β-HC 及びコレステロール）の定量法（表 2.7.1.5-付録-3）並びにヒト血漿中における OATP1B1/1B3 活性を評価するための内因性バイオマーカー（CP-I 及び CP-III）の定量法（表 2.7.1.5-付録-4）が使用された。

TAK-861-1001 試験（パート A～F）で使用されたヒト血漿、尿及び CSF 中の oveporexton の定量法は[redacted]（日本、[redacted]）及び[redacted]（米国、[redacted]）、4β-HC 及びコレステロールの定量法は[redacted]（[redacted]、米国、[redacted]）、並びに CP-I 及び CP-III の定量法は[redacted]（米国、[redacted]）で開発され、それらのバリデーションが実施された。

TAK-861-1001 試験パート G（中国）で使用されたヒト血漿中の oveporexton の定量法並びに 4β-HC 及びコレステロールの定量法は、[redacted]（中国、[redacted]）で開発され、それらのバリデーションが実施された。

TAK-861-1002 試験、TAK-861-1003 試験及び TAK-861-1007 試験で使用されたヒト血漿中の oveporexton の定量法は、[redacted]で開発され、そのバリデーションが実施された。

ヒト血漿中の oveporexton の定量法は、[redacted]に移管され、そのバリデーションが実施された。[redacted]に移管された分析法は、TAK-861-1004 試験、TAK-861-1005 試験、TAK-861-1009 試験、TAK-861-1010 試験、TAK-861-1011 試験、TAK-861-2001 試験、TAK-861-2002 試験、TAK-861-2003 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験で使用された。

また、TAK-861-1004 試験及び TAK-861-1005 試験で使用された oveporexton の血漿タンパク結合を定量する生体試料分析法は、[redacted]（米国、[redacted]）で開発され、その適格性が確認された。

Oveporexton の臨床試験で使用した生体試料分析法の一覧を表 2.7.1.1-6 に示した。

臨床試験で使用した生体試料分析法の生体試料分析法のバリデーションパラメータ、性能特性及び長期凍結安定性データを以下に要約した。

- 表 2.7.1.5-付録-2　血漿、尿及び CSF 中の oveporexton を定量するために使用した生体試料分析法
- 表 2.7.1.5-付録-3　血漿中の 4β-HC 及びコレステロールを定量するために使用した生体試料分析法
- 表 2.7.1.5-付録-4　血漿中の CP-I 及び CP-III を定量するために使用した生体試料分析法

表 2.7.1.1-6　Oveporexton の臨床試験で使用した生体試料分析法の一覧

| Clinical trial | Matrix | Analyte | Validation report number(s) |
|---|---|---|---|
| TAK-861-1001 | Plasma | Oveporexton | [redacted] |
| | Urine | Oveporexton | |
| | CSF | Oveporexton | |
| | Plasma | Total cholesterol | |
| | Plasma | 4β-HC | |
| | Plasma | CP-I and CP-III | |
| TAK-861-1001 Part G | Plasma | Oveporexton | |
| | Plasma | Total cholesterol and 4β-HC | |
| TAK-861-1002 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-1003 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-1004 | Plasma | Oveporexton | |
| | Plasma | Oveporexton (plasma protein binding) | |
| TAK-861-1005 | Plasma | Oveporexton | |
| | Plasma | Oveporexton (plasma protein binding) | |
| TAK-861-1007 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-1009 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-1010 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-1011 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-2001 | Plasma | Oveporexton | |
| | Plasma | Total cholesterol | |
| | Plasma | 4β-HC | |
| TAK-861-2002 | Plasma | Oveporexton | |
| | Plasma | Total cholesterol | |
| | Plasma | 4β-HC | |
| TAK-861-3001 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-3002 | Plasma | Oveporexton | |
| TAK-861-2003 | Plasma | Oveporexton | |

### 2.7.1.1.4.2 ヒト血漿中の oveporexton を定量するための生体試料分析法

**（1）ヒト血漿中の oveporexton の定量（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）**

**添付資料番号：5.3.1.4-2（参考）**

ヒト血漿に内部標準物質を添加し、タンパク質沈殿法により oveporexton を抽出し、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中の oveporexton の LLOQ は 0.1 ng/mL であり、試料量 20 µL を用いたときの直線性は 200 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

**（2）ヒト血漿中の oveporexton の定量（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）**

**添付資料番号：5.3.1.4-5 及び 5.3.1.4-6（参考）**

ヒト血漿に内部標準物質を添加し、タンパク質沈殿法により oveporexton を抽出し、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中での oveporexton の LLOQ は 0.1 ng/mL であり、試料量 50 µL を用いたときの直線性は 200 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

（3）ヒト血漿中の oveporexton の定量（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

：添付資料番号：5.3.1.4-1（参考）

ヒト血漿に内部標準物質を添加し、保持型液／液抽出法により oveporexton を抽出した。抽出及び溶解後、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中での oveporexton の LLOQ は 0.01 ng/mL であり、試料量 100 µL を用いたときの直線性は 10.0 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

（4）ヒト血漿中の oveporexton の定量（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

：添付資料番号：5.3.1.4-7（参考）

ヒト血漿に内部標準物質を添加し、タンパク質沈殿法により抽出し、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中での oveporexton の LLOQ は 0.1 ng/mL であり、試料量 50 µL を用いたときの直線性は 200 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

（5）[redacted]及び[redacted]におけるヒト血漿中 oveporexton の定量法のクロスバリデーション（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

：添付資料番号：5.3.1.4-16（参考）

[redacted]及び[redacted]でバリデーションが実施された 2 つのヒト血漿中 oveporexton の定量法についてクロスバリデーションを実施し、同等であることが示された。

（6）[redacted]及び[redacted]におけるヒト血漿中 oveporexton の定量法のクロスバリデーション（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

：添付資料番号：5.3.1.4-11（参考）

[redacted]及び[redacted]でバリデーションが実施された 2 つのヒト血漿中 oveporexton の定量法についてクロスバリデーションを実施し、同等であることが示された。

（7）[redacted]及び[redacted]におけるヒト血漿中 oveporexton の定量法のクロスバリデーション（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

添付資料番号：5.3.1.4-15（参考）

[redacted]及び[redacted]でバリデーションを実施した 2 つのヒト血漿中 oveporexton の定量法についてクロスバリデーションを実施し、同等であることが示された。

### 2.7.1.1.4.3 ヒト血漿中における oveporexton のタンパク結合率測定のための生体試料分析法（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

**添付資料番号：5.3.1.4-8（参考）**

Oveporexton のタンパク結合率は、分子量カットオフフィルター用いた遠心分離法により測定された。本分析法は、[redacted]にて、血漿中の oveporexton 及び血漿限外ろ過画分中の非結合型 oveporexton を定量するためのバリデート済みの LC-MS/MS 法により適格性が確認された。血漿限外ろ過画分を保持型液／液抽出法により抽出し、LC-MS/MS により分析した。血漿限外ろ過画分中での oveporexton の LLOQ は 0.005 ng/mL であり、血漿 200 µL から得た血漿限外ろ過画分 50 µL を用いたときの直線性は 5 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

### 2.7.1.1.4.4 ヒト尿中の oveporexton の定量（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

**添付資料番号：5.3.1.4-3（参考）**

Oveporexton を含有するヒト尿検体に内部標準物質を添加してタンパク質沈殿法により抽出し、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト尿中での oveporexton の LLOQ は 0.1 ng/mL であり、試料量 20 µL を用いたときの直線性は 200 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

### 2.7.1.1.4.5 ヒト CSF 中の oveporexton の定量（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

**添付資料番号：5.3.1.4-4（参考）**

Oveporexton を含むヒト CSF 検体に内部標準物質を添加し、固相抽出法により抽出した。上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト CSF 中での oveporexton の LLOQ は 0.02 ng/mL であり、試料量 100 µL を用いたときの直線性は 40 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

### 2.7.1.1.4.6 ヒト血漿中の 4β-HC 及びコレステロールを測定するための生体試料分析

#### （1）ヒト血漿中の 4β-HC 及びコレステロールの定量（バリデーション報告書：[redacted]、[redacted]）

**添付資料番号：5.3.1.4-14 及び 5.3.1.4-13（参考）**

4β-HC 及びコレステロールを含むヒト血漿を液／液抽出法により抽出した。抽出及び溶解後、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中の 4β-HC の LLOQ は 2 ng/mL であり、試料量 50 µL を用いたときの直線性は 300 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ヒト血漿中のコレステロールの LLOQ は 0.75 mg/mL であり、試料量 10 µL を用いたときの直線性は 3.5 mg/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

（2）ヒト血漿中の 4β-HC 及びコレステロールの定量（バリデーション報告書：[redacted]）

**添付資料番号**：5.3.1.4-10 及び 5.3.1.4-9（参考）

4β-HC 及びコレステロールを含むヒト血漿をそれぞれ液／液抽出法及び保持型液／液抽出法により抽出した。抽出及び溶解後、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中の 4β-HC の LLOQ は 2 ng/mL であり、試料量 50 µL を用いたときの直線性は 300 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ヒト血漿中のコレステロールの LLOQ は 0.5 mg/mL であり、試料量 25 µL を用いたときの直線性は 5 mg/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

2.7.1.1.4.7 ヒト血漿中の CP-I 及び CP-III を測定するための生体試料分析（バリデーション報告書：[redacted]）

**添付資料番号**：5.3.1.4-12（参考）

CP-I 及び CP-III を含むヒト血漿を保持型液／液抽出法により抽出した。抽出及び溶解後、上清を LC-MS/MS により分析した。ヒト血漿中 CP-I 及び CP-III の LLOQ は 0.05 ng/mL であり、試料量 125 µL を用いたときの直線性は 10 ng/mL（ULOQ）まで確認された。ピーク面積比に基づき濃度を算出し、検量線は回帰直線（重み：$1/x^2$）に基づき作成した。

## 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.1.2.1 In vitro 溶出試験

#### 2.7.1.2.1.1 In vitro 溶出試験に使用した製剤の一覧

In vitro 溶出試験に使用した製剤の一覧を表 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1　In vitro 溶出試験に使用した製剤の一覧

| Drug Product | Drug Substance | | | |
|---|---|---|---|---|
| Formulation, Strength | Lot | Lot | [redacted] | Sections |
| T1, 0.5 mg | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 2.7.1.2.1.2 |
| T1, 5 mg | | | | 2.7.1.2.1.2 |
| T2, 0.5 mg | | | | 2.7.1.2.1.2 |
| T2, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.3 |
| T2, 5 mg | | | | 2.7.1.2.1.2 |
| T3, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.3, 2.7.1.2.1.4 |
| T3, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.4 |
| T3, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.4 |
| T3, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.4 |
| T3, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.4 |
| T3, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.4 |
| T3, 1 mg | | | | 2.7.1.2.1.5 |
| T3, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.5 |
| Registration, 0.5 mg | | | | 2.7.1.2.1.6, 2.7.1.2.1.7 |
| Registration, 1 mg | | | | 2.7.1.2.1.5, 2.7.1.2.1.6, 2.7.1.2.1.7 |
| Registration, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.5, 2.7.1.2.1.6, 2.7.1.2.1.7 |
| To-be-marketed, 0.5 mg | | | | 2.7.1.2.1.7 |
| To-be-marketed, 1 mg | | | | 2.7.1.2.1.7 |
| To-be-marketed, 2 mg | | | | 2.7.1.2.1.7 |

[redacted]

### 2.7.1.2.1.2 T1 錠と T2 錠の溶出試験

開発段階の出荷試験で得られた T1 錠及び T2 錠の溶出プロファイル（溶出曲線）を比較した結果について 3.2.P.2.2 に記載した。当該溶出試験の結果、T2 錠（[redacted]）は T1 錠と比較して溶出が速いことが示唆された。

これらの製剤については相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1007 試験）を実施した（2.7.1.3.1.1）。

### 2.7.1.2.1.3 T2 錠と T3 錠の比較溶出試験

T2 錠から T3 錠への変更点は、[redacted]である。これらの変更の溶出プロファイルに対する影響を 2 mg 錠を用いた in vitro 溶出試験により評価した結果、pH の異なる 3 つの溶出試験液〔0.1 mol/L 塩酸、[redacted]及びリン酸塩緩衝液（pH 6.8）〕において $f_2$ 関数の値はいずれも 50 以上であり、両製剤の溶出プロファイルは類似していることが示された。結果の詳細は 3.2.P.2.2 に示した。

### 2.7.1.2.1.4 [redacted]原薬を用いた T3 錠のロット間の比較溶出試験

錠剤の溶出挙動に対する[redacted]の影響を評価するため、[redacted]の T3 2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）を標準製剤とし、[redacted]の原薬を用いて製造した

oveporexton の T3 2 mg 錠（表 2.7.1.2-2）について in vitro 溶出試験を実施した。結果の詳細は 3.2.P.2.2 に示した。

表 2.7.1.2-2 [redacted]の原薬を用いて製造した oveporexton の T3 2 mg 錠

| Product name | Drug product lot number | Drug substance lot number | [redacted] |
|---|---|---|---|
| Oveporexton 2 mg tablets | [redacted] | [redacted] | |
| Oveporexton 2 mg tablet (reference) | [redacted] | [redacted] | |

[redacted]

標準製剤（[redacted]）と溶出プロファイルを比較した結果、[redacted]の製剤については、pH の異なる 3 つの溶出試験液〔0.1 mol/L 塩酸、[redacted]及びリン酸塩緩衝液（pH 6.8）〕のいずれにおいても $f_2$ 関数の値は 50 以上であり、溶出プロファイルは類似していることが示された。一方で、[redacted]の製剤については、pH の異なる 3 つの溶出試験液のうち少なくとも 1 つの溶出試験液で $f_2$ 関数の値が 50 未満であり、溶出挙動の違いが示唆された。

[redacted]が製剤の溶出プロファイルに影響を及ぼす可能性が示唆されたことを踏まえ、相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1011 試験）を実施し、oveporexton の PK に対する[redacted]の影響をさらに評価した（2.7.1.3.1.3）。

### 2.7.1.2.1.5 T3 錠と申請用安定性試験用製剤の比較溶出試験

**添付資料番号：5.3.1.2-3（参考）**

T3 錠を基準処方としたとき、申請用安定性試験用製剤の処方は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）における処方変更水準が[redacted]であった。したがって、上記ガイドラインに従った溶出試験により T3 錠と申請用安定性試験用製剤の間の生物学的同等性を検討した。試験条件を表 2.7.1.2-3 に、使用した製剤を表 2.7.1.2-4 に示した。

溶出試験の結果を表 2.7.1.2-5 及び表 2.7.1.2-6 に示した。平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても、各含量（1 mg 錠及び 2 mg 錠）において、試験製剤（申請用安定性試験用製剤）の溶出挙動は標準製剤（T3 錠）と同等であったことから、T3 1 mg 錠及び申請用安定性試験用製剤 1 mg 錠、並びに T3 2 mg 錠及び申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

表 2.7.1.2-3　試験条件

| | | |
|---|---|---|
| 溶出試験条件 | | |
| 操作条件 | パドル法　毎分 50 回転 | パドル法　毎分 100 回転 |
| 試験液 (a) | pH 1.2, [redacted], pH 6.8, 水 | pH 1.2 |
| 試験液の量 | 900 mL | |
| 試験液の温度 | 37±0.5°C | |
| 試験回数（ベッセル） | 12 | |
| サンプリング時間（分） | [redacted] | |
| サンプリング量 | 15 mL | |
| 溶液調製 | | |
| 希釈液 1 | [redacted] | |
| 希釈液 2 | | |
| 標準溶液 | | |
| 試料溶液 | | |
| HPLC 試験条件 | | |
| 検出器 | [redacted] | |
| カラム | | |
| カラム温度 | | |
| 流量 | | |
| 注入量 | | |
| 測定時間 | | |
| 移動相 | | |
| 計算式 | | |
| システム適合性 | | |

(a) pH 1.2：溶出試験第 1 液、[redacted]、pH 6.8：溶出試験第 2 液

表 2.7.1.2-4　使用した製剤のロット情報

| | 含量 | Lot No. |
|---|---|---|
| 標準製剤（T3 錠） | 1 mg | [redacted] |
| | 2 mg | |
| 試験製剤（申請用安定性試験用製剤） | 1 mg | |
| | 2 mg | |

表 2.7.1.2-5　T3 1 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 1 mg 錠（試験製剤）の溶出挙動の同等性評価

| 回転数（rpm） | 試験液 | 平均溶出率 基準(a) | 判定法 | 時間（分） | 平均溶出率（%） 標準製剤 | 試験製剤 | 差(b) /[$f_2$] | 平均溶出率 判定 | 個々の溶出率 基準(c) | 個々の溶出率 判定 | 総合判定(d) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | pH 1.2 | [redacted] | 差 | [redacted] | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | [redacted] | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | pH 6.8 | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | 水 | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| 100 | pH 1.2 | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |

(a) ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値が 50 以上である。
③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合、以下のいずれかの基準に適合する。
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値は 50 以上である。
b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値が 55 以上である。
c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。
(b) 試験製剤の平均溶出率から標準製剤の平均溶出率を差し引いた値。
(c) 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。
a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。
(d) 平均溶出率及び個々の溶出率がともに適合の場合、適合と判断する。

**表 2.7.1.2-6　T3 2 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠（試験製剤）の溶出挙動の同等性評価**

| 回転数（rpm） | 試験液 | 平均溶出率 基準(a) | 判定法 | 時間（分） | 平均溶出率（%） 標準製剤 | 試験製剤 | 差(b)/[$f_2$] | 平均溶出率 判定 | 個々の溶出率 基準(c) | 個々の溶出率 判定 | 総合判定(d) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | pH 1.2 | [redacted] | 差 | [redacted] | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | [redacted] | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | pH 6.8 | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | 水 | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| 100 | pH 1.2 | [redacted] | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |

表 2.7.1.2-5 の脚注を参照

### 2.7.1.2.1.6 含量が異なる錠剤間の比較溶出試験

**添付資料番号：5.3.1.2-3（参考）**

申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠を標準製剤としたとき、申請用安定性試験用製剤 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠の処方は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日　薬生薬審発 0319 第 1 号）における処方変更水準が [redacted] であった。したがって、上記ガイドラインに従った溶出試験により含量が異なる錠剤間の生物学的同等性を検討した。試験条件を表 2.7.1.2-3 に、使用した製剤を表 2.7.1.2-7 に示した。

溶出試験の結果を表 2.7.1.2-8 及び表 2.7.1.2-9 に示した。平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても、試験製剤（申請用安定性試験用製剤 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠）の溶出挙動は標準製剤（申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠）と同等であったことから、申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠及び 0.5 mg 錠、並びに申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠及び 1 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

**表 2.7.1.2-7　使用した製剤のロット情報**

| | 含量 | Lot No. |
|---|---|---|
| 標準製剤（申請用安定性試験用製剤） | 2 mg | [redacted] |
| 試験製剤（申請用安定性試験用製剤） | 0.5 mg<br>1 mg | |

**表 2.7.1.2-8　申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 0.5 mg 錠（試験製剤）の溶出挙動の同等性評価**

| 回転数（rpm） | 試験液 | 平均溶出率 基準 (a) | 判定法 | 時間（分） | 平均溶出率（%） 標準製剤 | 試験製剤 | 差(b) /[f2] | 平均溶出率 判定 | 個々の溶出率 基準 (c) | 個々の溶出率 判定 | 総合判定 (d) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | pH 1.2 | ③a. | 差 | [redacted] | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | [redacted] | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | pH 6.8 | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | 水 | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| 100 | pH 1.2 | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |

(a) ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値が 50 以上である。
③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合、以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値は 50 以上である。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値が 55 以上である。

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。

(b) 試験製剤の平均溶出率から標準製剤の平均溶出率を差し引いた値

(c) 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

(d) 平均溶出率及び個々の溶出率がともに適合の場合、適合と判断する。

表 2.7.1.2-9　申請用安定性試験用製剤 2 mg 錠（標準製剤）及び申請用安定性試験用製剤 1 mg 錠（試験製剤）の溶出挙動の同等性評価

| 回転数（rpm） | 試験液 | 平均溶出率 基準 (a) | 判定法 | 時間（分） | 平均溶出率（%） 標準製剤 | 試験製剤 | 差(b) /[f2] | 平均溶出率 判定 | 個々の溶出率 基準 (c) | 個々の溶出率 判定 | 総合判定 (d) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | pH 1.2 | ③a. | 差 | [redacted] | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | [redacted] | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | pH 6.8 | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| | 水 | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |
| 100 | pH 1.2 | ③a. | 差 | | | | | 適合 | a. | 適合 | 適合 |
| | | | $f_2$ | | | | | | | | |

表 2.7.1.2-8 の脚注を参照

### 2.7.1.2.1.7 申請用安定性試験用製剤と市販予定製剤の比較溶出試験

Oveporexton の市販予定製剤は、刻印を付与したことを除き、申請用安定性試験用製剤と同一である。商用の出荷試験として用いられる予定の溶出試験条件（試験液：0.1 mol/L 塩酸）を用いて in vitro 溶出試験を実施した。溶出プロファイルの比較は 3.2.P.2.3 に示した。いずれの比較においても $f_2$ 関数の値は 50 以上であり、製剤の溶出挙動に対する刻印の付与の影響はないことが確認された。

### 2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ試験

本項に記載した臨床薬理試験の概要を表 2.7.1.5-付録-1 に示した。

### 2.7.1.2.2.1 TAK-861-1007 試験（T1 錠に対する T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

TAK-861-1007 試験は 4 つの Group で構成され、Group 1 では T1 錠に対する T2 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価し、Group 2～4 では、oveporexton を単回経口投与時の PK に対する中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール（Group 2）、強い CYP3A 誘導剤であるフェニトイン（Group 3）及び強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール（Group 4）の影響を評価した。Group 2～4 の結果は 2.7.2.2.2.6 に示した。

Group 1 は、非盲検、単回投与、無作為化、2 期クロスオーバーデザインであり、健康成人被験者を対象に、oveporexton 10 mg を T1 錠（5 mg 錠×2 錠）として単回経口投与したとき（Treatment A）に対する oveporexton 10 mg を T2 錠（5 mg 錠×2 錠）として単回経口投与したとき（Treatment B）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。被験者を 2 つの投与順序（AB 又は BA）のいずれかに無作為に割り付け、各投与期の Day 1 に oveporexton を T1 錠（Treatment A）又は T2 錠（Treatment B）として空腹時に単回経口投与した。各投与の間には 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。12 例が本試験に組み入れられ、12 例全例が試験を完了した。Oveporexton の PK 評価用検体は、各投与期の投与前及び投与後 120 時間まで採取した。

Oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$）について、T1 錠投与時（Treatment A）と T2 錠投与時（Treatment B）を比較した結果を表 2.7.1.2-10 に示した。Oveporexton の曝露量パラメータの T1 錠投与時に対する T2 錠投与時の GMR の 90% CI は、oveporexton の $C_{max}$ については GMR の 90% CI の上限が一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準（80.00%～125.00%）をわずかに上回ったものの、oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$ については生物学的同等性の判定基準の範囲内であった。また、oveporexton の $t_{max}$ の中央値は T1 錠投与時（1.541 時間）と T2 錠投与時（2.000 時間）で概ね同程度であり、範囲（T1 錠投与時：1.00～4.03 時間、T2 錠投与時：1.02～4.01 時間）は概ね重なり合っていた（TAK-861-1007 CSR, Table 15.2.1.3～15.2.1.4）。

以上より、oveporexton を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与したときの oveporexton の PK は概ね同様であることが示唆された。

表 2.7.1.2-10　健康成人被験者に oveporexton 10 mg を T1 錠（Treatment A）及び T2 錠（Treatment B）として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（Group 1：PK 解析対象集団）

| | Treatment B (Test) | | Treatment A (Reference) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter (unit) | n | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | GMR (%) | 90% CI |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 59.88 | 12 | 50.93 | 117.59 | 107.83 - 128.23 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 12 | 858.4 | 12 | 785.3 | 109.31 | 104.21 - 114.65 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 12 | 835.2 | 12 | 759.2 | 110.00 | 105.22 - 115.00 |

Source: TAK-861-1007 CSR, Table 15.2.1.7
Treatment B (test): a single oral dose of 10 mg oveporexton T2 immediate-release tablets.
Treatment A (reference): a single oral dose of 10 mg oveporexton T1 immediate-release tablets.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
GMR (%) = 100×(Treatment B/Treatment A).

### 2.7.1.2.2.2 TAK-861-1011 試験（[redacted]錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）

TAK-861-1011 試験は、健康成人被験者を対象に、[redacted]錠剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価する、非盲検、単回投与、無作為化、3 期クロスオーバー試験であった。本試験では、[redacted]原薬を用いて製造した T3 2 mg 錠〔ロット番号：[redacted]（Treatment A、対照製剤）、[redacted]（Treatment B、試験製剤 1）及び[redacted]（Treatment C、試験製剤 2）、表 2.7.1.2-2〕を使用した。被験者を 6 つの投与順序（ABC、BCA、CAB、ACB、BAC 又は CBA）のいずれかに無作為に割り付け、各投与期の Day 1 に oveporexton 2 mg を[redacted]の T3 錠（Treatment A）、[redacted]の T3 錠（Treatment B）又は[redacted]の T3 錠（Treatment C）として空腹時に単回経口投与した。各投与の間には 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。36 例が本試験に組み入れられ、36 例全例がすべての投与（Treatment A、B 及び C）を受け、試験を完了した。Oveporexton の PK 評価用検体は、各投与期の投与前及び投与後 120 時間まで採取した。

Oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$）について、oveporexton 2 mg を[redacted]の T3 錠〔Treatment B（試験製剤 1）〕及び[redacted]の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕として空腹時に単回経口投与したときを比較した結果を表 2.7.1.2-11、oveporexton 2 mg を[redacted]の T3 錠〔Treatment C（試験製剤 2）〕及び[redacted]の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕として空腹時に単回経口投与したときを比較した結果を表 2.7.1.2-12 に示した。Treatment B（試験製剤 1、[redacted]）及び Treatment C（試験製剤 2、[redacted]）の Treatment A（対照製剤、[redacted]）に対する $C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の GMR の 90% CI はいずれも、一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準（80.00%～125.00%）の範囲内であった。また、[redacted]錠剤間で $t_{max}$ の中央値（Treatment A：2.000 時間、Treatment B：1.501 時間、Treatment C：2.003 時間）は概ね同程度であり、範囲（Treatment A：1.00～6.00 時間、Treatment B：1.00～4.13 時間、Treatment C：1.00～4.12 時間）も概ね重なり合っていた（TAK-861-1011 CSR, Table 15.2.1.4～15.2.1.6）。

以上より、評価した[redacted]で、oveporexton の経口バイオアベイラビリティに対する臨床的に意味のある[redacted]の影響は認められなかった。

表 2.7.1.2-11　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を[redacted]の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕及び[redacted]の T3 錠〔Treatment B（試験製剤 1）〕として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団）

| | Treatment B (Test 1) | | Treatment A (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter (unit) | Geometric LSM | n | Geometric LSM | n [a] | GMR (%) | 90% CI | Intra-participant CV% |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 13.40 | 36 | 11.38 | 35 | 117.76 | 111.73 - 124.11 | 13.0 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 161.0 | 36 | 155.1 | 35 | 103.83 | 100.41 - 107.37 | 8.3 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 168.1 | 36 | 162.1 | 35 | 103.72 | 100.12 - 107.46 | 8.7 |

Source: TAK-861-1011 CSR, Table 15.2.1.9
Treatment B (Test 1): 2 mg oveporexton (1×2 mg oveporexton T3 tablet with [redacted]) on Day 1.
Treatment A (Reference): 2 mg oveporexton (1×2 mg oveporexton T3 tablet with [redacted]) on Day 1.
Parameters were natural log-transformed prior to analysis.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the model.
GMR (%)=100×(Treatment B (Test 1)/Treatment A (Reference)).
Intra-participant CV% was calculated as 100×(square root(exp[MSE]-1)), where MSE=residual variance from the model.
a. One participant, Treatment A was excluded from the statistical analysis due to having a predose concentration >5% of $C_{max}$.

表 2.7.1.2-12　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を[redacted]の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕及び[redacted]の T3 錠〔Treatment C（試験製剤 2）〕として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団）

| | Treatment C (Test 2) | | Treatment A (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter (unit) | Geometric LSM | n [a] | Geometric LSM | n [a] | GMR (%) | 90% CI | Intra-participant CV% |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 11.13 | 34 | 11.31 | 35 | 98.42 | 91.61 - 105.74 | 17.6 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 152.3 | 34 | 152.6 | 35 | 99.82 | 96.44 - 103.32 | 8.4 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 158.0 | 34 | 158.9 | 35 | 99.42 | 95.93 - 103.03 | 8.7 |

Source: TAK-861-1011 CSR, Table 15.2.1.11
Treatment C (Test 2): 2 mg oveporexton (1×2 mg oveporexton T3 tablet with [redacted]) on Day 1.
Treatment A (Reference): 2 mg oveporexton (1×2 mg oveporexton T3 tablet with [redacted]) on Day 1.
Parameters were natural log-transformed prior to analysis.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the model.
GMR (%)=100×(Treatment C (Test 2)/Treatment A (Reference)).
Intra-participant CV% was calculated as 100×(square root(exp[MSE]-1)), where MSE=residual variance from the model.
a. One participant, Treatment C and another participant, Treatments A and C were excluded from the statistical analysis due to having predose concentrations >5% of $C_{max}$.

### 2.7.1.2.3 食事の影響試験

本項に記載した臨床薬理試験の概要を表 2.7.1.5-付録-1 に示した。

#### 2.7.1.2.3.1 TAK-861-1001 試験（T1 錠を用いた食事の影響試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

TAK-861-1001 試験のパート A（コホート A3）において、oveporexton を T1 錠として単回経口投与したときの PK に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を評価した。コホー

ト A3 には日本人健康成人被験者 8 例が組み入れられ、そのうち 6 例が実薬（oveporexton）の投与を受けた。被験者は Day 1 の投与前に 10 時間以上絶食した後、oveporexton 5 mg を T1 錠として単回経口投与した（空腹時投与）。空腹時投与後の PK 評価を完了した後、7 日間のウォッシュアウト期間を設定した。その後、投与前に 10 時間以上絶食した後、高脂肪・高カロリー食を 30 分以内に摂取し、摂取終了後 5 分以内に oveporexton 5 mg を T1 錠として単回経口投与した（食後投与）。Oveporexton の PK 評価用検体は、各投与の投与前及び投与後 120 時間まで採取した。

Oveporexton の曝露量パラメータについて、食後投与時と空腹時投与時を比較した結果を表 2.7.1.2-13 に示した。高脂肪・高カロリー食を摂取後に oveporexton を単回経口投与したとき、空腹時に単回経口投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max}$ の幾何平均値は 46%上昇し、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値はそれぞれ 36%及び 37%増加した。Oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、食後投与時と空腹時投与時のいずれにおいても 1.50 時間であった（TAK-861-1001 CSR, Table 15.2.5.3.1）。

**表 2.7.1.2-13　日本人健康成人被験者に oveporexton 5 mg を T1 錠として空腹時及び食後に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（パート A、コホート A3：PK 解析対象集団）**

| PK parameter (unit) | Fed | | | Fasted | | | Food effect (fed/fasted) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Geometric LSM | 95% CI | n | Geometric LSM | 95% CI | Geometric LSM ratio | 90% CI [a] | p-value |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 36.51 | (28.05, 47.54) | 6 | 24.98 | (19.18, 32.51) | 146.20 | (117.03, 182.63) | <0.05* |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 6 | 493.8 | (367.6, 663.3) | 6 | 363.1 | (270.3, 487.7) | 136.00 | (121.75, 151.93) | <0.05* |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 6 | 509.0 | (374.7, 691.4) | 6 | 371.1 | (273.2, 504.0) | 137.17 | (121.47, 154.90) | <0.05* |

Source: TAK-861-1001 CSR, Table 15.2.5.6.
* Indicates significance at 0.05 level.
a. 90% CIs of the geometric LSM ratio on the original scale

### 2.7.1.2.3.2 TAK-861-1010 試験（T3 錠を用いた食事の影響試験）

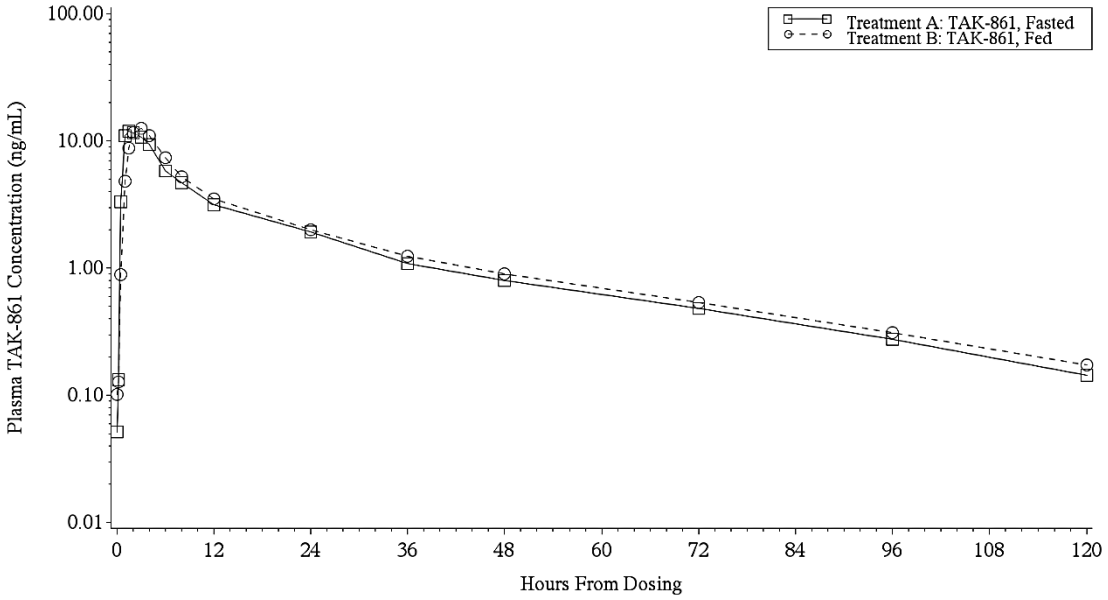
**：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）**

TAK-861-1010 試験は、健康成人被験者を対象とした、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、食事の影響試験であった。被験者をいずれかの投与順序（AB 又は BA）に無作為に割り付け、oveporexton 2 mg を T3 錠として空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与した。Treatment A では、被験者は Day 1 の投与前に 10 時間以上絶食し、投与後も 4 時間以上絶食を継続した。Treatment B では、被験者は Day 1 の投与前に 10 時間以上絶食した後、投与までの 30 分以内に高脂肪・高カロリー食を摂取し、投与後は 4 時間以上食事を摂取しなかった。各投与の間には 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。12 例が組み入れられ、12 例全例が両投与期の投与を完了した。Oveporexton の PK 評価用検体は、各投与期の投与前及び投与後 120 時間まで採取した。

Oveporexton の血漿中濃度推移は、食後投与時と空腹時投与時で同様であった（図 2.7.1.2-1）。Oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$）について、空腹時投与

時と食後投与時を比較した結果を表 2.7.1.2-14 に示した。高脂肪・高カロリー食を摂取後に oveporexton を単回経口投与したとき、空腹時に単回経口投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max}$ の幾何平均値は 3%低く、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値はそれぞれ 5%及び 6%大きかった。これらの GMR の 90% CI はいずれも、一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準（80.00%～125.00%）の範囲内であった。また、ノンパラメトリック検定の結果、食後投与時〔$t_{max}$ の中央値：3.004 時間（範囲：1.99～4.00 時間）〕と空腹時投与時〔$t_{max}$ の中央値：1.530 時間（範囲：1.00～4.00 時間）〕（TAK-861-1010 CSR, Table 15.2.1.3 及び 15.2.1.4）で oveporexton の $t_{max}$ の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.1.2-15）。

以上より、oveporexton の錠剤を経口投与したときの oveporexton の PK に対する臨床的に意味のある食事の影響はなく、oveporexton の錠剤は食事の有無にかかわらず投与可能であることが示唆された。




Source: TAK-861-1010 CSR, Figure 15.2.2.3
One participant was excluded from Treatment B due to having a predose concentration >5% of $C_{max}$.

**図 2.7.1.2-1　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を T3 錠として空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（PK 解析対象集団）**

表 2.7.1.2-14　健康成人被験者に oveporexton 2 mg を T3 錠として空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団）

| | Treatment B (Test) | | Treatment A (Reference) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter (unit) | n | Geometric LSM | n | Geometric LSM | GMR (%) | 90% CI |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 11 | 12.83 | 12 | 13.24 | 96.93 | 85.60 - 109.75 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 11 | 165.8 | 12 | 158.2 | 104.79 | 95.49 - 114.99 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 11 | 172.2 | 12 | 162.9 | 105.69 | 96.18 - 116.14 |

Source: TAK-861-1010 CSR, Table 15.2.1.6
Treatment B: 2 mg oveporexton (1×2 mg oveporexton T3 tablet) on Day 1 under fed conditions (test).
Treatment A: 2 mg oveporexton (1×2 mg oveporexton T3 tablet) on Day 1 under fasted conditions (reference).
Parameters were natural log-transformed prior to analysis.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the model.
GMR (%)=100×(test/reference).
One participant of Treatment B was excluded from the statistical analysis due to having a predose concentration >5% of $C_{max}$.

表 2.7.1.2-15　健康成人被験者に oveporexton 2◦mg を T3 錠として空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの oveporexton の $t_{max}$ 及び $t_{lag}$ のノンパラメトリック検定による比較（PK 解析対象集団）

| | Difference (Treatment B - Treatment A) | | |
|---|---|---|---|
| PK parameter (unit) | Median | 90% CI | P value |
| $t_{max}$ (h) | 0.944 | 0.241-1.474 | 0.1016 |
| $t_{lag}$ (h) | 0.123 | 0.000-0.246 | 0.3125 |

Source: TAK-861-1010 CSR Table 15.2.1.8.
Treatment B: 2 mg oveporexton (1×2 mg TAK 861 T3 tablet) on Day 1 under fed conditions (test).
Treatment A: 2 mg oveporexton (1×2 mg TAK 861 T3 tablet) on Day 1 under fasted conditions (reference).
The median difference between treatments (treatment effect) was calculated using Hodges Lehmann estimator. P value is based on the Wilcoxon Signed Rank Test.
One participant of Treatment B was excluded from the statistical analysis due to having a predose concentration >5% of $C_{max}$.

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.1.3.1 相対的バイオアベイラビリティ

Oveporexton の臨床試験では、oveporexton の製剤として錠剤及び懸濁液が使用された（表 2.7.1.1-2）。臨床試験で使用された錠剤（T1 錠、T2 錠及び T3 錠）間での oveporexton の曝露量の比較を相対的バイオアベイラビリティ試験（2.7.1.2.2.1）及び母集団 PK 解析（2.7.1.3.1.2）に基づき行った。

##### 2.7.1.3.1.1 T1 錠と T2 錠の比較

T1 錠は第 1 相試験 3 試験〔TAK-861-1001 試験（パート A～F）、TAK-861-1002 試験及び TAK-861-1007 試験〕で、T2 錠は第 1 相試験 2 試験〔TAK-861-1001 試験（パート G）及び TAK-861-1007 試験〕、第 2 相試験 2 試験（TAK-861-2001 試験及び TAK-861-2002 試験）及び第 2/3 相長期投与試験（TAK-861-2003 試験）で使用された（表 2.7.1.1-2）。T2 錠には T1 錠と比較して[redacted]原薬が使用された点を除き、T1 錠と T2 錠は同一の製剤である（2.7.1.1.2.1）。

TAK-861-1007 試験では、T1 錠に対する T2 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価した（2.7.1.2.2.1）。その結果、oveporexton 10 mg（5 mg 錠×2 錠）を T1 錠及び T2 錠として空腹時に単回経口投与したとき、oveporexton の PK は概ね同様であった。

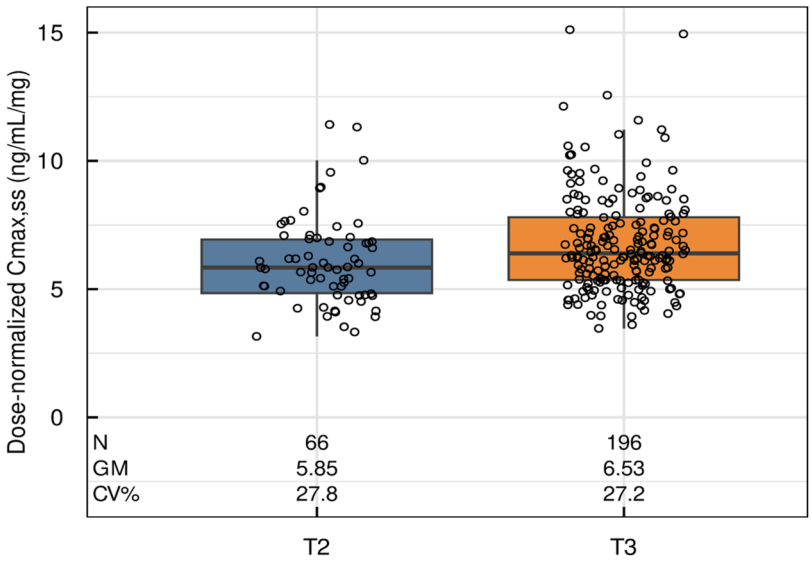
### 2.7.1.3.1.2 T2 錠と T3 錠の比較

：添付資料番号 5.3.3.5-2（参考）

T3 錠は、第 1 相試験 5 試験（TAK-861-1004 試験、TAK-861-1005 試験、TAK-861-1009 試験、TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験）、第 3 相試験 2 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）及び第 2/3 相長期投与試験（TAK-861-2003 試験）で使用された（表 2.7.1.1-2）。

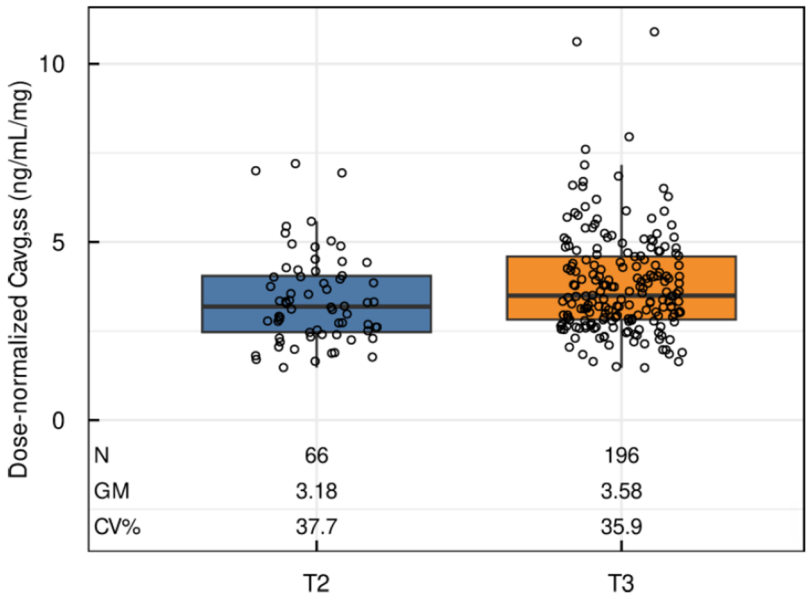
T2 錠及び T3 錠を用いた in vitro 溶出試験の結果、$f_2$ 関数の値は 50 以上であり、両製剤の溶出プロファイルは類似していた（2.7.1.2.1.3）。このことを踏まえ、T2 錠に対する T3 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。

T2 錠投与時と T3 錠投与時の oveporexton の PK の比較は、処方の異なる錠剤（T1 錠、T2 錠及び T3 錠）を投与したときのデータを含むデータセットを用いた母集団 PK 解析に基づき行った。T2 錠を使用した第 2 相試験 2 試験（TAK-861-2001 試験及び TAK-861-2002 試験）及び T3 錠を使用した第 3 相試験 2 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）で oveporexton 0.5、1 又は 2 mg 1 日 2 回投与を受けた NT1 患者及び NT2 患者（計 262 例）について、母集団 PK モデルの最終モデルに基づくシミュレーションにより oveporexton 0.5、1 又は 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における曝露量パラメータを算出した結果、1 日投与量で補正した $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ は T2 錠と T3 錠で同程度であることが確認された（図 2.7.1.3-1 及び図 2.7.1.3-2）。




Source: TAK-861 Population PK Report, Figure 83.
Includes participants for which steady-state exposure could be derived based on nominal dosing history. Total daily dose was used for dose normalization.

図 2.7.1.3-1　母集団 PK 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 1 日投与量で補正した $C_{max,ss}$ の個別値における T2 錠と T3 錠の比較




Source: TAK-861 Population PK Report, Figure 7.
Exposures were divided by total daily dose for dose-normalization.

**図 2.7.1.3-2　母集団 PK 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 1 日投与量で補正した $C_{avg,ss}$ の個別値における T2 錠と T3 錠の比較**

以上より、oveporexton を T3 錠として投与したときの曝露量パラメータは、T2 錠として投与したときと同程度であり、T2 錠から T3 錠への変更の oveporexton の PK に対する臨床的に意味のある影響はないと考えられた。

### 2.7.1.3.1.3 Oveporexton の PK に対する[redacted]の影響

2.7.1.2.1.4 に記載したとおり、[redacted]原薬を用いた錠剤間の比較溶出試験の結果、in vitro における溶出挙動の違いが示唆された。そこで、oveporexton の曝露量に対する[redacted]の影響を評価するため、相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1011 試験）を実施した（2.7.1.2.2.2）。本試験で得られたデータに基づき、原薬の製造における[redacted]を設定した（3.2.S.4.5）。

本試験の結果から、oveporexton の経口バイオアベイラビリティ（吸収速度及び吸収量）に対する臨床的に意味のある[redacted]の影響は認められなかった。

### 2.7.1.3.2 生物学的同等性

#### 2.7.1.3.2.1 T3 錠、申請用安定性試験用製剤及び市販予定製剤の間の生物学的同等性

申請用安定性試験用製剤は、異なる色を付与するための非機能性フィルムコーティングの軽微な変更を除き、T3 錠と同一である。2.7.1.2.1.5 に記載したとおり、in vitro 溶出試験に基づき、T3 錠と申請用安定性試験用製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

また、市販予定製剤（含量：0.5、1 及び 2 mg）の製造においては、申請用安定性試験用製剤と同一の原薬製造工程及び製剤処方が用いられている。申請用安定性試験用製剤と市販予定製剤の違いは、錠剤の刻印の有無のみである。2.7.1.2.1.7 に記載したとおり、この軽微

な変更は製剤の溶出プロファイルに影響せず、申請用安定性試験用製剤と市販予定製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

以上より、市販予定製剤は、T3 錠との生物学的同等性が確認されている。

#### 2.7.1.3.2.2 含量が異なる錠剤間の生物学的同等性

2.7.1.2.1.6 に記載したとおり、申請用安定性試験用製剤（含量：0.5、1 及び 2 mg）を用いた in vitro 溶出試験に基づき、含量が異なる錠剤間の生物学的同等性が確認されている。

### 2.7.1.3.3 食事の影響

TAK-861-1010 試験では、市販予定製剤との生物学的同等性が確認されている T3 錠を用いて食事の影響を評価した。その結果、高脂肪・高カロリー食を摂取後に oveporexton 2 mg を T3 錠として単回経口投与したとき、空腹時に単回経口投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 3%低く、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ 5%及び 6%大きかった。これらの GMR の 90% CI はいずれも、一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準（80.00%～125.00%）の範囲内であった（2.7.1.2.3.2）。

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

### 2.7.1.4 参考文献

該当なし。

## 2.7.1.5 付録

表 2.7.1.5-付録-1　Oveporexton の生物薬剤学試験

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s)<br>(Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TAK-861-1001<br>(Part A, cohort A3)<br>1 site<br>JP<br>02 Apr 2021 - [redacted]<br>20[redacted] | Randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose | Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | HP<br>OVE:<br>6 (100%) men<br>6 (100%) A<br>26.2 (20-44) years<br>PBO[a]<br>14 (100%) men<br>14 (100%) A<br>25.6 (20-41) years | OVE 5 mg single dose<br>Matching PBO<br>Oral | 2 days (with a 7-day ±2 days washout) | OVE: 6/6<br>PBO[a] 14/14 |
| TAK-861-1007<br>(Group 1)<br>1 site<br>US<br>[redacted] 20[redacted] - [redacted]<br>20[redacted] | Randomized, open-label, 2-period crossover | Relative bioavailability of T1 and T2 IR tablet ($C_{max}$, $AUC_{inf}$ or $AUC_{inf_obs}$, $AUC_{last}$) | HP<br>9 (75.0%) men<br>1 (8%) A, 2 (17%) B, 9 (75.0%) W<br>35.8 (25-54) years | OVE single dose:<br>T1 IR 10 mg (A)<br>T2 IR 10 mg (B)<br>Oral | 2 days (with a 5-day washout between each treatment day) | Seq A-B: 6/6<br>Seq B-A: 6/6 |
| TAK-861-1010<br>1 site<br>US<br>[redacted] 20[redacted] - [redacted]<br>20[redacted] | Randomized, open-label, 2-way crossover | Food effect ($C_{max}$, $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$) | HP<br>12 (100%) men<br>1 (8%) B, 11 (92%) W<br>34.5 (21-46) years | OVE single dose:<br>2 mg, fasted, oral (A)<br>2 mg, fed, oral (B) | 2 days (with a 5-day washout between treatments) | Seq A-B: 6/6<br>Seq B-A: 6/6 |
| TAK-861-1011<br>1 site<br>US<br>[redacted] 20[redacted] - [redacted]<br>20[redacted] | Randomized, open-label, 3-way crossover | [redacted] of OVE DS on bioavailability of 2 mg OVE administered as T3 tablet ($C_{max}$, $AUC_{inf}$, $AUC_{last}$) | HP<br>34 (94%) men<br>3 (8%) B, 33 (92%) W<br>36.2 (24-55) years | OVE 2 mg single dose, fasted:<br>T3 Tablet with [redacted] (Reference) (A)<br>T3 Tablet with [redacted] (Test 1) (B)<br>T3 Tablet with [redacted] (Test 2) (C)<br>Oral | 3 days (with a 5-day washout between treatments) | Seq A-B-C: 6/6<br>Seq B-C-A: 6/6<br>Seq C-A-B: 6/6<br>Seq A-C-B: 6/6<br>Seq B-A-C: 6/6<br>Seq C-B-A: 6/6 |

a. Pooled placebo in Part A.

A: Asian; B: Black or African American; DS: drug substance; ECG: electrocardiogram; HP: healthy participants; IR: immediate release; JP: Japan; MAV: markedly abnormal value; OVE: oveporexton; PBO: placebo; [redacted]; Seq: Sequence; T1 = phase 1 tablet; T2 = phase 2 tablet; T3 = phase 3 tablet; TEAE: treatment-emergent adverse event; US: United States; W: White.

表 2.7.1.5-付録-2　血漿、尿及び CSF 中の oveporexton を定量するために使用した生体試料分析法

| Method validation report | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Test facility | | | | | | | |
| Analyte | Oveporexton | Oveporexton | Oveporexton | Oveporexton | Oveporexton | Oveporexton | Oveporexton |
| Matrix | Plasma | Urine | CSF | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| Extraction method | Protein Precipitation | Protein Precipitation | Solid phase Extraction | Protein Precipitation | Protein precipitation | Supported liquid extraction | Supported liquid extraction |
| Analytical technique | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| Internal standard | TAK-861-$d_6$ | TAK-861-$d_6$ | TAK-861-$d_6$ | TAK-861-$d_6$ | TAK-861-$d_6$ | TAK-861-$d_6$ | TAK-861-$d_6$ |
| Sample volume | 20 µL | 20 µL | 100 µL | 50 µL | 50 µL | 100 µL | 200 µL |
| Calibration range | 0.100-200 ng/mL | 0.100-200 ng/mL | 0.0200-40 ng/mL | 0.1-200 ng/mL | 0.100-200 ng/mL | 0.0100-10.0 ng/mL | 0.005-5.00 ng/mL |
| Precision (%CV) intraday | 0.6%-4.8% | 0.6%-5.4% | 0.8%-5.5% | 1.2%-7.5% | 1.8-10.3% | 0.638%-7.70% | 0.831-7.98% |
| Precision (%CV) interday | 5.3%-5.5% | 1.2%-6.5% | 1.9%-6.9% | 1.5%-5.6% | 2.6%-8.6% | 1.79%-6.39% | 2.10%-6.57% |
| Accuracy (% bias) intraday | 96.0%-112% | 99.7%-111% | 97.5%-111% | 96.3%-103.8% | 93.1%-103.0% | 89.6%-101.8% | 93.5%-106.5% |
| Accuracy (% bias) interday | 99.1%-105% | 101%-107% | 102%-105% | 100.3%-103.1% | 94%-100% | 94.7%-100.7% | 100.0%-105.1% |
| Freeze-thaw stability | 5 cycles, -20°C and -80°C | 5 cycles, -20°C and -80°C | 5 cycles, -20°C and -80°C | 5 cycles, -20°C and -80°C | 5 cycles, -20°C and -80°C | 6 cycles, -25°C and -80°C | 5 cycles, -80°C |
| Long-term stability | 366 days at -20°C and -80°C | 365 days at -20°C and -80°C | 461 days at -20°C and -80°C | 785 days at -20°C and 781 days at -80°C | 281 days at -20°C and -80°C | 663 days at -80°C | 18 days at -80°C |
| Clinical trials (TAK-861-xxxx) | 1001 (Except Part G) | 1001 | 1001 | 1002, 1003, 1007 | 1001 (Part G), 3002 | 1004, 1005, 1009, 1010, 1011, 2001, 2002, 2003, 3001, 3002 | 1004, 1005 |

表 2.7.1.5-付録-3　血漿中の 4β-HC 及びコレステロールを定量するために使用した生体試料分析法

| Method validation report | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|
| Test facility | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Analyte | Cholesterol | 4β-HC | Cholesterol | 4β-HC |
| Matrix | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma |
| Extraction method | Liquid-liquid extraction | Liquid-liquid extraction | Supported-liquid extraction | Liquid-liquid extraction |
| Analytical technique | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| Internal standard | Cholesterol-$d_7$ | 4β-HC-$d_7$ | Cholesterol-$d_4$ | 4β-HC-$d_7$ |
| Sample volume | 10 µL | 50 µL | 25 µL | 50 µL |
| Calibration range | 750-3,500 µg/mL | 2.00-300 ng/mL | 500-5,000 µg/mL | 2.00-300 ng/mL |
| Precision (%CV) intraday | 2.5%-8.2% | 0.9%-14.1% | 1.1%-8.0% | 2.4%-10.1% |
| Precision (%CV) interday | 4.6%-12.4% | 2.7%-10.5% | 4.4%-8.3% | 4.4%-14.9% |
| Accuracy (%bias) intraday | 81.5%-112.7% | 90.3%-109.5% | 92.0%-109.6% | 80.5%-107.5% |
| Accuracy (%bias) interday | 90.1%-111.2% | 95.3%-108.0% | 98.4%-101.8% | 90.5%-102.3% |
| Freeze/thaw stability | 5 cycles, -20°C and -70°C | 5 cycles, -20°C and -70°C | 5 cycles, -20°C and -80°C | 5 cycles, -20°C and -80°C |
| Long-term stability | 488 days at -20°C and -70°C | 201 days at -20°C and 481 days at -70°C | 328 days at -20°C and -80°C | 394 days at -20°C and -80°C |
| Supported clinical trials | TAK-861-1001 (Except Part G), TAK-861-2001, TAK-861-2002 | TAK-861-1001(Except Part G), TAK-861-2001, TAK-861-2002 | TAK-861-1001 Part G | TAK-861-1001 Part G |

表 2.7.1.5-付録-4　血漿中の CP-I 及び CP-III を定量するために使用した生体試料分析法

| Method validation report | [redacted] | |
|---|---|---|
| Test facility | [redacted] | |
| Analyte | CP-I | CP-III |
| Matrix | Plasma | Plasma |
| Extraction method | Supported-liquid extraction | Supported-liquid extraction |
| Analytical technique | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| Internal standard | CP-I$^{15}N_4$ | CP-III-$d_8$ |
| Sample volume | 125 µL | 125 µL |
| Calibration range | 50.0-10,000 pg/mL | 50.0-10,000 pg/mL |
| Precision (%CV) intraday | 1.73%-8.80% | 3.38%-10.2% |
| Precision (%CV) interday | 2.55%-7.31% | 4.58%-9.86% |
| Accuracy (%bias) intraday | 94.0%-103.2% | 92.4%-107.0% |
| Accuracy (%bias) interday | 99.9%-100.1% | 99.6%-100.1% |
| Freeze/thaw stability | 5 cycles, -20°C and -70°C | 5 cycles, -20°C and -70°C |
| Long-term stability | 1211 days at -25°C | 1211 days at -25°C |
| Supported clinical trials | TAK-861-1001 (Except Part G) | |

目次

略号一覧表 ..... 6
2.7.2 臨床薬理試験 ..... 10
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 10
2.7.2.1.1 Oveporexton のヒト生体試料を用いた in vitro 試験 ..... 10
2.7.2.1.2 Oveporexton の臨床薬理を評価した臨床試験 ..... 11
2.7.2.1.3 Oveporexton のファーマコメトリクス解析 ..... 14
2.7.2.1.4 Oveporexton の臨床薬理特性の要約 ..... 14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 17
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 ..... 17
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 ..... 17
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 41
2.7.2.3.1 Oveporexton の PK ..... 41
2.7.2.3.2 Oveporexton の PD ..... 45
2.7.2.3.3 心室再分極に対する影響 ..... 45
2.7.2.3.4 母集団 PK 解析 ..... 49
2.7.2.3.5 曝露－反応解析 ..... 54
2.7.2.3.6 PBPK モデル解析 ..... 69
2.7.2.3.7 内因性要因の影響 ..... 74
2.7.2.3.8 外因性要因の影響 ..... 82
2.7.2.3.9 推奨用法・用量 ..... 86
2.7.2.4 特別な試験 ..... 90
2.7.2.4.1 海外第 1 相　乱用の可能性を評価した試験（TAK-861-1009 試験） ..... 90
2.7.2.5 参考文献 ..... 90
2.7.2.6 付録 ..... 91
2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く） ..... 91
2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点 ..... 101
2.7.2.6.3 臨床薬理試験における oveporexton の血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（試験別） ..... 115
2.7.2.6.4 健康被験者における oveporexton の尿中 PK パラメータの平均値（CV%）（試験別） ..... 120
2.7.2.6.5 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めた臨床試験データ ..... 121
2.7.2.6.6 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めた連続変数のベースライン特性（試験別） ..... 124
2.7.2.6.7 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めたカテゴリカル変数のベースライン特性（試験別） ..... 125

表

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 ..... 11
表 2.7.2.1-2　Oveporexton の臨床薬理試験 ..... 13
表 2.7.2.1-3　患者を対象とした oveporexton の臨床試験 ..... 14
表 2.7.2.2-1　健康男性被験者に[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときのプールした血漿中（投与後 0～168 時間）の総放射能に占める oveporexton 及び代謝物の割合、oveporexton 及び代謝物の累積尿中排泄率、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（TAK-861-1003 試験） ..... 29
表 2.7.2.2-2　Oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの oveporexton の総濃度及び非結合型濃度に基づく曝露量パラメータにおける軽度又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軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者の比較（TAK-861-1004 試験：PK 解析対象集団） ..... 33
表 2.7.2.2-3　Oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの oveporexton の総濃度及び非結合型濃度に基づく曝露量パラメータにおける正常な腎機能を有する被験者と重度の腎機能障害の比較（TAK-861-1005 試験：PK 解析対象集団） ..... 36
表 2.7.2.2-4　Oveporexton の曝露量パラメータにおける oveporexton 単独投与時と oveporexton+フルコナゾール又はイトラコナゾール併用投与時の比較（TAK-861-1007 試験：PK 解析対象集団） ..... 39
表 2.7.2.2-5　Oveporexton の曝露量パラメータにおける oveporexton 単独投与時と oveporexton+フェニトイン併用投与時の比較（TAK-861-1007 試験：PK 解析対象集団） ..... 40
表 2.7.2.3-1　Oveporexton を単回経口投与時の用量比例性の評価（TAK-861-1001 試験） ..... 44
表 2.7.2.3-2　Oveporexton を反復経口投与時の用量比例性の評価（TAK-861-1001 試験） ..... 44
表 2.7.2.3-3　母集団 PK モデルの最終モデルに基づくパラメータ推定値 ..... 51
表 2.7.2.3-4　母集団 PK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションに基づき推定した仮想 NT1 患者集団に oveporexton 1 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$） ..... 54
表 2.7.2.3-5　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 NT1 患者にプラセボ又は oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で 12 週間反復経口投与したときの Week 12 における EDS 及びカタプレキシーに対する有効性の推定値 ..... 63
表 2.7.2.3-6　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プラセボ又は oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で 12 週間反復経口

投与したときの Week 12 における事前に規定した有効性の目標値を達成する NT1 患者の割合の推定値 ..... 63
表 2.7.2.3-7　PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく健康被験者を対象に oveporexton 0.5 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用投与時の oveporexton 単独投与時に対する oveporexton の $AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比の予測値（90% CI） ..... 71
表 2.7.2.3-8　PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく健康被験者を対象に oveporexton〔用法及び用量：2 mg（最大推奨用量）又は 3.5 mg（最大推奨用量を超える用量）を 3 時間間隔で BID 反復経口投与〕との併用下又は非併用下でミダゾラム 5 mg を単回経口投与したときのミダゾラムの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値（90% CI）、並びにミダゾラム単独投与時に対する幾何平均比（90% CI）の予測値 ..... 73
表 2.7.2.3-9　Oveporexton 5 及び 30 mg を QD 反復経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータにおける日本人健康被験者と外国人健康被験者の比較 （TAK-861-1001 試験：パート B 及び E） ..... 76

図

図 2.7.2.2-1　健康被験者に oveporexton 又はプラセボを反復経口投与したときの Day 14（パート B、C）又は Day 19（パート E）における 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比のベースラインとの比（TAK-861-1001 試験：パート B、C 及び E：安全性解析対象集団） ..... 20
図 2.7.2.2-2　NT1 患者に oveporexton 又はプラセボを反復経口投与したときの Day 28 における 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比のベースラインとの比（TAK-861-1001 試験：パート D 及び G：安全性解析対象集団） ..... 22
図 2.7.2.2-3　外国人健康成人被験者に oveporexton 5 mg を QD 反復経口投与したときの Day 10 における oveporexton の血漿中濃度及び CSF 中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1001 試験：パート F：PK 解析対象集団） ..... 25
図 2.7.2.2-4　健康男性被験者に[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの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の平均値の推移（線形スケール）（TAK-861-1003 試験） ..... 27
図 2.7.2.2-5　ヒトにおける oveporexton の推定代謝経路 ..... 30
図 2.7.2.2-6　軽度又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並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者に oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの投与後 24 時間までの oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1004 試験：PK 解析対象集団） ..... 32

図 2.7.2.2-7　正常な腎機能を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者に oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1005 試験：PK 解析対象集団） ..... 35
図 2.7.2.2-8　Oveporexton 単独投与時及び oveporexton+フルコナゾール又はイトラコナゾール併用投与時の oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1007 試験） ..... 38
図 2.7.2.2-9　Oveporexton 単独投与時及び oveporexton+フェニトイン併用投与時の oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1007 試験） ..... 40
図 2.7.2.3-1　Oveporexton の血漿中濃度（個別値）と ΔΔQTcS の関係（パート A、B、C 及び E の併合データ）（TAK-861-1001 試験：PK/QTc 解析対象集団） ..... 47
図 2.7.2.3-2　線形混合効果モデルに基づく ΔΔQTcS の推定値（平均値及び 90% CI）及び oveporexton の各十分位群の血漿中濃度における ΔΔQTcS の推定値（平均値及び 90% CI）（パート A、B、C 及び E の併合データ）（TAK-861-1001 試験：PK/QTc 解析対象集団） ..... 48
図 2.7.2.3-3　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）に対する共変量の影響 ..... 53
図 2.7.2.3-4　Oveporexton の $C_{start}$ と MWT による睡眠潜時の実測値及び参照被験者（用法：BID 投与、地域：北米以外）における曝露－反応モデルの最終モデルに基づく推定値の関係 ..... 59
図 2.7.2.3-5　Oveporexton の $C_{avg,day}$ と ESS 合計スコアの実測値及び参照被験者（性別：男性、地域：欧州）における曝露－反応モデルの最終モデルに基づく推定値の関係 ..... 61
図 2.7.2.3-6　Oveporexton の $C_{avg,6-24}$ と 1 日のカタプレキシーエピソード数の実測値及び参照被験者（地域：北米以外）における曝露－反応モデルの最終モデルに基づく推定値の関係 ..... 62
図 2.7.2.3-7　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した不眠症の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 ..... 65
図 2.7.2.3-8　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した不眠症の持続期間の Kaplan-Meier 曲線 ..... 65
図 2.7.2.3-9　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した尿関連事象の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 ..... 67
図 2.7.2.3-10　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した尿関連事象の持続期間の Kaplan-Meier 曲線 ..... 67
図 2.7.2.3-11　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（1 日投与量及び母集団 PK モデルの最終モデルに基づく T3 錠に対する相対的バイオアベイラビリティの推定値により補正した oveporexton の $C_{avg,ss}$）の日本人被験者と非日本人被験者の比較 ..... 78

図 2.7.2.3-12 Oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$）に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響（TAK-861-1004 試験及び TAK-861-1005 試験） ..... 79
図 2.7.2.3-13 母集団 PK 解析に基づく oveporexton の CL/F に対する腎機能 〔eGFR（mL/min）〕の影響 ..... 81
図 2.7.2.3-14 Oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$）に対する CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤の影響（TAK-861-1007 試験） ..... 84

## 略号一覧表

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| ABC | ATP-binding cassette（－） |
| ADME | absorption, distribution, metabolism, and excretion（吸収、分布、代謝及び排泄） |
| AE | adverse event（有害事象） |
| AGP | alpha(1)-acid glycoprotein（$\alpha_1$-酸性糖タンパク質） |
| ALP | alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ） |
| ALT | alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ） |
| ANOVA | analysis of variance（分散分析） |
| 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） |
| $AUC_{24}$ | area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours（投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{24,ss}$ | area under the 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）<br>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） |
| $AUC_{inf,u}$ | area under the plasma concentration-time curve for unbound drug 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非結合型濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{last}$ | 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） |
| $AUC_{last,u}$ | area under the plasma concentration-time curve for unbound drug 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非結合型濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{\tau}$ | area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval（1 投与間隔内の血漿中濃度－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） |
| BCRP | breast cancer resistance protein（－） |
| BID | twice daily（1 日 2 回） |
| BMI | body mass index（体格指数） |
| BSEP | bile salt export pump（－） |
| Caco-2 | human colon adenocarcinoma（ヒト結腸腺癌） |
| $C_{avg,6-24}$ | average plasma concentration from 6 AM to midnight（午前 6 時から深夜 0 時までの平均血漿中濃度） |
| $C_{avg,day}$ | average plasma concentration on a given day（1 日の平均血漿中濃度） |
| $C_{avg,ss}$ | 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） |
| CI | confidence interval（信頼区間） |
| 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） |

## 略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| $C_{max,ss,u}$ | maximum unbound plasma concentration during a dosing interval, at steady state（定常状態における最高血漿中非結合型濃度） |
| $C_{max,u}$ | maximum unbound plasma concentration after dose administration（最高血漿中非結合型濃度） |
| $C_{min,ss}$ | minimum plasma concentration during a dosing interval, at steady state（定常状態における最低血漿中濃度） |
| CP-I | coproporphyrin-I（コプロポルフィリン I） |
| CP-III | coproporphyrin-III（コプロポルフィリン III） |
| C-QTc | concentration-QTc（濃度－QTc） |
| CSF | cerebrospinal fluid（脳脊髄液） |
| CSR | clinical study report（治験総括報告書） |
| $C_{start}$ | plasma concentration at the start of an MWT session（各 MWT セッション開始時点の血漿中濃度） |
| CV | coefficient of variation（変動係数） |
| CYP | cytochrome P450（チトクローム P450） |
| $EC_{50}$ | concentration that produces 50% of the maximum effect（50%有効濃度） |
| 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） |
| $E_{max}$ | maximum effect（最大効果） |
| ESS | Epworth Sleepiness Scale（エプワース眠気尺度） |
| $f_a$ | fraction absorbed（吸収率） |
| FDA | Food and Drug Administration（米国食品医薬品局） |
| $fm_{CYP3A4}$ | fraction metabolized by CYP3A4（代謝に占める CYP3A4 の寄与率） |
| Geo | geometric（幾何） |
| GGT | gamma-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ） |
| GM | geometric mean（幾何平均値） |
| GMR | geometric mean ratio（幾何平均値の比） |
| GSH | glutathione（グルタチオン） |
| hERG | human ether-à-go-go-related gene（ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子） |
| HI | hepatic impairment（肝機能障害） |
| HSA | human serum albumin（ヒト血清アルブミン） |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration（50%阻害濃度） |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議） |
| IQR | interquartile range（四分位範囲） |
| $K_a$ | first order absorption rate constant（一次吸収速度定数） |
| $k_{inact}$ | maximal inactivation rate constant（最大不活性化速度定数） |
| LSM | least squares mean（最小二乗平均値） |
| MATE | multidrug and toxin extrusion（－） |
| MDR | multidrug resistance protein（－） |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease（－） |
| MRD | multiple rising dose（反復漸増投与） |
| MRP | multidrug resistance associated protein（－） |
| MSE | mean squared error（平均二乗誤差） |
| MWT | Maintenance of Wakefulness Test（覚醒維持検査） |

## 略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| NA | not applicable（－） |
| NQ | not quantified（－） |
| NT1 | narcolepsy type 1（ナルコレプシータイプ 1） |
| NT2 | narcolepsy type 2（ナルコレプシータイプ 2） |
| OAT | organic anion transporter（－） |
| OATP | organic anion transporting polypeptide（－） |
| OCT | organic cation transporter（－） |
| OX | orexin（オレキシン） |
| OX2R | orexin receptor 2（オレキシン 2 受容体） |
| PBPK | physiologically-based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論） |
| pcVPC | prediction-corrected visual predictive check（－） |
| PD | pharmacodynamic(s)（薬力学） |
| Pgp | P-glycoprotein（P-糖タンパク質） |
| PK | pharmacokinetic(s)（薬物動態） |
| Q1 | 1st quartile（第 1 四分位群） |
| $Q_1/F$ | apparent intercompartmental clearance after extravascular administration（見かけのコンパートメント間クリアランス） |
| Q2 | 2nd quartile（第 2 四分位群） |
| Q3 | 3rd quartile（第 3 四分位群） |
| Q4 | 4th quartile（第 4 四分位群） |
| QD | once daily（1 日 1 回） |
| QTc | QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔） |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula（Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔） |
| $R_{ac(AUC)}$ | accumulation ratio based on $AUC_{24}$（AUC に基づく蓄積率） |
| $R_{ac(Cmax)}$ | accumulation ratio based on $C_{max}$（$C_{max}$ に基づく蓄積率） |
| RI | renal impairment（腎機能障害） |
| RSE | relative standard error（相対標準誤差） |
| SD | standard deviation（標準偏差） |
| SL | sleep latency（睡眠潜時） |
| SRD | single rising dose（単回漸増投与） |
| TAK-861 | oveporexton（－） |
| 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） |
| $T_{lag1}$<br>$t_{lag}$ | absorption lag time（吸収のラグタイム） |
| $t_{max}$ | time of first occurrence of $C_{max}$（最高血漿中濃度到達時間） |
| $t_{1/2z}$ | terminal phase half-life（終末相における消失半減期） |
| $V_c/F$ | 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） |

略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| VPC | visual predictive check（－） |
| $V_{ss}$ | volume of distribution at steady state after intravenous administration（定常状態における分布容積） |
| $V_{ss}/F$ | 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） |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

Oveporexton（TAK-861）は、脳移行性を有する新規の OX2R 選択的作動薬（低分子化合物）であり、経口投与可能な NT1 の治療薬として開発された。NT1 は脳内の OX 産生神経細胞の脱落が原因となって引き起こされるが、oveporexton は OX2R に対して選択的に作用し、OX 神経ペプチドと同様に OX 受容体を活性化することにより、覚醒、睡眠及び注意力を調節する。また、oveporexton は OX2R を活性化することにより覚醒状態の持続を促進し、カタプレキシーを含む異常な急速眼球運動睡眠関連症状を減少させる。

本モジュールでは、「ナルコレプシータイプ 1」を効能又は効果とした承認取得のための oveporexton の臨床薬理に関する評価結果を記載する。Oveporexton の開発においては、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び臨床試験に加え、これらの試験から得られたデータを用いた母集団 PK 解析、曝露－反応解析、PBPK モデル解析及び C-QTc 解析も実施した。

#### 2.7.2.1.1 Oveporexton のヒト生体試料を用いた in vitro 試験

Oveporexton の非臨床試験では、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 試験を実施し、oveporexton の膜透過性、タンパク結合、代謝及び薬物相互作用の可能性を評価した（表 2.7.2.1-1）。これらの試験の詳細は 2.6.4 に、主な結果は 2.7.2.3.1 に示した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

| Report Number | Study title |
|---|---|
| Absorption | |
| [redacted] | Permeability study of [$^{14}$C]TAK-861 across Caco-2 cells |
| Distribution | |
| [redacted] | In vitro plasma protein binding of [$^{3}$H]T-4060761 in rats, monkeys and humans |
| [redacted] | In vitro distribution of [$^{14}$C]TAK-861 into blood cells in rats, monkeys and humans |
| [redacted] | In vitro protein binding of [$^{14}$C]TAK-861 in HSA, AGP and human liver microsomes |
| Metabolism | |
| [redacted] | Covalent binding assessment of [redacted] and [$^{14}$C]TAK-861 in human hepatocytes |
| [redacted] | Contribution of CYP isoforms to the in vitro metabolism of TAK-861 |
| [redacted] | In vitro metabolic stability of [$^{14}$C]TAK-861 by hepatocytes from humans and animals |
| [redacted] | In vitro metabolism of [$^{14}$C]TAK-861 by hepatocytes of humans, mice, rats, and monkeys |
| [redacted] | Metabolite profiling and identification of TAK-861 in human plasma and urine after single and multiple oral doses of TAK-861 |
| [redacted] | Addendum: Covalent binding assessment of TAK-861 in human hepatocytes |
| [redacted] | Covalent binding assessment of TAK-861 in human hepatocytes |
| [redacted] | In-vitro assessment of covalent binding of [$^{14}$C]TAK-861 in human, monkey, rat, and mouse liver microsomes |
| [redacted] | Identification of cytochrome P450 isozymes involved in the metabolism of [$^{14}$C]TAK-861 and formation of GSH trapped reactive metabolites from [$^{14}$C]TAK-861 by recombinant human supersomes |
| [redacted] | Bioactivation evaluation of [$^{14}$C]TAK-861 in human liver microsomes fortified with glutathione, potassium cyanide, and semicarbazide |
| PK Drug Interactions | |
| [redacted] | In vitro evaluation of CYP induction by TAK-861 in human hepatocytes |
| [redacted] | Inhibitory effects of TAK-861 on CYP activities in human liver microsomes |
| [redacted] | Inhibitory study of TAK-861 using OATP1B1/B3 expressing cells |
| [redacted] | In vitro transporter inhibition and substrate studies of TAK-861 with human BCRP, BSEP and MDR1 efflux (ABC) transporter, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 uptake transporters |
| [redacted] | In vitro interaction studies of TAK-861 with human MDR3, MRP2, MRP3, MRP4 and mouse Bsep efflux (ABC) transporters |
| [redacted] | Time- and concentration-dependent inactivation kinetics of cytochrome P450 enzyme 3A4/5 by T-4060761 in human liver microsomes |

Note that T-4060761 was the original designator for oveporexton and was used in some nonclinical studies.

### 2.7.2.1.2 Oveporexton の臨床薬理を評価した臨床試験

Oveporexton の臨床薬理試験では、成人に対して 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。また、NT1 患者を対象とした臨床試験から得られたデータを用いて、NT1 患者における oveporexton の PK 並びに oveporexton の PK と有効性及び安全性／忍容性の関係を評価し、NT1 患者における用法及び用量を検討した。

Oveporexton の臨床薬理試験として、oveporexton の単回投与[1]（対象：健康被験者）及び反復投与（対象：健康被験者及び NT1 患者）試験（TAK-861-1001 試験、first-in-human 試験）に加え、健康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）、マスバランス試験（TAK-861-1003 試験）、肝機能障害の影響試験（TAK-861-1004 試

[1] 初期製剤であるT1錠を用いた食事の影響の評価を含む。

験）、腎機能障害の影響試験（TAK-861-1005 試験）、T1 錠に対する T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験並びにフルコナゾール、イトラコナゾール又はフェニトインとの薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）、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（T3 錠）を用いた食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）及び[redacted]錠剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価した試験（TAK-861-1011 試験）を実施し、さらに、特別な試験として、乱用の可能性を評価した試験（TAK-861-1009 試験）も実施した（表 2.7.2.1-2）。それらの臨床試験のうち、日本は TAK-861-1001 試験に参加した。TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験については、2.7.1 に示した。

また、健康被験者及び NT1 患者を対象とした第 1/1b 相試験 1 試験（TAK-861-1001 試験）、NT1 患者を対象とした第 2 相試験 1 試験（TAK-861-2001 試験）及び第 3 相試験 2 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）、並びに第 2/3 相長期継続投与試験 1 試験（TAK-861-2003 試験）から、NT1 患者における PK 及び PD データが得られている（表 2.7.2.1-3）。それらの臨床試験のうち、日本は TAK-861-3002 試験を除く 4 試験に参加した。

Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験の一覧（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）を 2.7.2.6.1 に示した。

表 2.7.2.1-2 Oveporexton の臨床薬理試験

| Trial number | Trial title | Formulation studied |
|---|---|---|
| PK and Safety/Tolerability | | |
| TAK-861-1001 (Parts A-C, E, and F) | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of TAK-861 in healthy adult and elderly subjects and subjects with narcolepsy type 1 | Oral suspension<br>Oral T1 tablet |
| PD | | |
| TAK-861-1002 | A randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-period crossover Phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of oral TAK-861 in an acute sleep phase delay paradigm in healthy male subjects | Oral T1 tablet |
| ADME | | |
| TAK-861-1003 | A phase 1 study to characterize the mass balance, pharmacokinetics, absorption, metabolism, and excretion of [$^{14}$C]TAK-861 in healthy adult male participants | Oral suspension |
| Intrinsic Factor PK | | |
| TAK-861-1004 | A phase 1, open-label, study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral dosing of TAK-861 in participants with or without hepatic impairment [a] | Oral T3 tablet |
| TAK-861-1005 | A phase 1, open-label study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral dosing of TAK-861 in participants with or without renal impairment [b] | Oral T3 tablet |
| Extrinsic Factor PK | | |
| TAK-861-1007 | A phase 1, open-label study to evaluate the relative bioavailability of immediate release TAK-861 tablets, and the effects of CYP3A inhibitors fluconazole and itraconazole, and CYP3A inducer phenytoin on the single-dose pharmacokinetic profile of TAK-861 in healthy adults | Oral T1 tablet<br>Oral T2 tablet |
| TAK-861-1010 | A phase 1, open-label, randomized, crossover trial to evaluate the effect of food on the pharmacokinetics of TAK-861 in healthy adult participants | Oral T3 tablet |
| Comparative Bioavailability and Bioequivalence | | |
| TAK-861-1011 | A phase 1, open-label, randomized, crossover trial to evaluate the relative bioavailability of TAK-861 oral tablet formulations in healthy adult participants | Oral T3 tablet |
| Abuse Potential (Special Trial) | | |
| TAK-861-1009 | A phase 1, randomized, double-blind, double-dummy, active- and placebo-controlled, 5-way crossover trial evaluating the abuse potential of TAK-861 in healthy adult nondependent recreational drug users with central nervous system stimulant experience | Oral T3 tablet |

a In TAK-861-1004, participants with normal hepatic function, mild hepatic impairment (Child-Pugh A [5-6]), or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B [7-9]) were evaluated.

b In TAK-861-1005, participants with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min) or severe renal impairment (eGFR <30 mL/min) who were not on dialysis were evaluated.

表 2.7.2.1-3 患者を対象とした oveporexton の臨床試験

| Trial number | Trial title | Formulation Studied |
|---|---|---|
| Controlled Trials | | |
| TAK-861-1001 (Parts D and G) | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of TAK-861 in healthy adult and elderly subjects and subjects with narcolepsy type 1 | Oral T1 tablet<br>Oral T2 tablet |
| TAK-861-2001 | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of TAK-861 for the treatment of narcolepsy with cataplexy (narcolepsy type 1) | Oral T2 tablet |
| TAK-861-3001 | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of TAK-861 for the treatment of narcolepsy with cataplexy (narcolepsy type 1) | Oral T3 tablet |
| TAK-861-3002 | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of TAK-861 for the treatment of narcolepsy with cataplexy (narcolepsy type 1) | Oral T3 tablet |
| Uncontrolled Trials | | |
| TAK-861-2003 | A long-term extension study to evaluate the safety and tolerability of TAK-861 in participants with selected central hypersomnia conditions | Oral T2 tablet<br>Oral T3 tablet |
| Other Trials | | |
| TAK-861-2002 | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of TAK-861 for the treatment of narcolepsy without cataplexy (narcolepsy type 2) | Oral T2 tablet |

### 2.7.2.1.3 Oveporexton のファーマコメトリクス解析

Oveporexton の臨床試験 8 試験から得られたデータを用いて母集団 PK 解析を実施した。また、oveporexton の臨床試験 4 試験から得られた NT1 患者データを用いて曝露－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。各解析の方法及び結果は 2.7.2.3.4（母集団 PK 解析）及び 2.7.2.3.5（曝露－反応解析）に要約し、TAK-861 Population PK Report、TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report 及び TAK-861 Exposure-Response for Safety Report に詳述した。

また、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、PBPK モデル解析を実施した。PBPK モデル解析の方法及び結果は 2.7.2.3.6 に要約し、TAK-861 PBPK Report に詳述した。

さらに、oveporexton の心室再分極に対する影響を評価するため、C-QTc 解析を実施した。C-QTc 解析の方法及び結果は 2.7.2.3.3 に要約し、Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study に詳述した。

### 2.7.2.1.4 Oveporexton の臨床薬理特性の要約

本モジュールに示した臨床薬理データに基づく oveporexton の臨床薬理特性の要約を以下に示す。

・健康被験者及び NT1 患者に oveporexton を単回及び反復経口投与したとき、oveporexton は速やかに吸収され、oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、健康被験者に oveporexton を単回経口投与後で約 0.6～2.5 時間、QD、BID 及び TID 反復経口投与後で約 1～3 時間であ

り、NT1 患者に QD 及び BID 反復経口投与後で約 1～4 時間であった。この結果は、Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験の結果と矛盾しないものであった。

- Oveporexton の曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は、評価したすべての用量範囲（1～75 mg）で用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。
- Oveporexton の錠剤は食事の有無にかかわらず投与可能である。食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）の結果に基づくと、高脂肪・高カロリー食を摂取後に oveporexton 2 mg を錠剤（T3 錠：第 3 相試験で使用された製剤）として単回経口投与したとき、空腹時に単回経口投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 3%低く、oveporexton の $AUC_{inf}$ は 6%大きかった。なお、T3 錠（第 3 相試験で使用された製剤）は市販予定製剤との生物学的同等性が確認されている（2.7.1.3.2.1）。
- Oveporexton の血球への移行は限定的であることが示唆された。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。
- In vitro 試験の結果、ヒト血漿中における[$^3$H]oveporexton のタンパク結合率は 0.05～5 µg/mL の濃度範囲で高く（96%超）、濃度非依存的であった。また、[$^3$H]oveporexton はヒト血漿中において、HSA 及び AGP に結合することが示された。
- Oveporexton の血漿中に対する CSF 中の $AUC_{\tau,ss}$ の比（幾何平均値：約 4.4%）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。
- Oveporexton は主に肝臓での CYP3A4 を介した酸化代謝により消失した。Oveporexton（未変化体）の腎排泄はわずかであった。[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 µCi）を単回経口投与したとき、総放射能の累積糞便中排泄率及び累積尿中排泄率はそれぞれ 80.47%及び 11.02%（いずれも平均値）であり、oveporexton（未変化体）の累積糞便中排泄率及び累積尿中排泄率はそれぞれ 0.5%及び 0.1%（いずれも平均値）であった。
- 血漿中において主要な代謝物〔総放射能（親化合物及び代謝物由来の放射能の総和）に占める割合が 10%を超える代謝物〕は認められなかった。代謝物の累積糞便中排泄率は 80%（平均値）であり、糞便中の主な代謝物は M4（投与した放射能に対する割合は 27.3%）であった。
- Oveporexton の PK に対する人種／民族、年齢、体重及び性別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、人種／民族、年齢、体重及び性別による oveporexton の用量調節は不要である。
- 軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A）では、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 $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ 34%及び 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、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 $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ 14%及び 15%大きかった。非結合型 oveporexton の曝露量パラメータについても概ね同様の結果であった。臨床試験データ及び母集団 PK 解析の結果から、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。Oveporexton は主に肝臓での酸化代謝により消失するため、重度の肝機能障害を有する患者に対する oveporexton の投与は禁忌とする。

- 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 $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ 35%及び 45%大きかった。非結合型 oveporexton の曝露量パラメータについても概ね同様の結果であった。臨床試験データ及び母集団 PK 解析の結果から、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。
- 健康被験者を対象とした薬物相互作用試験及び PBPK モデル解析の結果、CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用時における oveporexton の被相互作用薬としての薬物相互作用について、以下の影響が確認又は示唆された。
- <u>CYP3A 阻害剤との併用</u>
  - 薬物相互作用試験の結果、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。これを踏まえ、強い CYP3A 阻害剤の投与を受けている患者においては、oveporexton の投与は禁忌とする。
  - 薬物相互作用試験の結果、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。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おいては、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。
  - 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。これを踏まえ、弱い CYP3A 阻害剤の投与を受けている患者においては、oveporexton の用量調節は不要である。
- <u>CYP3A 誘導剤との併用</u>
  - 薬物相互作用試験の結果、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。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。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。これを

踏まえ、弱い CYP3A 誘導剤の投与を受けている患者においては、oveporexton の用量調節は不要である。

- In vitro 試験データ及び臨床試験データ並びに PBPK モデル解析に基づくと、oveporexton が相互作用薬（阻害剤又は誘導剤）として主要な代謝酵素及びトランスポーターに対する薬物相互作用を引き起こすことは想定されない。
- 臨床試験データを用いた解析の結果、oveporexton は QT 間隔を延長せず、心電図パラメータに影響を及ぼさなかった。TAK-861-1001 試験のパート A、B、C 及び E の併合データに基づく C-QTc 解析の結果、oveporexton の血漿中濃度と ΔΔQTcS〔プラセボ補正した ΔQTcS（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）〕との関係における傾きの推定値は、0 に近い負の値を示し〔-0.0029 ms/(ng/mL)（90% CI：-0.01451, 0.00879 ms/(ng/mL)）〕、統計学的に有意ではなかった。Oveporexton の血漿中濃度と ΔΔQTcS との関係における切片は 0.51 ms と非常に小さく、統計学的に有意ではなかった。本解析の結果、oveporexton の血漿中濃度が約 400 ng/mL〔oveporexton を最大推奨用量である 4 mg/日で投与（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〕までの濃度範囲において、ΔΔQTcS 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。これは、in vitro 試験で、室温において、3 µg/mL までの濃度で hERG 電流に対する oveporexton の影響が認められなかった〔oveporexton を最大推奨用量である 4 mg/日で投与（oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与）したときのヒトにおける oveporexton の $C_{max,ss,u}$ に対する oveporexton 3 µg/mL での濃度比は 3,000 倍超であった〕（2.6.2.4.3.1.1）ことから予測可能な結果であった。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

試験の詳細は 2.6.4 に、主な結果は 2.7.2.3.1 に示した。

#### 2.7.2.2.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び／又は PD の評価時点の詳細については、2.7.2.6.2 を参照のこと。また、臨床薬理試験において oveporexton を単回及び反復経口投与したときの、oveporexton の血漿中 PK パラメータを 2.7.2.6.3 に、oveporexton の尿中 PK パラメータを 2.7.2.6.4 に示した。

##### 2.7.2.2.2.1 国際共同第 1 相　日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験、日本人健康被験者を対象とした食事及び年齢の影響試験、並びに日本人及び外国人ナルコレプシータイプ 1 患者を対象とした反復投与試験（TAK-861-1001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

本試験は、健康成人被験者、健康高齢被験者及び NT1 患者を対象に、oveporexton を懸濁液又は錠剤として単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価す

る第 1/1b 相、first-in-human 試験である。本試験はパート A～G の 7 つのパートで構成され、各パートでは oveporexton 又はプラセボを経口投与した（2.7.2.6.1）。

**（1）パート A：日本人健康成人被験者を対象とした単回投与試験**

パート A では、日本人健康成人被験者に oveporexton 1～75 mg〔1、3 及び 10 mg：懸濁液／5、25、50 及び 75 mg：錠剤〕又はプラセボを懸濁液又は錠剤として単回経口投与した。コホート A3 では、oveporexton を錠剤として単回経口投与したときの PK に対する食事の影響も評価した。すべての被験者から投与前及び投与後 120 時間まで PK 評価用血漿検体を採取した。また、食事の影響を評価したコホート A3 における食後投与時を除き、すべての被験者から oveporexton を空腹時投与前及び投与後 120 時間まで PK 評価用尿検体を採取した。

血漿中 PK

Oveporexton を懸濁液（用量範囲：1～10 mg）又は錠剤（用量範囲：5～75 mg）として単回経口投与したとき、oveporexton は速やかに吸収され、oveporexton の $t_{max}$ の中央値は 0.60～2.50 時間であった（2.7.2.6.3）。Oveporexton の曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$）の幾何平均値は、用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。Oveporexton は二相性の消失を示し、oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は 17.15～23.61 時間であった。

尿中 PK

Oveporexton を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率の平均値はいずれの oveporexton 群でも 1%未満であった（2.7.2.6.4）。

食事の影響

Oveporexton 5 mg（T1 錠）を高脂肪・高カロリー食の摂取後に錠剤として単回経口投与したとき、空腹時に単回経口投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max}$ の幾何平均値は 46%上昇し、oveporexton の $AUC_{inf}$ の幾何平均値は 37%増加した（2.7.1.2.3.1）。

**（2）パート B：日本人健康成人被験者を対象とした反復投与試験**

パート B では、日本人健康成人被験者に oveporexton 5、20、30 mg 若しくはプラセボを QD、oveporexton 10 mg 若しくはプラセボを BID（各投与日の 1 回目及び 2 回目投与の間隔は約 6 時間）、又は oveporexton 7 mg 若しくはプラセボを TID（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）の用法及び用量で 14 日間反復経口投与した。Oveporexton を BID 反復経口投与された被験者は、各投与日の 1 回目の投与の 6 時間後（昼食摂取の約 2 時間後）に 2 回目の投与を受け、その後 4 時間絶食した後に標準的な夕食を摂取した。Oveporexton を TID 反復経口投与された被験者は、各投与日の 1 回目の投与の 4 時間後（昼食摂取の約 0.5 時間前）及び 8 時間後にそれぞれ 2 回目及び 3 回目の投与を受け、3 回目の投与後に 2 時間絶食した後に標準的な夕食を摂取した。すべての被験者から Day 1 の投与前及び投与後（BID 投与群及び TID 投与群は 1 回目投与前及び投与後）24 時間まで、Day 4、7、11 及び 13 の投与前（BID 投与群及び TID 投与群は 1 回目投与前）、並びに

Day 14 の投与前及び投与後 96 時間（QD 投与群）又は 1 回目投与後 72 時間（BID 投与群及び TID 投与群）まで PK 評価用血漿検体を採取した。また、すべての被験者から Day 1 の投与前（BID 投与群及び TID 投与群は 1 回目投与前）並びに Day 1 及び Day 14 の投与後（BID 投与群及び TID 投与群は 1 回目投与後）24 時間まで PK 評価用尿検体を採取した。さらに、すべての被験者から Day 1、7 及び 14 の投与前（BID 投与群及び TID 投与群は 1 回目投与前）に 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基づく）評価用血液検体を、QD 投与群の被験者から Day 1 の投与前及び投与後 12 時間まで、Day 2 の投与前、並びに Day 14 の投与前及び投与後 24 時間まで OATP1B1/1B3 活性（CP-I 及び CP-III に基づく）評価用血液検体を採取した。

血漿中 PK

Oveporexton を QD、BID 又は TID 14 日間反復経口投与したとき、oveporexton は速やかに吸収され、Day 1 及び Day 14 における oveporexton の $t_{max}$ の中央値は 0.75～4.00 時間であった（2.7.2.6.3 及び TAK-861-1001 CSR, Table 11.j, Table 11.k, Table 11.m, Table 11.n）。Oveporexton の定常状態（Day 14）における曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の幾何平均値は、用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。Day 14 における oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は 16.07～25.26 時間であった。Oveporexton 5～30 mg を QD 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$の幾何平均値はそれぞれ 1.259～1.440 及び 1.337～1.626 であった。また、oveporexton 10 mg を BID 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$の幾何平均値は 1 回目投与及び 2 回目投与でそれぞれ 2.066 及び 1.626 であり、$R_{ac(AUC)}$の幾何平均値は 2.011 であった。さらに、oveporexton 7 mg を TID 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$の幾何平均値は 1 回目投与、2 回目投与及び 3 回目投与でそれぞれ 2.476、1.611 及び 1.470 であり、$R_{ac(AUC)}$の幾何平均値は 1.818 であった。

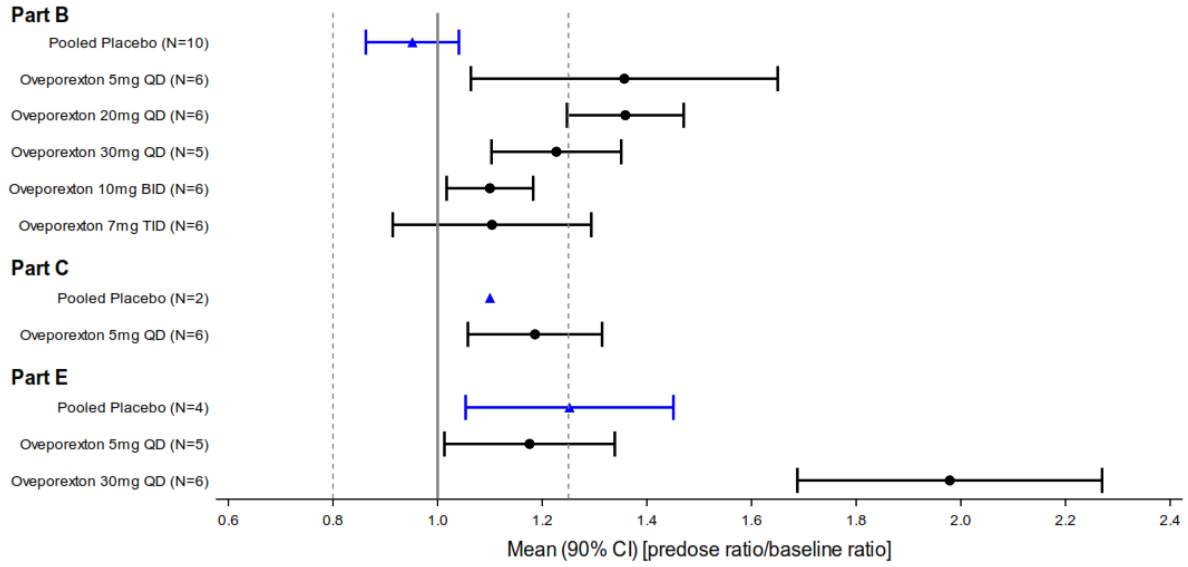
尿中 PK

Oveporexton を 14 日間反復経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率の平均値はいずれの oveporexton 群でも 1%未満であった（2.7.2.6.4 及び TAK-861-1001 CSR, Table 11.o）。

CYP3A 活性に対する影響

Oveporexton を 14 日間反復経口投与したとき、Day 14（投与前）における CYP3A 活性のベースラインからの上昇率の平均値は QD 投与群で 23%～36%（5、20 及び 30 mg QD 投与群でそれぞれ 36%、36%及び 23%）、BID 投与群で 10%及び TID 投与群で 10%であり（TAK-861-1001 CSR, Section 11.4.1.5）、oveporexton 投与群において CYP3A 活性はベースラインからわずかに上昇する傾向が認められたものの、用法及び用量との関連は認められなかった。また、パート B、C 及び E のプラセボ群全体との比較から、oveporexton 投与群における CYP3A 活性のベースラインからの上昇率の 90% CI は、1 日投与量が最大推奨用量を大きく上回る oveporexton 30 mg QD 投与群（パート E）を除きプラセボ群と概ね重なり合っていたことから（図 2.7.2.2-1）、oveporexton が推奨される用法及び用量（以下、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を及ぼすことはないことが示唆された。




Source: TAK-861 Additional Clinical Pharmacology Tables and Figures, Figure 1.1
90% CI is not calculated for N=2.
Reference dashed lines are 0.8 and 1.25.

**図 2.7.2.2-1　健康被験者に oveporexton 又はプラセボを反復経口投与したときの Day 14（パート B、C）又は Day 19（パート E）における 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比のベースラインとの比（TAK-861-1001 試験：パート B、C 及び E：安全性解析対象集団）**

OATP1B1/1B3 活性に対する影響

Oveporexton を QD 14 日間反復経口投与したとき、Day 14 における CP-I 及び CP-III の $C_{max}$ のベースラインに対する比は、oveporexton 群とプラセボ群で同程度であった（TAK-861-1001 CSR, Section 11.4.1.6）。したがって、oveporexton が推奨用法・用量において OATP1B1/1B3 の阻害を介した薬物相互作用を引き起こすリスクは低いことが示唆された。

### （3）パート C：日本人健康高齢被験者を対象とした反復投与試験

パート C では、日本人健康高齢被験者に oveporexton 5 mg 又はプラセボを QD 14 日間反復経口投与した。すべての被験者から Day 1 の投与前及び投与後 24 時間まで、Day 4、7、11 及び 13 の投与前、並びに Day 14 の投与前及び投与後 96 時間まで PK 評価用血漿検体を採取した。また、すべての被験者から Day 1 の投与前並びに Day 1 及び Day 14 の投与後 24 時間まで PK 評価用尿検体を、Day 1、7 及び 14 の投与前に CYP3A 活性評価用血液検体を採取した。

血漿中 PK

Oveporexton 5 mg を QD 反復経口投与したとき、oveporexton は速やかに吸収され、Day 1 及び Day 14 における oveporexton の $t_{max}$ の中央値はいずれも 1.00 時間であった（2.7.2.6.3 及び TAK-861-1001 CSR, Table 11.r）。Day 14 における oveporexton の $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 32.42 ng/mL、oveporexton の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は 308.6 ng*h/mL、Day 14 における oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は 28.57 時間であった。

尿中 PK

Oveporexton 5 mg を QD 反復経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率の平均値は 1%未満であった（2.7.2.6.4 及び TAK-861-1001 CSR, Table 11.s）。

CYP3A 活性に対する影響

Oveporexton 5 mg を QD 反復経口投与したとき、Day 14（投与前）における CYP3A 活性のベースラインからの上昇率（平均値は 19%）はプラセボ群（2 例の個別値は 3%及び 17%）と概ね同程度であったことから（TAK-861-1001 CSR, Section 11.4.1.9 及び図 2.7.2.2-1）、oveporexton が CYP3A 活性に対する臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないことが示唆された。

**（4）パート D：日本人及び外国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験**

パート D では、日本人及び外国人 NT1 患者に oveporexton 0.5、4 mg 若しくはプラセボを QD、又は oveporexton 4 mg 若しくはプラセボを BID〔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〕28 日間反復経口投与した。すべての被験者から Day 1 の投与前及び投与後（BID 投与群は 1 回目投与前及び投与後）24 時間まで、Day 7 の投与前（BID 投与群は 1 回目投与前）、Day 14 の投与前及び投与後（BID 投与群は 1 回目投与前及び投与後）14 時間まで、Day 21 の投与前（BID 投与群は 1 回目投与前）、並びに Day 28 の投与前及び投与後（BID 投与群は 1 回目投与前及び投与後）24 時間まで PK 評価用血漿検体を採取した。また、すべての被験者から Day 1、7、14、21 及び 28 の投与前（BID 投与群は 1 回目投与前）に CYP3A 活性評価用血液検体を採取した。さらに、MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR に基づき、oveporexton の有効性と関連する PD（EDS 及びカタプレキシーエピソード数に対する影響）を評価した。

血漿中 PK

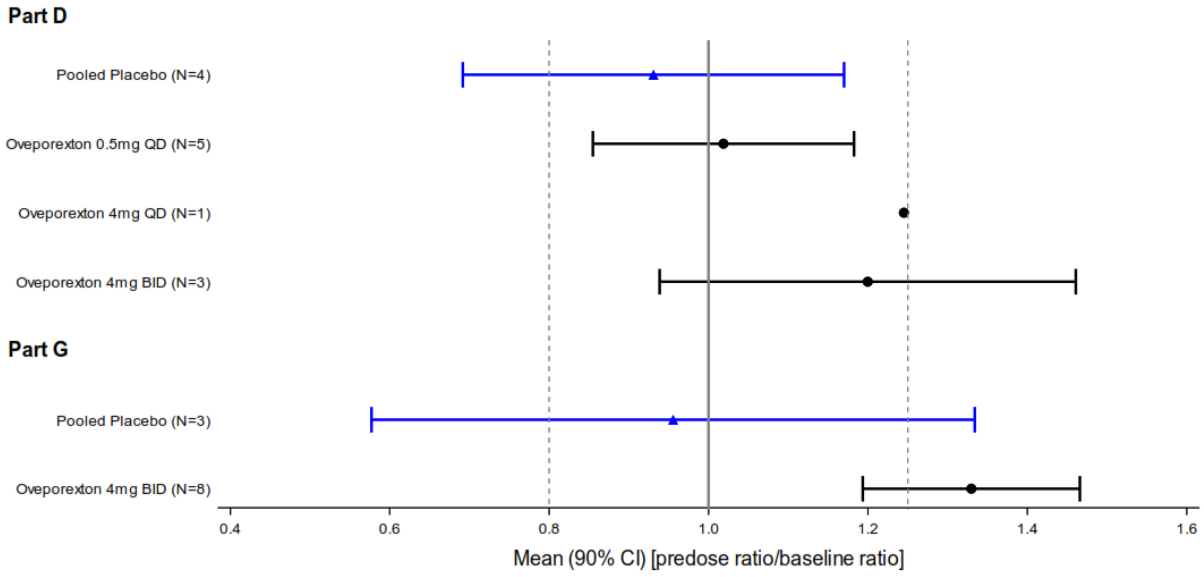
Oveporexton 0.5 mg を QD 28 日間反復経口投与したとき、Day 28 における oveporexton の $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 4.376 ng/mL、$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は 48.65 ng*h/mL、$t_{max}$ の中央値は 1.02 時間であった（2.7.2.6.3）。Oveporexton 0.5 mg を QD 反復経口投与後（Day 28）の Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$の幾何平均値はそれぞれ 1.657 及び 2.089 であった。Oveporexton 4 mg QD 群の Day 28 における評価可能例数は 2 例と少数であったため、oveporexton の定常状態における曝露量の幾何平均値は算出されなかった。

Oveporexton 4 mg を BID 28 日間反復経口投与したとき、Day 28 における oveporexton の 1 回目及び 2 回目投与後の $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 26.02 及び 37.77 ng/mL、それぞれ

に対応する oveporexton の $t_{max}$ の中央値は 3.00 時間及び 3.92 時間（いずれも各投与からの時間）であった（2.7.2.6.3 及び TAK-861-1001 CSR, Table 11.u）。Day 28 における oveporexton の $AUC_{24}$ の幾何平均値は 535.9 ng*h/mL であった。Oveporexton 4 mg を BID 反復経口投与後（Day 28）の Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$の幾何平均値は 1 回目投与及び 2 回目投与でそれぞれ 2.138 及び 2.623 であり、$R_{ac(AUC)}$の幾何平均値は 3.366 であった。

CYP3A 活性に対する影響

Oveporexton 0.5 mg を QD 又は oveporexton 4 mg を BID 28 日間反復経口投与したときの CYP3A 活性は、oveporexton を投与開始後、概ね Day 14 までの間にベースラインからの上昇が確認されており、その後は大きな変化は認められなかった。また、oveporexton 4 mg を QD 28 日間反復経口投与したときの CYP3A 活性の評価可能例数は 1 例のみであり、当該症例における CYP3A 活性は、Day 21 まで上昇した後、Day 28 には Day 14 と同程度まで低下した（TAK-861-1001 CSR, Table 11.v）。Day 28（投与前）における CYP3A 活性のベースラインからの上昇率は oveporexton 0.5 mg QD 群で 5%（平均値）、oveporexton 4 mg QD 群で 25%（1 例の個別値）及び oveporexton 4 mg BID 群で 20%（平均値）であり、用法及び用量との明確な関連は認められなかった。また、パート G を含むプラセボ群との比較から、健康被験者（パート B、C 及び E）での結果と同様に、oveporexton 群のいずれの用法及び用量についても CYP3A 活性のベースラインからの上昇率の 90% CI はプラセボ群と概ね重なり合っていたことから（図 2.7.2.2-2）、oveporexton が CYP3A 活性に対する臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないことが示唆された。




Source: TAK-861 Additional Clinical Pharmacology Tables and Figures, Figure 1.3
Reference dashed lines are 0.8 and 1.25.

図 2.7.2.2-2　NT1 患者に oveporexton 又はプラセボを反復経口投与したときの Day 28 における 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比のベースラインとの比（TAK-861-1001 試験：パート D 及び G：安全性解析対象集団）

有効性と関連する PD

結果は 2.7.3.2.1.1（5）に示した。

### （5）パート E：外国人健康成人被験者を対象とした単回及び反復投与試験

パート E では、外国人健康成人被験者に oveporexton 5 若しくは 30 mg 又はプラセボを Day 1 に単回経口投与し、5 日間のウォッシュアウト期間を設けた後、oveporexton 5 若しくは 30 mg 又はプラセボを Day 6～19 に QD 14 日間反復経口投与した。すべての被験者から Day 1 の投与前及び投与後 120 時間まで、Day 6 の投与後 24 時間まで、Day 9、12、16、18 の投与前、並びに Day 19 の投与前及び投与後 96 時間まで PK 評価用血漿検体を採取した。また、すべての被験者から Day 1 の投与前及び投与後 120 時間まで並びに Day 6 及び Day 19 の投与後 24 時間まで PK 評価用尿検体を、Day 1、12 及び 19 の投与前に CYP3A 活性評価用血液検体を、Day 1 の投与前及び投与後 12 時間まで、Day 2 の投与前、並びに Day 19 の投与前及び投与後 24 時間まで OATP1B1/1B3 活性評価用血液検体を採取した。

血漿中 PK

Oveporexton 5 又は 30 mg を単回経口投与又は QD 14 日間反復経口投与したとき、oveporexton は速やかに吸収され、oveporexton の $t_{max}$ の中央値は 2.06～4.03 時間であった（2.7.2.6.3）。Oveporexton 5 又は 30 mg を単回経口投与したときの oveporexton の $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ 並びに oveporexton 5 又は 30 mg を QD 14 日間反復経口投与したときの oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は、用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。Oveporexton 5 又は 30 mg を単回経口投与したときの oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は 20.20～27.61 時間、oveporexton 5 又は 30 mg を QD 14 日間反復経口投与したときの oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は 25.28～28.08 時間であった。Oveporexton 5 mg を QD 反復経口投与後（Day 19）の Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$の幾何平均値はそれぞれ 1.335 及び 1.478 であり、oveporexton 30 mg を QD 反復経口投与後（Day 19）の Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$の幾何平均値はそれぞれ 1.534 及び 1.512 であった。これらは oveporexton の単回経口投与時の $t_{1/2z}$ から予測可能な結果であった。

尿中 PK

Oveporexton 5 又は 30 mg を単回経口投与又は QD 14 日間反復経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率の平均値はいずれの oveporexton 群でも 1%未満であった（2.7.2.6.4 及び TAK-861-1001 CSR, Table 11.cc）。

CYP3A 活性に対する影響

Oveporexton 5 若しくは 30 mg 又はプラセボを QD 14 日間反復経口投与したときの Day 19 における CYP3A 活性のベースラインからの上昇率の平均値は、プラセボ群では 25%であったのに対し、oveporexton 5 及び 30 mg 群ではそれぞれ 18%及び 98%であり（TAK-861-1001 CSR, Section 11.4.1.14 及び図 2.7.2.2-1）、パート B 及び C で得られた結果と同様に、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を及ぼすことはないことが示唆された。

OATP1B1/1B3 活性に対する影響

Oveporexton 5 又は 30 mg を QD 14 日間反復経口投与したとき、CP-I 及び CP-III の $C_{max}$ はベースラインからわずかに上昇する傾向が認められたが（TAK-861-1001 CSR, Table 11.ee）、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。したがって、oveporexton が推奨用法・用量において OATP1B1/1B3 の阻害を介した薬物相互作用を引き起こすリスクは低いことが示唆された。

**（6）パート F：外国人健康成人被験者を対象とした反復投与試験（CSF 評価を実施）**

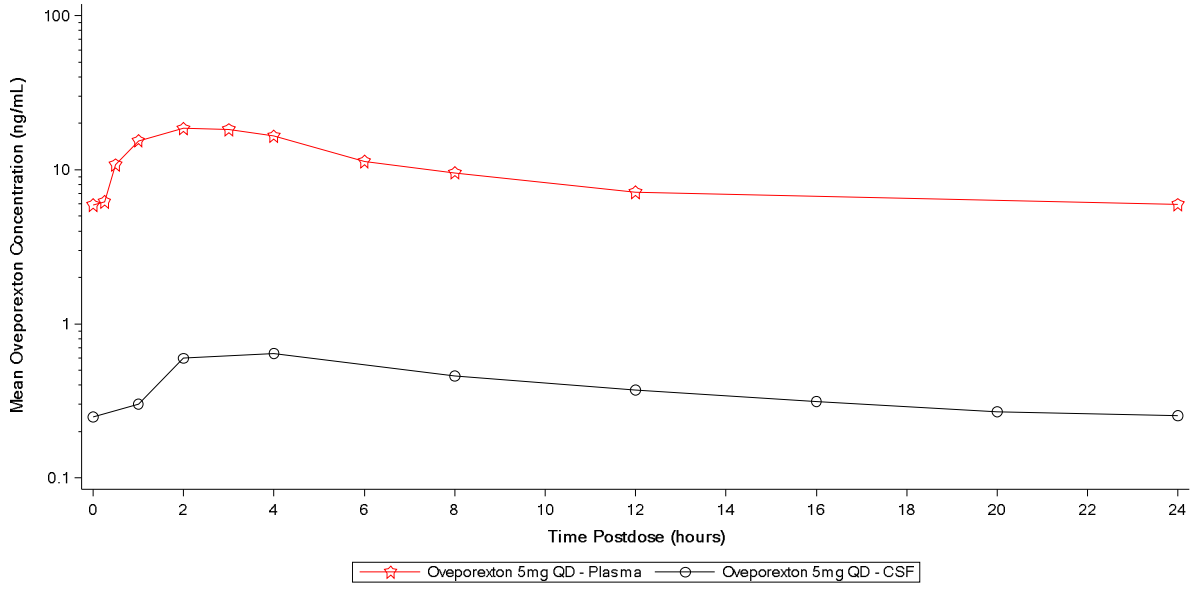
パート F では、外国人健康成人被験者に oveporexton 5 mg 又はプラセボを QD 10 日間反復経口投与した。すべての被験者から Day 1 の投与前及び投与後 24 時間まで、Day 4 及び 7 の投与前、並びに Day 10 の投与前及び投与後 96 時間まで PK 評価用血漿検体を採取した。また、投与前の Day -1 並びに Day 10 の投与前及び投与後 24 時間まで PK 評価用 CSF 検体を採取した。

血漿中 PK

Oveporexton 5 mg を QD 10 日間反復経口投与したとき、oveporexton の $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 19.38 ng/mL、$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は 213.3 ng*h/mL、$t_{max}$ の中央値は 2.05 時間であった（2.7.2.6.3）。

CSF 中 PK

Oveporexton 5 mg を QD 10 日間反復経口投与したとき、Day 10（定常状態）における oveporexton の CSF 中の $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 0.6396 ng/mL、oveporexton の CSF 中の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は 8.845 ng*h/mL、oveporexton の CSF 中の $t_{max}$ の中央値は 4.00 時間であった（TAK-861-1001 CSR, Table 11.ff）。血漿中に対する CSF 中の $AUC_{\tau,ss}$ の比〔幾何平均値：0.04364（幾何 CV%：17.8%）〕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（TAK-861-1001 CSR, Section 11.4.1.16）。Oveporexton 5 mg を QD 10 日間反復経口投与したときの、Day 10 における oveporexton の血漿中濃度及び CSF 中濃度の平均値の推移を片対数スケールで図 2.7.2.2-3 に示した。




Source: TAK-861 Additional Clinical Pharmacology Tables and Figures, Figure 2

**図 2.7.2.2-3　外国人健康成人被験者に oveporexton 5 mg を QD 反復経口投与したときの Day 10 における oveporexton の血漿中濃度及び CSF 中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1001 試験：パート F：PK 解析対象集団）**

### （7）パート G：中国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験

パート G では、中国人 NT1 患者〔中国（mainland China）において組み入れられた NT1 患者、以下同様〕に oveporexton 4 mg 又はプラセボを BID〔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〕28 日間投与した。すべての被験者から Day 1 の 1 回目投与前及び投与後 24 時間まで、Day 7 の 1 回目投与前、Day 14 の 1 回目投与前及び投与後 14 時間まで、Day 21 の 1 回目投与前、並びに Day 28 の 1 回目投与前及び投与後 24 時間まで PK 評価用血漿検体を採取した。また、すべての被験者から Day 1、7、14、21 及び 28 の 1 回目投与前に CYP3A 活性評価用血液検体を採取した。

<u>血漿中 PK</u>

Oveporexton 4 mg を BID 28 日間反復経口投与したとき、oveporexton は速やかに吸収され、Day 1、14 及び 28 における 1 回目及び 2 回目投与後の oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、それぞれ 0.90～1.20 時間及び 1.95～2.00 時間（いずれも各投与からの時間）であった（2.7.2.6.3 及び TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Table 2.f）。Day 28 における 1 回目及び 2 回目投与後の oveporexton の $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 44.53 及び 46.72 ng/mL、Day 28 における $AUC_{24}$ の幾何平均値は 653.2 ng*h/mL、Day 28 における oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は 26.51 時間であった。Day 28 における Day 1 に対する oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$ の幾何平均値は 1 回目投与及び 2 回目投与でそれぞれ 1.668 及び 1.392 であり、$R_{ac(AUC)}$ の幾何平均値は 1.669 であった。

CYP3A 活性に対する影響

Oveporexton 4 mg を BID 反復経口投与したとき、Day 28 における CYP3A 活性のベースラインからの上昇率は 33%であったが（TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Section 2.5.4.1.2）、CYP3A 活性のベースラインからの上昇率の 90% CI はプラセボ群と概ね重なり合っていたことから（図 2.7.2.2-2）、oveporexton が CYP3A 活性に対する臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないことが示唆された。

有効性と関連する PD

結果は 2.7.3.2.1.1（5）に示した。

### 2.7.2.2.2.2 海外第 1 相　健康成人を対象に眠気に対する影響を評価した試験（TAK-861-1002 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

#### （1）試験デザイン

TAK-861-1002 試験は、健康成人男性被験者（NT1 患者ではなく、通常の睡眠覚醒習慣がある者）を対象に、急性睡眠相後退パラダイムにおける oveporexton を経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験である。被験者は 3 つの投与順序のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けられ、各投与期に以下の 3 つの用法及び用量のいずれかで oveporexton 又はプラセボの投与を受けた。各投与期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 低用量の oveporexton（15 mg）：午後 11 時頃に oveporexton 10 mg を単回経口投与し、4 時間後の午前 3 時頃に oveporexton 5 mg を単回経口投与
- 高用量の oveporexton（40 mg）：午後 11 時頃に oveporexton 30 mg を単回経口投与し、4 時間後の午前 3 時頃に oveporexton 10 mg を単回経口投与
- プラセボ：午後 11 時頃にプラセボを単回経口投与し、4 時間後の午前 3 時頃にプラセボを単回経口投与

各投与期において、Day 1 の投与前から初回投与後約 10 時間の最終評価までは断眠とした。

#### （2）結果

PK

Oveporexton 15 又は 40 mg を経口投与したとき、oveporexton の 1 回目及び 2 回目投与後の $t_{max}$ の中央値は、それぞれ約 3～4 時間及び 5.5 時間（いずれも 1 回目投与からの時間）であった。15 mg から 40 mg への用量の増加に伴い、oveporexton の曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$）は概ね用量比例的に増加した（2.7.2.6.3 及び TAK-861-1002 CSR, Table 11.i）。

PD

MWT による平均睡眠潜時の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、oveporexton 15 mg 投与時及び 40 mg 投与時のいずれにおいても統計学的に有意であった（TAK-861-1002 CSR, Table 11.d）。

### 2.7.2.2.2.3 海外第 1 相　マスバランス試験（TAK-861-1003 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

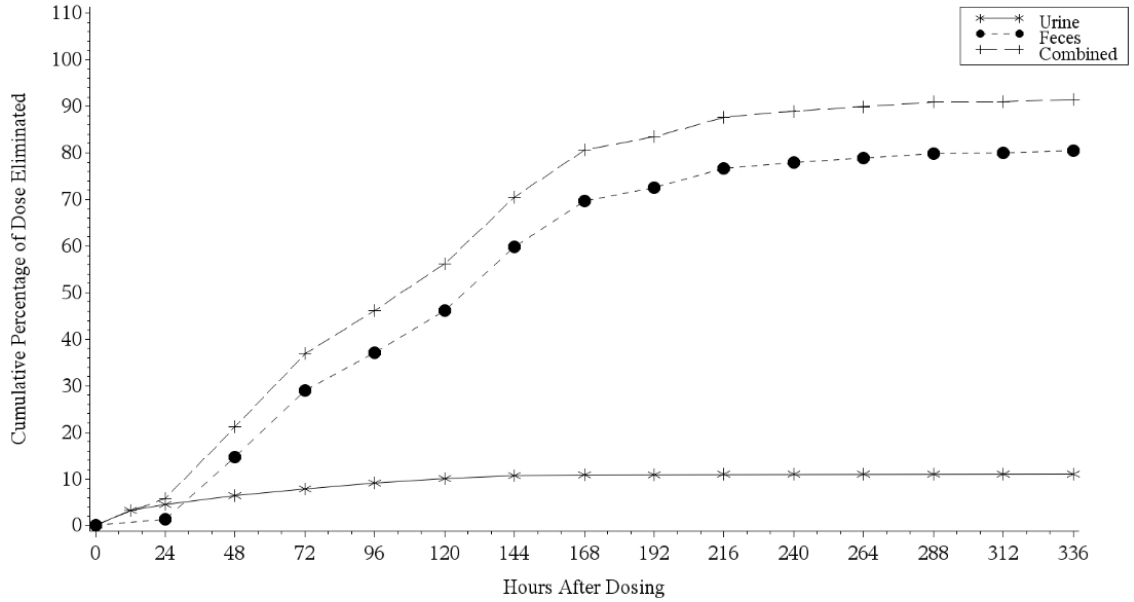
#### （1）試験デザイン

TAK-861-1003 試験は、健康成人男性被験者 6 例を対象に[$^{14}$C]oveporexton のマスバランスを評価する第 1 相、非盲検、単回投与試験である。被験者に[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi、0.037 MBq）を懸濁液として単回経口投与した。

#### （2）結果

##### 1）マスバランス

評価期間終了時までの総放射能の尿中及び糞便中の累積排泄率の合計の平均値（SD）は 91.49（1.1912）%、総放射能の累積尿中排泄率及び累積糞便中排泄率の平均値（SD）はそれぞれ 11.02（1.2919）%及び 80.47（1.0417）%であった（図 2.7.2.2-4 及び TAK-861-1003 CSR, Table 11.g）。Oveporexton（未変化体）の累積尿中排泄率及び累積糞便中排泄率の合計の平均値は 0.6%であった（表 2.7.2.2-1）。投与後 336 時間までに、投与した放射能の 90%超（平均値）が糞便中又は尿中に回収された。




Source: TAK-861-1003 CSR Figure 11.d

図 2.7.2.2-4　健康男性被験者に[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの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の平均値の推移（線形スケール）（TAK-861-1003 試験）

### 2）血液及び血漿中の PK データ

血液及び血漿のいずれにおいてもすべての被験者で総放射能濃度が定量可能であった投与後 0.25～168 時間において、各評価時点における総放射能の血液－血漿中濃度比の平均値の範囲は 0.6054～0.8989 であり、oveporexton 関連物質の血球への移行は限定的であることが示唆された。

[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの oveporexton の血漿中濃度の $t_{max}$ の中央値は 2.027 時間、$C_{max}$ の幾何平均値は 147.6 ng/mL、$AUC_{inf}$ の幾何平均値は 2,127 ng*h/mL であった（2.7.2.6.3）。

[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの総放射能の血液中濃度の $t_{max}$ の中央値は 1.020 時間、$C_{max}$ の幾何平均値は 178.8 ng/mL（oveporexton 当量）であった。また、総放射能の血液中濃度の $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値は、それぞれ 3,698 及び 4,473 ng*h/mL（oveporexton 当量）であった。

[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの総放射能の血漿中濃度の $t_{max}$ の中央値は 1.241 時間、$C_{max}$ の幾何平均値は 263.1 ng/mL（oveporexton 当量）であった。また、総放射能の血漿中濃度の $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値は、それぞれ 4,970 及び 5,765 ng*h/mL（oveporexton 当量）であった。

総放射能の $AUC_{inf}$ に基づく血液－血漿中濃度比の幾何平均値は 0.7760 であった。

### 3）代謝物プロファイル

血漿中の主な構成成分は oveporexton（未変化体）であり、Hamilton 法を用いて投与後 0～168 時間まで（1 例は 120 時間まで）プールした血漿中の総放射能に占める oveporexton（未変化体）の割合の平均値は 59.9%であった（表 2.7.2.2-1）。血漿中の主な代謝物は M4 及び M30 であり、プールした血漿中の総放射能に占める代謝物 M4 及び M30 の割合の平均値はそれぞれ 5.12%及び 4.92%であり、その他の代謝物の割合はいずれも 4%未満であった（[redacted], [redacted]）。血漿中において主要な代謝物（親化合物及び代謝物について測定された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。

Oveporexton（未変化体）の累積尿中排泄率の平均値は 0.1%であった。尿中の主な代謝物は M8 及び M9（酸化代謝物 M4 及び M12 のグルクロン酸抱合体）並びに M29（酸化代謝物 M4 及び M12 の硫酸抱合体）であった。その他の代謝物の累積尿中排泄率の平均値は、いずれも 1%未満であった（表 2.7.2.2-1）。

Oveporexton（未変化体）の累積糞便中排泄率の平均値は 0.5%であった。Oveporexton は主に肝臓での酸化代謝を介して消失し、代謝物の累積糞便中排泄率の平均値は 80%であった（表 2.7.2.2-1）。糞便中の主な代謝物は M4（酸化代謝物）、M16（カルボン酸誘導体）、M12（酸化代謝物）、M19（酸化的脱フッ素化誘導体）及び M17（カルボン酸誘導体）であり、これら代謝物の累積糞便中排泄率の平均値はいずれも 4%超であった。その他の代謝物の累積糞便中排泄率の平均値は、いずれも 4%未満であった（[redacted], [redacted]）。

血漿中、尿中及び糞便中で同定された代謝物に基づくヒトにおける oveporexton の推定代謝経路を図 2.7.2.2-5 に示した。ヒトにおける oveporexton の代謝に関する詳細な考察については、2.6.4.5 を参照のこと。

表 2.7.2.2-1　健康男性被験者に[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときのプールした血漿中（投与後 0～168 時間）の総放射能に占める oveporexton 及び代謝物の割合、oveporexton 及び代謝物の累積尿中排泄率、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（TAK-861-1003 試験）

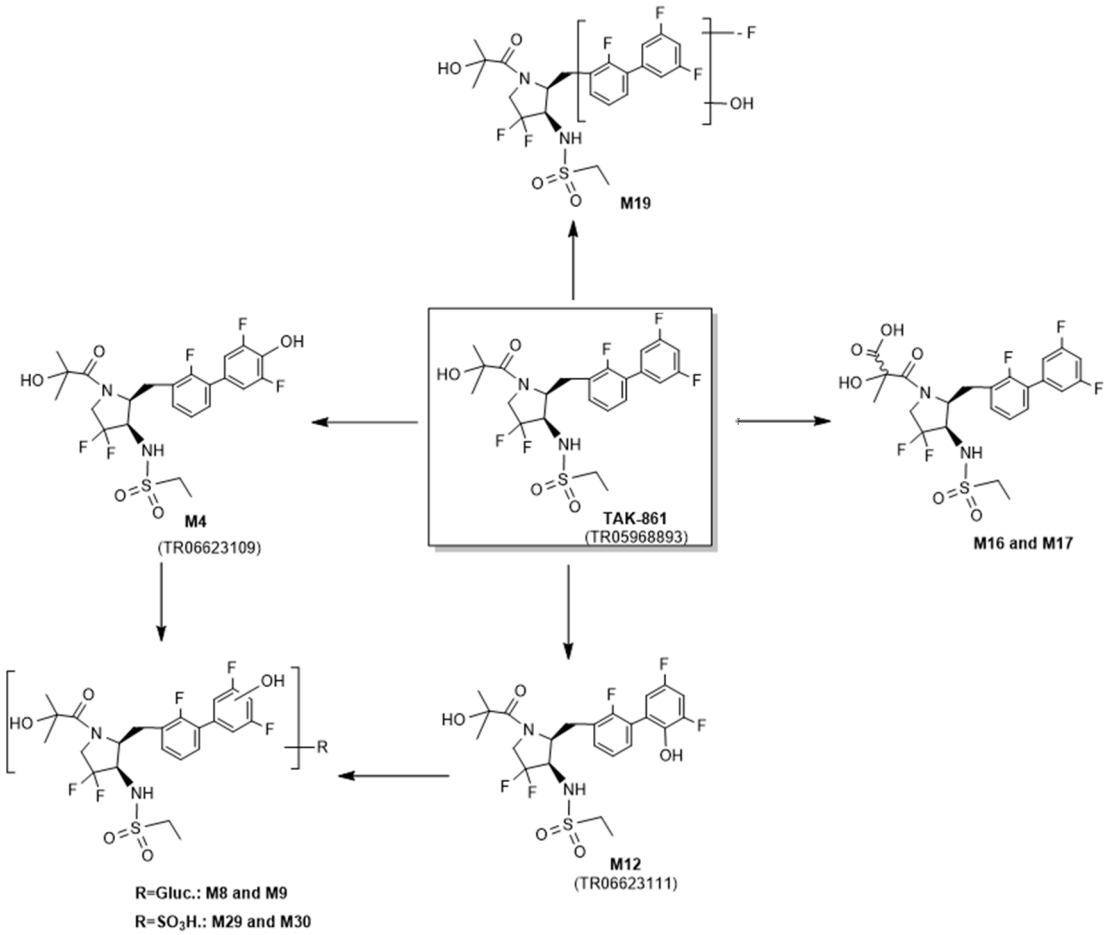
| | Plasma [a] (n=6) | Urine (n=6) | Feces (n=6) | Feces+Urine (n=6) |
|---|---|---|---|---|
| Parameter | Mean % radioactivity | | Mean % dose | |
| Unchanged oveporexton | 59.9 | 0.1 | 0.5 | 0.6 |
| M4 | 5.12 | 0.3 | 27.3 | 27.6 |
| M8 | 2.61 | 2.7 | NQ | 2.7 |
| M9 | 3.53 | 2.0 | NQ | 2.0 |
| M12 | 3.78 | 0.1 | 5.0 | 5.2 |
| M16 | NQ | 0.5 | 6.5 | 7.0 |
| M17 | NQ | 0.3 | 4.2 | 4.5 |
| M19 | NQ | NQ | 4.5 | 4.5 |
| M29 | 2.12 | 1.2 | NQ | 1.2 |
| M30 | 4.92 | 0.2 | NQ | 0.2 |
| Others | 18.1 [a] | 3.7 [b] | 32.5 [c] | 36.1 |
| Total % radioactivity | 100 | 11.0 | 80.5 | 91.5 |
| % of dose eliminated | NA | 11.0 | 80.5 | 91.5 |

Source: [redacted], [redacted]

a Each of the other components accounted for <4% in AUC in pooled plasma for each participant. 0-120 hours for one participant.

b Each of the other components accounted for <1% dose in pooled urine for each participant.

c Each of the other components accounted for <4% in pooled feces for each participant.




Source: [redacted], [redacted]

図 2.7.2.2-5　ヒトにおける oveporexton の推定代謝経路

### 2.7.2.2.2.4 海外第 1 相　肝機能障害の影響試験（TAK-861-1004 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）

#### （1）試験デザイン

TAK-861-1004 試験は、正常な肝機能を有する被験者、軽度の肝機能障害を有する被験者〔Child-Pugh 分類 A（スコア：5～6）〕及び中等度の肝機能障害を有する被験者〔Child-Pugh 分類 B（スコア：7～9）〕を対象に、oveporexton を経口投与したときの PK に対する肝機能障害の影響を評価する第 1 相、非盲検、並行群間比較試験である。Day 1 に oveporexton 2 mg を経口投与（1 回目投与）後、3 時間の間隔を空けて再度 oveporexton 2 mg を経口投与（2 回目投与）した。1 回目の投与は空腹時投与とし、被験者は各投与のそれぞれ 1 時間後に軽食を摂取した。正常な肝機能を有する被験者（コホート 3）については、軽度の肝機能障害を有する被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者（それぞれコホート 1 及びコホート 2、各 10 例）と BMI（平均値±10%以内）、年齢（平均値±10 歳以内）及び男女比（各性別±2 例以内）を対応させた被験者を 10 例ずつ組み入れる計画とし、コホート 1 及びコホート 2 の両方と対応する被験者がコホート 3 に含まれる場合、コホート 3 の例数は計 20 例未満となることを許容した。

（2）結果

1）軽度の肝機能障害

正常な肝機能を有する被験者（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、以下同様）及び軽度の肝機能障害を有する被験者に oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回（計 4 mg）経口投与したときの、投与後 24 時間までの oveporexton の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-6 に、投与後 216 時間までの oveporexton の血漿中濃度推移を TAK-861-1004 CSR, Figure 3 に示した。

Oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、正常な肝機能を有する被験者及び軽度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても 5.00 時間（1 回目投与からの時間）であった（TAK-861-1004 CSR, Table 13）。Oveporexton の血漿タンパク非結合型分率の平均値は、正常な肝機能を有する被験者及び軽度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても約 2%（タンパク結合率約 98%に相当）で同程度であった（TAK-861-1004 CSR, Table 12）。

軽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 $C_{max}$ は 16%高く、oveporexton の $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ 34%及び 38%大きかった（正常な肝機能を有する被験者に対する軽度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 115.88%、133.96%及び 138.04%）。また、軽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 $C_{max,u}$ は 23%高く、oveporexton の $AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{inf,u}$ はそれぞれ 42%及び 47%大きかった（正常な肝機能を有する被験者に対する軽度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 123.14%、142.36%及び 146.69%）（表 2.7.2.2-2）。

軽度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は、正常な肝機能を有する被験者と比較して 15%延長した（2.7.2.6.3）。軽度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の CL/F 及び $V_z$/F の平均値は、正常な肝機能を有する被験者と比較して小さかった。これは、肝機能障害による oveporexton のバイオアベイラビリティの上昇及び／又はクリアランスの低下に起因する可能性がある。

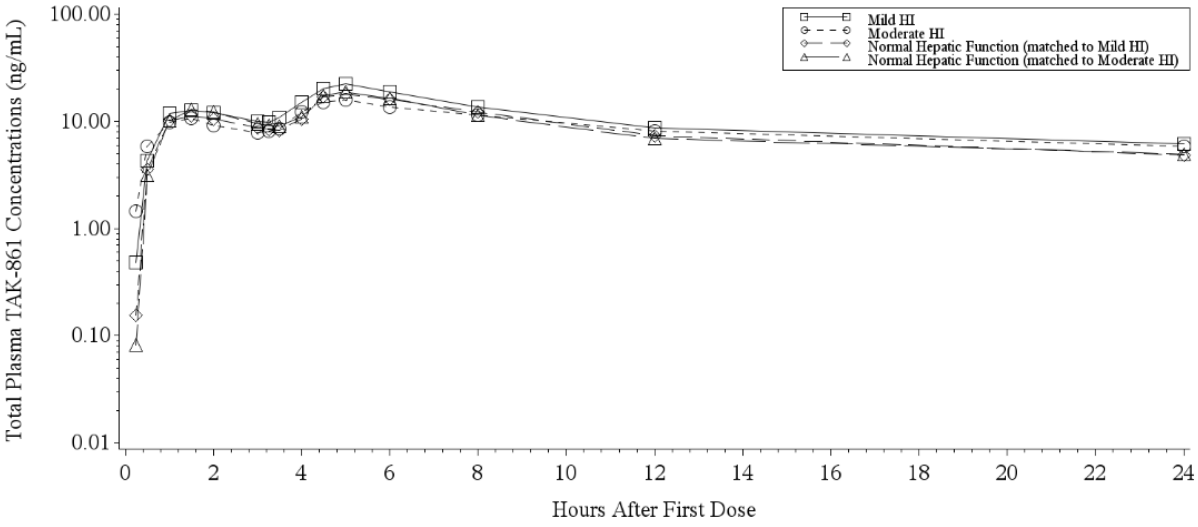
2）中等度の肝機能障害

正常な肝機能を有する被験者（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、以下同様）及び中等度の肝機能障害を有する被験者に oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回（計 4 mg）経口投与したときの、投与後 24 時間までの oveporexton の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-6 に、投与後 216 時間までの oveporexton の血漿中濃度推移を TAK-861-1004 CSR, Figure 3 に示した。

Oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、正常な肝機能を有する被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者で同程度であり、正常な肝機能を有する被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 5.00 時間及び 4.75 時間（いずれも 1 回目投与からの時間）であった（TAK-861-1004 CSR, Table 13）。Oveporexton の血漿タンパク非結合型分率の平均値は、正常な肝機能を有する被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても約 2%（タンパク結合率約 98%に相当）で同程度であった（TAK-861-1004 CSR, Table 12）。

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 $C_{max}$ は 17%低く、oveporexton の $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ 14%及び 15%大きかった（正常な肝機能を有する被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 82.53%、114.28%及び 114.78%）。また、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 $C_{max,u}$ は 11%低く、oveporexton の $AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{inf,u}$ はそれぞれ 23%及び 24%大きかった（正常な肝機能を有する被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 88.89%、123.09%及び 123.63%）（表 2.7.2.2-2）。

中等度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は、正常な肝機能を有する被験者と同程度であった（2.7.2.6.3）。中等度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の CL/F 及び $V_z$/F の平均値は、正常な肝機能を有する被験者と比較して低かった。これは、肝機能障害による oveporexton のバイオアベイラビリティの上昇及び／又はクリアランスの低下に起因する可能性がある。




Source: TAK-861-1004 CSR, Figure 15.2.2.6
Participants received a first dose of 2 mg oveporexton under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg oveporexton at least 3 hours after the first dose.
Mild HI: hepatically-impaired participants with a Child-Pugh score of 5 to 6.
Moderate HI: hepatically-impaired participants with a Child-Pugh score of 7 to 9.
Normal Hepatic Function (matched to Mild HI): healthy participants with normal hepatic function matched to the group mean of Mild HI participants by BMI (±10%), age (±10 years), and sex (±2 per sex).
Normal Hepatic Function (matched to Moderate HI): healthy participants with normal hepatic function matched to the group mean of Moderate HI participants by BMI (±10%), age (±10 years), and sex (±2 per sex).

**図 2.7.2.2-6　軽度又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並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者に oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの投与後 24 時間までの oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1004 試験：PK 解析対象集団）**

表 2.7.2.2-2　Oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの oveporexton の総濃度及び非結合型濃度に基づく曝露量パラメータにおける軽度又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軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者の比較（TAK-861-1004 試験：PK 解析対象集団）

| | Mild HI (Test) | | Matched Normal Hepatic Function (Reference) | | | | | Moderate HI (Test) | | Matched Normal Hepatic Function (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK Parameter | n | Geo LSM | n | Geo LSM | GMR (%) | 90% CI | Inter-participant CV% | n | Geo LSM | n | Geo LSM | GMR (%) | 90% CI | Inter-participant CV% |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 10 | 23.35 | 10 | 20.15 | 115.88 | 100.99, 132.95 | 17.9 | 10 | 16.91 | 10 | 20.49 | 82.53 | 65.34, 104.24 | 30.8 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 10 | 548.8 | 10 | 409.7 | 133.96 | 102.28, 175.45 | 35.9 | 10 | 530.3 | 10 | 464.0 | 114.28 | 93.29, 139.99 | 26.6 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 10 | 574.3 | 10 | 416.0 | 138.04 | 104.03, 183.16 | 37.7 | 10 | 554.3 | 10 | 483.0 | 114.78 | 90.66, 145.32 | 31.1 |
| $C_{max,u}$ (ng/mL) | 10 | 0.5261 | 10 | 0.4272 | 123.14 | 106.97, 141.75 | 18.3 | 10 | 0.3981 | 10 | 0.4478 | 88.89 | 69.08, 114.38 | 33.4 |
| $AUC_{last,u}$ (ng*h/mL) | 10 | 12.37 | 10 | 8.687 | 142.36 | 109.62, 184.87 | 34.7 | 10 | 12.49 | 10 | 10.14 | 123.09 | 95.39, 158.84 | 33.8 |
| $AUC_{inf,u}$ (ng*h/mL) | 10 | 12.94 | 10 | 8.821 | 146.69 | 111.27, 193.39 | 36.8 | 10 | 13.05 | 10 | 10.56 | 123.63 | 93.52, 163.44 | 37.2 |

Source: TAK-861-1004 CSR, Table 15 and Table 16

Participants received a first dose of 2 mg oveporexton under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg oveporexton at least 3 hours after the first dose.

Mild HI: hepatically-impaired participants with a Child-Pugh score of 5 to 6.

Moderate HI: hepatically-impaired participants with a Child-Pugh score of 7 to 9.

Normal Hepatic Function (matched to Mild HI): healthy participants with normal hepatic function matched to the group mean of Mild HI participants by BMI (±10%), age (±10 years), and sex (±2 per sex).

Normal Hepatic Function (matched to Moderate HI): healthy participants with normal hepatic function matched to the group mean of Moderate HI participants by BMI (±10%), age (±10 years), and sex (±2 per sex).

Parameters were natural log-transformed prior to analysis.

Geo LSMs were calculated by exponentiating the LSMs from the model.

GMR (%) = 100 × (Test/Reference).

The 90% CIs for GMRs were calculated by exponentiating the original CIs estimated from the model accordingly.

Inter-participant CV% was calculated as 100 × (square root(exp[MSE] – 1)), where MSE is the residual variance from the model.

### 2.7.2.2.2.5 海外第 1 相　腎機能障害の影響試験（TAK-861-1005 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

#### （1）試験デザイン

TAK-861-1005 試験は、正常な腎機能を有する被験者（eGFR：90 mL/min 以上）及び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）を対象に、oveporexton を経口投与したときの PK に対する腎機能障害の影響を評価する第 1 相、非盲検、並行群間比較試験である。改訂 MDRD 式を用いて算出した eGFR に基づき、スクリーニング時に被験者を各腎機能群に割り付け、Day 1 に oveporexton 2 mg を経口投与（1 回目投与）後、3 時間の間隔を空けて再度 oveporexton 2 mg を経口投与（2 回目投与）した。1 回目の投与は空腹時投与とし、被験者は各投与のそれぞれ 1 時間後に軽食を摂取した。正常な腎機能を有する被験者（コホート 2）については、重度の腎機能障害を有する被験者（コホート 1）と BMI（平均値±10%以内）、年齢（平均値±10 歳以内）及び男女比（各性別±2 例以内）を対応させた被験者を 10 例組み入れる計画とした。

#### （2）結果

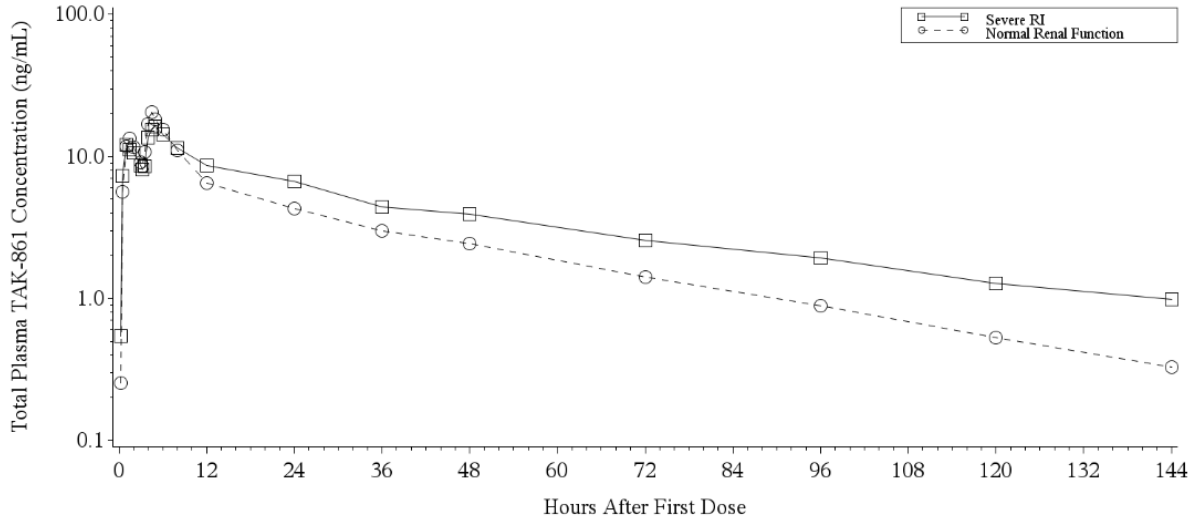
正常な腎機能を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者に oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回（計 4 mg）経口投与したときの oveporexton の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示した。

重度の腎機能障害を有する被験者における oveporexton を 1 回目投与後及び 2 回目投与後の oveporexton の $C_{max}$ は、それぞれ正常な腎機能を有する被験者と比較して低かった。一方で、重度の腎機能障害を有する被験者における oveporexton の血漿中濃度の平均値は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、oveporexton を 2 回目投与後の oveporexton の $t_{max}$ 以降緩やかに低下し、評価期間終了（投与後 144 時間）まで高かった（図 2.7.2.2-7）。

Oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、コホート間で同程度であり、正常な腎機能を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 4.5 時間及び 4.8 時間（いずれも 1 回目投与からの時間）であった（TAK-861-1005 CSR, Table 12）。Oveporexton の血漿タンパク非結合型分率の平均値は、正常な腎機能を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者のいずれにおいても約 2%（タンパク結合率約 98%に相当）で同程度であった（TAK-861-1005 CSR, Table 11）。

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 $C_{max}$ は 16%低く、oveporexton の $AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ 35%及び 45%大きかった（正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者における oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 83.56%、135.21%及び 145.48%）。また、oveporexton の非結合型濃度に基づく曝露量パラメータにおける重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比較結果は、oveporexton の総濃度に基づく曝露量パラメータにおける比較結果と同様であった（表 2.7.2.2-3）。

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 $t_{1/2z}$ の平均値は延長し、oveporexton の CL/F 及び $V_z$/F の平均値は小さかった（2.7.2.6.3）。




Source: TAK-861-1005 CSR, Figure 2

Participants received a first dose of 2 mg oveporexton under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg oveporexton at least 3 hours after the first dose.

Severe RI: Renally-impaired participants with an eGFR <30 mL/min, not on hemodialysis.

Normal Renal Function: Healthy participants with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min) matched to the group mean demographics of participants with severe RI by BMI (±10%), age (±10 years), and sex ratio (±2 per sex).

図 2.7.2.2-7　正常な腎機能を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者に oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1005 試験：PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-3　Oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの oveporexton の総濃度及び非結合型濃度に基づく曝露量パラメータにおける正常な腎機能を有する被験者と重度の腎機能障害の比較（TAK-861-1005 試験：PK 解析対象集団）

| | Severe RI (Test) | | Matched Normal Renal Function (Reference) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK Parameter | n | Geo LSM | n | Geo LSM | GMR (%) | 90% CI | Inter-participant CV% |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 10 | 17.42 | 10 | 20.85 | 83.56 | 64.95, 107.49 | 33.4 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 10 | 495.2 | 10 | 366.3 | 135.21 | 106.48, 171.69 | 31.5 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 10 | 556.9 | 10 | 382.8 | 145.48 | 108.25, 195.50 | 39.5 |
| $C_{max,u}$ (ng/mL) | 10 | 0.3667 | 10 | 0.4972 | 73.75 | 54.91, 99.06 | 39.5 |
| $AUC_{last,u}$ (ng*h/mL) | 10 | 10.43 | 10 | 8.736 | 119.34 | 86.31, 165.03 | 43.7 |
| $AUC_{inf,u}$ (ng*h/mL) | 10 | 11.72 | 10 | 9.130 | 128.41 | 88.44, 186.44 | 51.0 |

Source: TAK-861-1005 CSR, Table 14
Participants received a first dose of 2 mg oveporexton under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg oveporexton at least 3 hours after the first dose.
Severe RI: Renally-impaired participants with an eGFR <30 mL/min, not on hemodialysis.
Normal Renal Function: Healthy participants with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min) matched to the group mean demographics of participants with severe RI by BMI (±10%), age (±10 years), and sex ratio (±2 per sex).
The model includes renal function cohort as a fixed factor.
Parameters were natural log-transformed prior to analysis.
GM LSMs were calculated by exponentiating the LSMs from the model.
GMR (%) = 100 × (Test/Reference)
The 90% CIs for GMRs were calculated by exponentiating the original CIs estimated from the model accordingly.
Inter-participant CV% was calculated as 100 × (square root (exp[MSE] – 1)), where MSE is the residual variance from the model.

### 2.7.2.2.2.6 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試験並びにフルコナゾール、イトラコナゾール又はフェニトインとの薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

#### （1）試験デザイン

TAK-861-1007 試験は、健康成人被験者を対象に、T1 錠に対する T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ、oveporexton の PK に対する中程度及び強い CYP3A 阻害剤並びに強い CYP3A 誘導剤の影響を評価する第 1 相、非盲検、相対的バイオアベイラビリティ試験及び薬物相互作用試験である。本試験は 4 つの Group で構成された。

Group 1 では、oveporexton の 2 種類の錠剤（T1 錠及び T2 錠）間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。Group 1 の詳細は 2.7.1 に示した。

Group 2 では、Day 1 に oveporexton 10 mg を空腹時に単回経口投与し、その後 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。Day 6 にフルコナゾール 400 mg を錠剤として単回経口投与し、その後、Day 7 から Day 13 までフルコナゾール 200 mg を錠剤として QD 反復経口投

与した。Day 9 の朝、空腹時に、フルコナゾール 200 mg を経口投与した直後に、oveporexton 10 mg を単回経口投与した。

Group 3 では、Day 1 に oveporexton 10 mg を空腹時に単回経口投与し、その後 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。Day 6 から Day 23 までフェニトイン 100 mg をカプセル剤として TID 反復経口投与した。Day 19 の朝、空腹時に、フェニトイン 100 mg を経口投与した直後に、oveporexton 10 mg を単回経口投与した。

Group 4 では、Day 1 に oveporexton 1 mg を空腹時に単回経口投与し、その後 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。Day 6 から Day 22 までイトラコナゾール 200 mg を液剤として QD 反復経口投与した。Day 9 の朝、空腹時に、イトラコナゾール 200 mg を経口投与した直後に、oveporexton 1 mg を単回経口投与した。

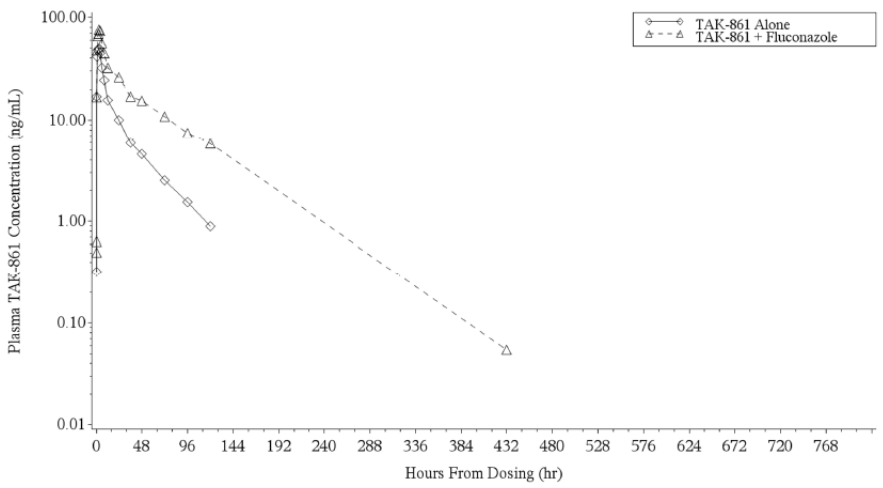
## （2）結果

### 1）CYP3A 阻害剤（Group 2 及び 4）

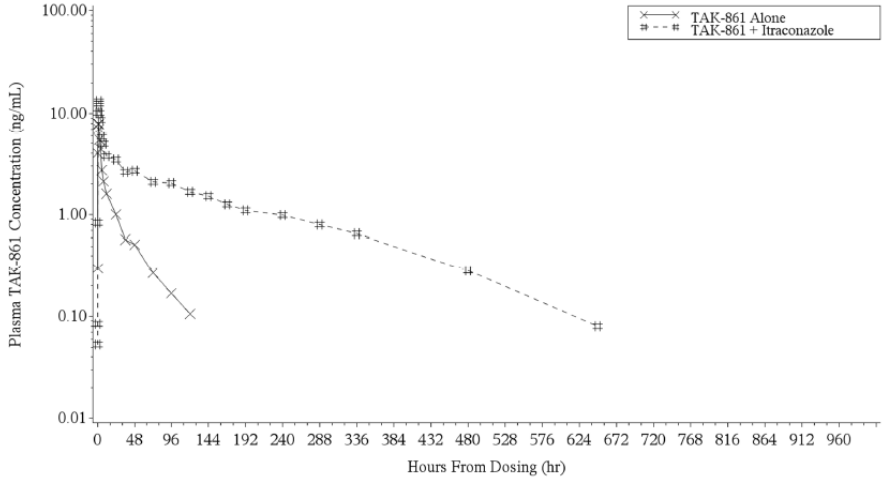
Oveporexton+フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）併用投与時の oveporexton の血漿中濃度は、oveporexton 単独投与時と比較して高かった（Group 2、図 2.7.2.2-8）。Oveporexton+フルコナゾール併用投与時の oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$ は、oveporexton 単独投与時と比較してそれぞれ 50%、187%及び 161%大きかった（表 2.7.2.2-4）。Oveporexton+フルコナゾール併用投与時の oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は、oveporexton 単独投与時と比較して 78%延長した（TAK-861-1007 CSR, Table 11.l）。

Oveporexton+イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用投与時の oveporexton の血漿中濃度は、oveporexton 単独投与時と比較して高かった（Group 4、図 2.7.2.2-8）。Oveporexton+イトラコナゾール併用投与時の oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$ は、oveporexton 単独投与時と比較してそれぞれ 67%、643%及び 644%大きかった（表 2.7.2.2-4）。Oveporexton+イトラコナゾール併用投与時の oveporexton の $t_{1/2z}$ の平均値は、oveporexton 単独投与時と比較して 357%延長した（TAK-861-1007 CSR, Table 11.t）。

**Oveporexton + Fluconazole**




**Oveporexton + Itraconazole**




Source: TAK-861-1007 CSR, Figures 11.g and 11.q

図 2.7.2.2-8　Oveporexton 単独投与時及び oveporexton+フルコナゾール又はイトラコナゾール併用投与時の oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1007 試験）

表 2.7.2.2-4　Oveporexton の曝露量パラメータにおける oveporexton 単独投与時と oveporexton+フルコナゾール又はイトラコナゾール併用投与時の比較（TAK-861-1007 試験：PK 解析対象集団）

| | Group 2 | | | | | | | Group 4 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PK Parameter** | **Oveporexton 10 mg alone [a]** | | **Oveporexton 10 mg + fluconazole [b]** | | | | | **Oveporexton 1 mg alone [c]** | | **Oveporexton 1 mg + itraconazole [d]** | | | | |
| | **n** | **Geo LSM** | **n** | **Geo LSM [c]** | **GMR (%)** | **90% CI** | **Intra-participant CV%** | **n** | **Geo LSM** | **n** | **Geo LSM** | **GMR (%)** | **90% CI** | **Intra-participant CV%** |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 53.42 | 12 | 79.99 | 149.76 | 130.75, 171.54 | 18.7 | 3 | 7.698 | 3 | 12.83 | 166.71 | 103.65, 268.11 | 20.1 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 12 | 846.7 | 12 | 2426 | 286.52 | 255.20, 321.69 | 15.9 | 3 | 87.29 | 3 | 648.6 | 743.09 | 561.71, 983.03 | 11.8 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 12 | 804.8 | 12 | 2098 | 260.65 | 230.38, 294.91 | 17.0 | 3 | 81.27 | 3 | 605.0 | 744.48 | 538.51, 1029.22 | 13.6 |

Source: TAK-861-1007 CSR, Tables 11.m and 11.u

Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.

GMR (%) =100*(oveporexton+fluconazole/oveporexton alone) or 100*(oveporexton+itraconazole/oveporexton alone).

Intra-participant CV% was calculated as 100*(square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from the linear mixed-effects model.

a A single oral dose of 10 mg oveporexton on Day 1 (reference).

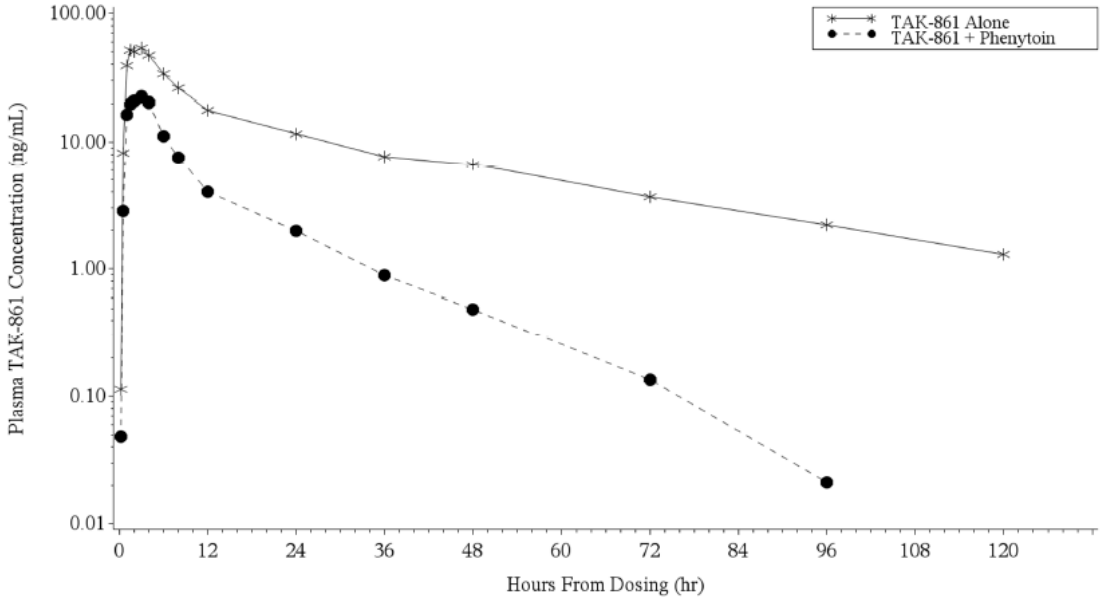
b A single oral dose of 400 mg fluconazole on Day 6 and oral doses of 200 mg fluconazole QD on Days 7 to 13 coadministered with a single oral dose of 10 mg oveporexton on Day 9.

c A single oral dose of 1 mg oveporexton on Day 1 (reference).

d Oral doses of 200 mg itraconazole oral solution on Days 6 to 22 coadministered with a single oral dose of 1 mg oveporexton on Day 9.

2）CYP3A 誘導剤（Group 3）

Oveporexton+フェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）併用投与時の oveporexton の血漿中濃度は、oveporexton 単独投与時と比較して低かった（Group 3、図 2.7.2.2-9）。Oveporexton+フェニトイン併用投与時の oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$ は、oveporexton 単独投与時と比較してそれぞれ 56%、81%及び 80%小さかった（表 2.7.2.2-5）。




Source: TAK-861-1007 CSR, Figure 11.l

図 2.7.2.2-9　Oveporexton 単独投与時及び oveporexton+フェニトイン併用投与時の oveporexton の血漿中濃度の平均値の推移（片対数スケール）（TAK-861-1007 試験）

表 2.7.2.2-5　Oveporexton の曝露量パラメータにおける oveporexton 単独投与時と oveporexton+フェニトイン併用投与時の比較（TAK-861-1007 試験：PK 解析対象集団）

| | Group 3 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK Parameter | Oveporexton 10 mg alone [a] | | Oveporexton 10 mg + phenytoin [b] | | | | |
| | n | Geo LSM | n | Geo LSM | GMR (%) | 90% CI | Intra-participant CV% |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 59.43 | 11 | 26.12 | 43.94 | 37.31, 51.75 | 23.1 |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 12 | 1039 | 11 | 194.6 | 18.72 | 15.33, 22.88 | 27.0 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 12 | 976.9 | 11 | 191.0 | 19.55 | 16.08, 23.77 | 26.3 |

Source: TAK-861-1007 CSR, Table 11.q

Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.

GMR (%) =100*(oveporexton+phenytoin/oveporexton alone).

Intra-participant CV% was calculated as 100*(square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from the linear mixed-effects model.

a A single oral dose of 10 mg oveporexton on Day 1 (reference).

b Multiple oral doses of 100 mg phenytoin TID on Days 6 to 23 coadministered with a single oral dose of 10 mg oveporexton on Day 19.

## 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.2.3.1 Oveporexton の PK

健康被験者を対象に oveporexton を空腹時に単回経口投与（懸濁液又は錠剤、用量範囲：1～75 mg）並びに QD、BID 及び TID 反復経口投与（錠剤、用量範囲：5～30 mg/日）したとき、oveporexton は速やかに吸収され、oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、単回経口投与後で約 0.6～2.5 時間、反復経口投与後で約 1～3 時間であった。Oveporexton の血漿中濃度推移は二相性の消失を示し、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の $t_{1/2z}$ の推定値は 23.2 時間（90%予測区間：14.4～39.4 時間）であった（TAK-861 Population PK Report, Table 28）。評価したすべての用量で、oveporexton の消失に用量依存性及び時間依存性は認められなかった。母集団 PK モデルの最終モデルに基づくと、oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したとき、oveporexton の $R_{ac(Cmax)}$は約 1.6 であり、投与後約 5 日（oveporexton の $t_{1/2z}$ の 5 倍の時間）で oveporexton の曝露量は定常状態に達すると考えられた。これは oveporexton の $t_{1/2z}$ から概ね予測可能な結果であった。投与量、投与期間又は製剤によらず、oveporexton の曝露量（$C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$）の CV%は概して 30%未満であった（2.7.6.3）。

#### 2.7.2.3.1.1 吸収

In vitro 試験の結果、[$^{14}$C]oveporexton は Caco-2 細胞単層膜において高い透過性を示した（[redacted]）。

臨床薬理試験の結果から、oveporexton は速やかに吸収され、oveporexton を懸濁液又は錠剤として空腹時に経口投与したときの oveporexton の $t_{max}$ の中央値は、oveporexton を単回経口投与後（懸濁液又は錠剤として）で約 0.6～2.5 時間、QD、BID 及び TID 反復経口投与後（錠剤として）で約 1～3 時間であった（2.7.2.6.3）。Oveporexton の $t_{max}$ は製剤間で概ね同程度であり、oveporexton を T3 錠〔第 3 相試験で使用され、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（2.7.1.3.2.1）〕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）。

食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）の結果、健康被験者を対象に高脂肪・高カロリー食を摂取後に oveporexton 2 mg を T3 錠として単回経口投与したとき、空腹時に単回経口投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 3%低く、$AUC_{inf}$ は 6%大きかった。Oveporexton の曝露量に対する臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった（2.7.1.3.3）。

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。

#### 2.7.2.3.1.2 分布

In vitro 試験の結果、ヒト血漿中における[$^{3}$H]oveporexton のタンパク結合率は 0.05～5 µg/mL の濃度範囲で高く（96%超）、濃度非依存的であった（[redacted]）。また、[$^{3}$H]oveporexton はヒト血漿中において、HSA 及び AGP に結合することが示された（[redacted] 及び [redacted]）。

In vitro 試験の結果、ヒトにおける[$^{14}$C]oveporexton の血液－血漿中濃度比は、0.05、0.5 及び 5 µg/mL の濃度において、それぞれ 0.743、0.750 及び 0.754 であった（[redacted]）。

また、ヒトにおけるマスバランス試験（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 であり、oveporexton の血球への移行は限定的であることが示唆された（2.7.2.2.2.3（2））。

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（TAK-861 Population PK Report, Table 29）、oveporexton の組織への移行が示唆された。

健康被験者を対象とした TAK-861-1001 試験パート F の結果に基づくと、oveporexton の血漿中に対する CSF 中の $AUC_{\tau,ss}$ の比〔幾何平均値：0.04364（幾何 CV%：17.8%）〕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））。

### 2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

Oveporexton は主に肝臓での酸化代謝（図 2.7.2.2-5）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（2.7.2.2.2.3（2））。

母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の CL/F の推定値は 11.5 L（個体間変動：35.4%）であった（表 2.7.2.3-3）。評価したすべての用量で、oveporexton の CL/F に用量依存性は認められなかった。

#### （1）代謝

マスバランス試験（TAK-861-1003 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、ヒト肝細胞及び組換え CYP 発現ミクロソームを用いた in vitro 試験（2.6.4.5.1）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。このことは薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果により裏づけられた。

健康被験者 6 例に[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの血漿、尿及び糞便中の代謝物プロファイルの評価及び代謝物の同定を行った結果、ヒトでは計 9 種類の代謝物が同定され、血漿中に 6 種類、尿中に 8 種類、糞便中に 5 種類（重複あり）の代謝物が認められた（表 2.7.2.2-1）。血漿中の主な構成成分は oveporexton（未変化体）であり、Hamilton 法を用いてプールした血漿中の総放射能に占める oveporexton（未変化体）の割合は 59.9%であった。血漿中の主な代謝物は M4 及び M30（プールした血漿中の総放射能に占める割合はそれぞれ 5.12%及び 4.92%）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。また、尿中の主な代謝物は M8 及び M9（投与した放射能に対する割合はそれぞれ 2.7%及び 2.0%）であった。糞便中の主な代謝物は M4（投与した放射能に対する割合は 27.3%）であった。

#### （2）排泄

健康被験者 6 例に[$^{14}$C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したとき、総放射能の累積糞便中排泄率及び累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ 80.47%及び 11.02%であった。

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）の尿中排泄率の平均値は 1%未満であった（2.7.2.6.4）。

### 2.7.2.3.1.4 用量比例性

TAK-861-1001 試験の結果に基づき、oveporexton を単回及び反復経口投与時の oveporexton の曝露量の用量比例性を、パワーモデルを用いて評価した。その結果、oveporexton の曝露量は評価した用量範囲（単回経口投与時：1～75 mg、反復経口投与時：5～30 mg/日）で概ね用量比例的に増加することが示された。

#### （1）Oveporexton を単回経口投与時の oveporexton の曝露量の用量比例性

懸濁液

日本人健康被験者を対象としたパート A のデータに基づき、oveporexton 1、3 又は 10 mg を懸濁液として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の用量比例性を評価した。その結果、oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{24}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ のいずれについても、対数変換した投与量と対数変換した曝露量の関係の傾きの点推定値は 1 に近く、90% CI は 1 を含んでいた（表 2.7.2.3-1）。

錠剤

日本人健康被験者を対象としたパート A 及び外国人健康被験者を対象としたパート E のデータに基づき、oveporexton 5～75 mg（パート A：5、25、50 又は 75 mg、パート E：5 又は 30 mg）を錠剤として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の用量比例性を評価した。その結果、oveporexton の $C_{max}$、$AUC_{24}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ のいずれについても、対数変換した投与量と対数変換した曝露量の関係の傾きの点推定値は 1 に近く、パート A の $C_{max}$ について傾きの 90% CI の上限がわずかに 1 を下回ったこと及びパート E の AUC（$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{24}$）について傾きの 90% CI の下限がわずかに 1 を上回ったことを除き 90% CI は 1 を含んでいた（表 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-1　Oveporexton を単回経口投与時の用量比例性の評価（TAK-861-1001 試験）

| Trial Part/ Formulation | Parameter (unit) | n | Intercept | 90% CI of Intercept | Slope | 90% CI of Slope |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Part A: Suspension (Dose range 1 to 10 mg) | $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 18 | 4.4031 | 4.2289, 4.5773 | 0.9835 | 0.8653, 1.1018 |
| | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 18 | 4.3464 | 4.1754, 4.5175 | 1.0023 | 0.8862, 1.1184 |
| | $AUC_{24}$ (ng*h/mL) | 18 | 3.9583 | 3.8352, 4.0814 | 1.0009 | 0.9173, 1.0845 |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 18 | 2.0417 | 1.8955, 2.1878 | 1.0229 | 0.9237, 1.1221 |
| Part A: Tablet (Dose range 5 to 75 mg) | $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 24 | 4.4525 | 4.1270, 4.7780 | 0.9376 | 0.8425, 1.0327 |
| | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 24 | 4.4185 | 4.1083, 4.7288 | 0.9415 | 0.8509, 1.0321 |
| | $AUC_{24}$ (ng*h/mL) | 24 | 3.9667 | 3.7524, 4.1811 | 0.9382 | 0.8756, 1.0008 |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 24 | 1.7192 | 1.4053, 2.0332 | 0.9054 | 0.8137, 0.9971 |
| Part E: Tablet (Dose range 5 and 30 mg) | $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 11 | 3.3060 | 2.6188, 3.9932 | 1.2576 | 1.0191, 1.4961 |
| | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 11 | 3.2959 | 2.6765, 3.9153 | 1.2453 | 1.0304, 1.4603 |
| | $AUC_{24}$ (ng*h/mL) | 11 | 3.0310 | 2.6578, 3.4042 | 1.1575 | 1.0280, 1.2870 |
| | $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 1.1014 | 0.7711, 1.4317 | 0.9790 | 0.8609, 1.0970 |

Source: TAK-861-1001 CSR, Tables 11.g and 11.z

Analysis of dose proportionality in Part A of the trial included all fasted treatments administered.

A linear regression model (power model), ln(parameter) = intercept + slope*ln(dose), was fit to describe the relationship between each parameter and the corresponding dose levels.

### （2）Oveporexton を反復経口投与時の oveporexton の曝露量の用量比例性

日本人健康被験者を対象としたパート B のデータに基づき、oveporexton 5、20 又は 30 mg を錠剤として QD 14 日間反復経口投与したときの用量比例性を評価した。その結果、Day 14 における oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ のいずれについても、対数変換した投与量と対数変換した曝露量の関係の傾きの点推定値は 1 に近く、oveporexton の $AUC_{\tau,ss}$ については 90% CI の上限が 1 をわずかに下回ったものの $C_{max,ss}$ については 90% CI が 1 を含んでいた（表 2.7.2.3-2）。

外国人健康被験者を対象としたパート E のデータに基づき、oveporexton 5 又は 30 mg を錠剤として Day 6～19 に QD 14 日間反復経口投与したときの用量比例性を評価した。その結果、Day 19 における oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ のいずれについても、対数変換した投与量と対数変換した曝露量の関係の傾きの点推定値は 1 に近く、90% CI は 1 を含んでいた（表 2.7.2.3-2）。

表 2.7.2.3-2　Oveporexton を反復経口投与時の用量比例性の評価（TAK-861-1001 試験）

| Trial Part/ Formulation | Parameter (unit) | n | Intercept | 90% CI of Intercept | Slope | 90% CI of Slope |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Part B: Tablet (Dose range 5 to 30 mg QD), Day 14 | $AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/mL) | 17 | 4.4395 | 4.1475, 4.7316 | 0.8584 | 0.7517, 0.9652 |
| | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | 17 | 1.9766 | 1.5964, 2.3568 | 0.9085 | 0.7695, 1.0475 |
| Part E: Tablet (Dose range 5 and 30 mg QD), Day 19 | $AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/mL) | 10 | 3.3581 | 2.6991, 4.0170 | 1.1969 | 0.9636, 1.4302 |
| | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | 10 | 1.1026 | 0.6613, 1.5439 | 1.1257 | 0.9694, 1.2819 |

Source: TAK-861-1001 CSR, Tables 11.l and 11.aa

A linear regression model (power model), ln(parameter) = intercept + slope*ln(dose), was fit to describe the relationship between each parameter and the corresponding dose levels.

#### 2.7.2.3.1.5 時間依存性

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、oveporexton の消失及び見かけの分布容積に時間依存性は認められなかった（2.7.2.6.3）。また、長期継続投与試験である TAK-861-2003 試験で得られた PK データに対して母集団 PK モデルの最終モデル（2.7.2.3.4）を用いて VPC 及び pcVPC を実施したところ、6 ヵ月を超えて oveporexton を反復経口投与したとき、oveporexton の血漿中濃度は維持されていることが示された（TAK-861 Population PK Report, Section 5.3）。

### 2.7.2.3.2 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。

### 2.7.2.3.3 心室再分極に対する影響

**添付資料番号：5.3.4.1-2（参考）**

Oveporexton の心室再分極に対する影響を、ICH E14/S7B ガイドラインに関する Q&A（2022 年）の#5.1 で示された方法に従って評価した。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（2.7.4.4.2）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）[2]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、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、oveporexton が心室再分極に対して影響を及ぼすリスクは非常に低い又は全くないと考えられた〔[redacted]相談（[redacted]）（#[redacted]、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）〕。

In vitro 試験では、室温において、3 µg/mL までの濃度で hERG 電流に対する oveporexton の影響は認められなかった。また、生理的温度において、oveporexton は 3 µg/mL の濃度で hERG 電流に対してわずかであるが統計学的に有意な阻害作用を示し、$IC_{50}$ は 3 µg/mL 超と推定された。Oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときのヒトにおける oveporexton の $C_{max,ss,u}$ に対する oveporexton 3 µg/mL での濃度比は 3,000 倍超であった（2.6.2.4.3.1.1）。

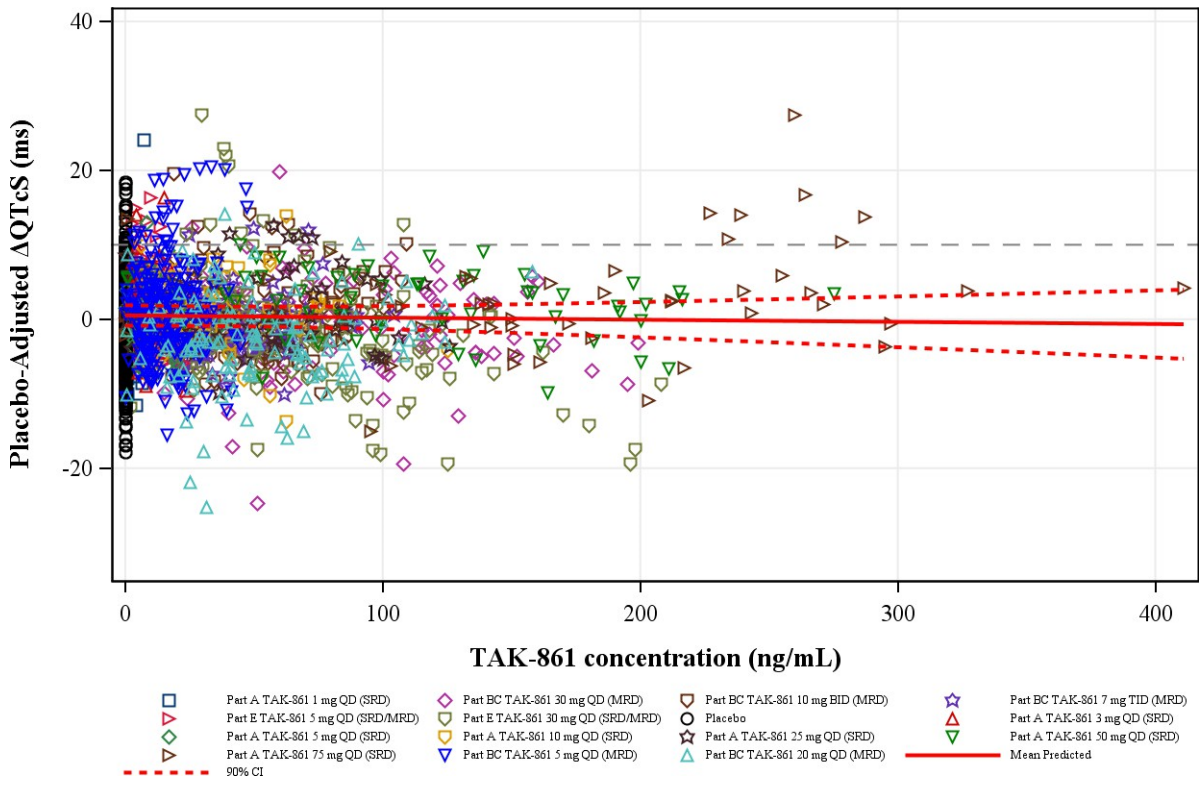
TAK-861-1001 試験において oveporexton を単回経口投与（パート A：1～75 mg）及び反復経口投与（パート B、C 及び E：5～30 mg QD、10 mg BID 及び 7 mg TID）したときの心電図データ（ホルター心電図）を評価し、パート A のデータ、パート B 及び C の併合デー

[2] 2.7.2.3.9にて後述するとおり、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。

タ、パート E のデータ、並びにパート A、B、C 及び E の併合データを用いて線形混合効果モデルに基づき C-QTc 解析を実施した。いずれのパートにおいても対象は健康被験者かつ心電図の評価方法及び手順は同じであったことを踏まえ、パート A、B、C 及び E の併合データを用いた C-QTc 解析の結果に基づき oveporexton の心血管系に対する影響を評価した。

計 121 例が解析対象に含まれた。評価対象となったデータにおいて、Day 1 に軽度の心拍数増加作用が認められたが、Day 14 及び Day 19 には認められなかった。Oveporexton が心拍数に及ぼす影響を考慮して、QTcF、投与 24 時間前からの QT 間隔/RR 間隔を考慮して被験者ごとに補正した QT 間隔（optimized QTcI）及び性別の効果も考慮して被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcS）（Darpo et al., 2019）を評価することで、QTc に対する心拍数の影響を最小化した。事前に規定した基準に基づき、最適な QT 間隔の補正方法として QTcS を選択した。

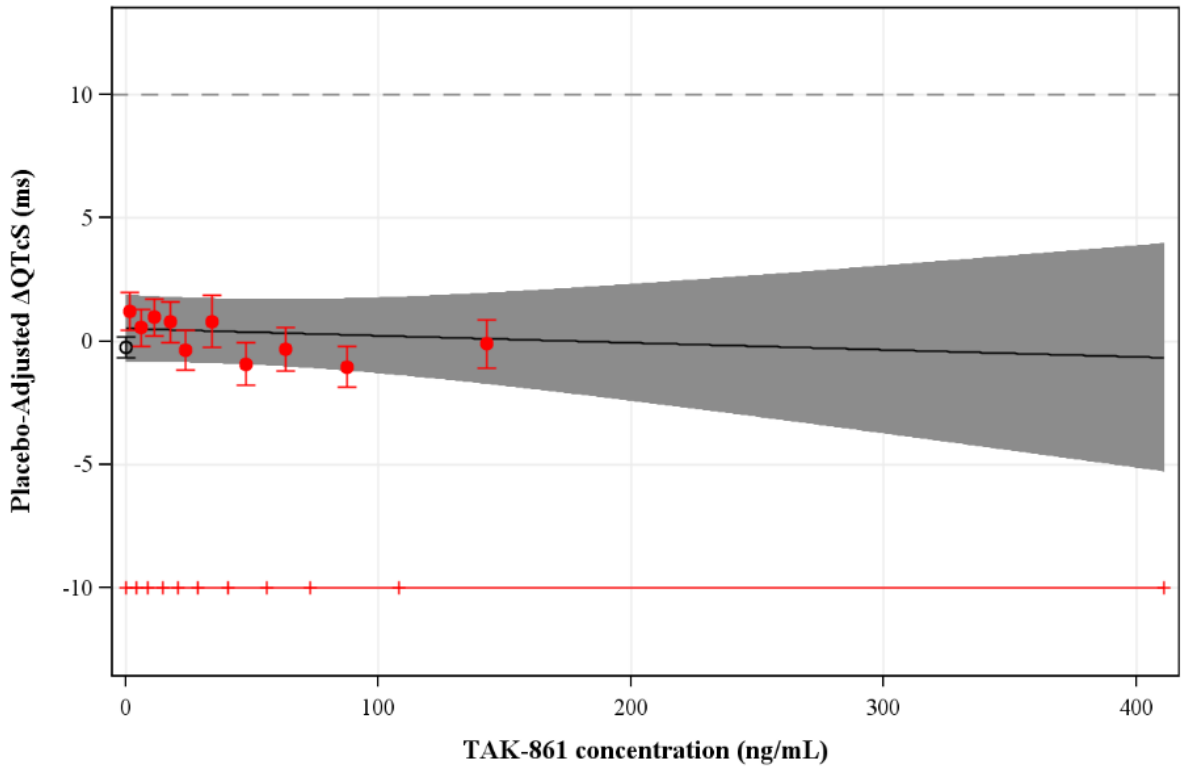
パート A、B、C 及び E の併合データに基づく、oveporexton の血漿中濃度（個別値）とプラセボ補正した QTcS のベースラインからの変化量（ΔQTcS）（以下、ΔΔQTcS）の関係を図 2.7.2.3-1 に示した。Oveporexton の血漿中濃度と ΔΔQTcS との関係における傾きの推定値は、0 に近い負の値を示し〔-0.0029 ms/(ng/mL)（90% CI：-0.01451, 0.00879 ms/(ng/mL)）〕、統計学的に有意ではなかった。Oveporexton の血漿中濃度と ΔΔQTcS との関係における切片は 0.51 ms と非常に小さく、統計学的に有意ではなかった。また、線形混合効果モデルに基づく ΔΔQTcS の推定値（平均値及び 90% CI）及び oveporexton の各十分位群の血漿中濃度における ΔΔQTcS の推定値（平均値及び 90% CI）を図 2.7.2.3-2 に示した。




Source: Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study, Figure 14.3.8.31.4

The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔQTcS with 90% CI, which is calculated from the equation ΔQTcS (ms) = 0.51 (ms) - 0.0029 (ms per ng/mL) × TAK-861 plasma concentration (ng/mL). The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and observed ΔQTcS by participants.

図 2.7.2.3-1　Oveporexton の血漿中濃度（個別値）と ΔΔQTcS の関係（パート A、B、C 及び E の併合データ）（TAK-861-1001 試験：PK/QTc 解析対象集団）




Source: Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study, Figure 14.3.8.32.4
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcS with 90% CI calculated from the equation ΔΔQTcS = 0.51 ms – 0.0029 ms per ng/mL × oveporexton concentration (ng/mL). The red filled circles with vertical bars denote the estimated mean placebo-adjusted ΔQTcS (ΔΔQTcS) with 90% CI displayed at the associated median plasma concentration within each decile for oveporexton, among which the individually estimated placebo-adjusted $\Delta QTcS_{i,k}$ ($\Delta\Delta QTcS_{i,k}$) equals the individual $\Delta QTcS_{i,k}$ for participant$_i$ administered with oveporexton at time point $_k$ minus the estimation of time effect at time point $_k$. The black circle with vertical bars denotes the mean placebo-adjusted ΔQTcS with 90% CI for placebo at a concentration of 0. The horizontal red line with notches shows the range of concentrations divided into deciles for oveporexton. The area between each decile represents the point at which 10% of the data are present; the first notch to second notch denotes the first 10% of the data, the second notch to third notch denotes 10-20% of the data, and so on.

**図 2.7.2.3-2　線形混合効果モデルに基づく ΔΔQTcS の推定値（平均値及び 90% CI）及び oveporexton の各十分位群の血漿中濃度における ΔΔQTcS の推定値（平均値及び 90% CI）（パート A、B、C 及び E の併合データ）（TAK-861-1001 試験：PK/QTc 解析対象集団）**

パート A、B、C 及び E の併合データに基づく C-QTc 解析の結果、母集団 PK モデルに基づく oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の $C_{max,ss}$〔中央値（95% CI）：24.6 ng/mL（23.5, 25.8 ng/mL）〕における線形混合効果モデルに基づき推定した ΔΔQTcS の平均値は 5 ms 以下であった。また、中程度の CYP3A 阻害剤との併用下で 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）[2] の oveporexton の $C_{max,ss}$〔中央値（95% CI）：55.6 ng/mL（50.7, 62.2 ng/mL）〕であったとしても、線形混合効果モデルに基づき推定した ΔΔQTcS の 90% CI の上限は 5 ms 以下であった。

Oveporexton の血漿中濃度の実測値である約 400 ng/mL〔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）〕までの濃度範囲において、ΔΔQTcS 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、心拍数及び心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に対する臨床的に問題となる影響は認められなかった（Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study, [redacted]）。

詳細は Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study を参照のこと。

以上より、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。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。

### 2.7.2.3.4 母集団 PK 解析

**添付資料番号**：5.3.3.5-2（参考）

#### 2.7.2.3.4.1 目的

Oveporexton の用量と血漿中濃度の関係並びに 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することを主な目的として、母集団 PK 解析を実施した。

#### 2.7.2.3.4.2 方法

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）を用いて母集団 PK モデルを構築した（2.7.2.6.5）。

Oveporexton の母集団 PK モデルは、過去に TAK-861-1001 試験、TAK-861-1007 試験、TAK-861-2001 試験及び TAK-861-2002 試験のデータを用いて構築され、当該母集団 PK 解析において、oveporexton の血漿中濃度データは一次吸収、吸収のラグタ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って適切に記述された。同解析において特定されていた相対的バイオアベイラビリティに対する製剤（T1 錠及び T2 錠）の影響及び $K_a$ に対する 1 日投与量の影響を共変量として含むモデルを、今回の母集団 PK 解析における基本モデルとした。

共変量探索においては、今回の母集団 PK 解析では 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することが主な目的の 1 つであることを踏まえフルモデル法に準じた方法を採用したが、すべての共変量候補を一度にモデルに組み込むことはせず、ステップワイズに共変量候補をモデルに組み込んでフルモデルを構築した後、統計学的有意性（フォレストプロットに基づき評価）、臨床的な意味／解釈、及び共変量効果の推定値の RSE により評価したパラメータ推定精度に基づき不要な共変量候補を除外し、最終モデルを構築した。共変量候補としては、これまでに得られている知見、oveporexton の PK 特性及び PK パラメータの post-hoc 推定値と共変量候補の関係の視覚的評価に基づき、ベースライン時の年齢、ベースライン時の体重、性別、人種／民族、肝機能マーカー（ALP、AST、ALT、ビリルビン及び GGT）及び肝機能障害（カテゴリカル変数として評価）、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いて算出）、eGFR（改訂 MDRD 式を用いて算出）及び腎機能障害（カテゴリカル変数として評価）、並びに製剤（T1 錠、T2 錠又は T3 錠）を検討した（2.7.2.6.6 及び 2.7.2.6.7）。共変量探索の詳細については、TAK-861 Population PK Report, Section 5.2.2 及び Appendix Table 26 を参照のこと。

また、母集団 PK モデルの最終モデルを用いて参照被験者（性別：男性、体重：75.4 kg、人種：非アジア人、肝機能障害：なし、腎機能障害：なし又は軽度、製剤：T3 錠、1 日投与量：4 mg）及び参照被験者から内因性要因及び外因性要因における評価対象の共変量のみを変化させた被験者のそれぞれについて PK パラメータの推定値の不確実性及びパラメータ間の相関を考慮して 500 例ずつの oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）をシミュレーションにより算出及び比較することで、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。

さらに、母集団 PK モデルの最終モデル（投与期間が 12 週間までの臨床試験データを用いて構築）を用いて VPC 及び pcVPC を実施し、データセットに含まれていない長期投与試験である TAK-861-2003 試験に組み入れられ oveporexton を 6 ヵ月間以上にわたり投与された NT1 患者における oveporexton の血漿中濃度データに対する当てはまりを確認することで、長期投与時における oveporexton の PK の時間依存性を評価した。

加えて、母集団 PK モデルの最終モデルを用いて oveporexton 1 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの定常状態における oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）をシミュレーションにより推定した。本シミュレーションにおいては、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）に組み入れられた NT1 患者の共変量の分布及び共変量間の相関を考慮して計 300 の仮想 NT1 患者集団（1 集団あたり 500 例、計 150,000 例）を生成した。また、母集団 PK モデルの最終モデルに基づき各仮想 NT1 患者について PK パラメータの推定値の不確実性及びパラメータ間の相関を考慮して各 PK パラメータの post-hoc 推定値を算出した。なお、2.7.2.3.5 で後述する有効性及び安全性の曝露－反応モデルの最終モデルを用いたシミュレーションにおいても同一の仮想 NT1 患者集団を用いた。

詳細については、TAK-861 Population PK Report を参照のこと。

#### 2.7.2.3.4.3 結果

Oveporexton の PK は、一次吸収、吸収のラグタ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で最も適切に記述された。

Oveporexton の母集団 PK モデルの最終モデルでは、CL/F に対する肝機能障害（軽度又は中等度）及び腎機能障害（中等度又は重度）の影響、$V_c$/F に対する体重、性別及び人種（アジア人）の影響、$Q_1$/F に対する体重及び性別の影響、$V_{p1}$/F に対する体重及び性別の影響、相対的バイオアベイラビリティに対する製剤（T1 錠）の影響、並びに $K_a$ に対する 1 日投与量の影響が共変量としてモデルに組み込まれた。Oveporexton の母集団 PK モデルの最終モデルに基づくパラメータ推定値を表 2.7.2.3-3 に示した。主なパラメータ推定値は、吸収半減期（$\ln(2)/K_a$）が 0.32 時間、$t_{1/2z}$ が 23.2 時間、CL/F が 11.5 L/h、$V_c$/F が 139 L、$Q_1$/F が 22.8 L/h、$V_{p1}$/F が 186 L、$K_a$ が 2.16 $h^{-1}$ であった。

表 2.7.2.3-3 母集団 PK モデルの最終モデルに基づくパラメータ推定値

| | | Final Model | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Value** | **RSE (%)** | **Shrinkage (%)** |
| Typical Parameters | | | | |
| CL/F (L/h) | Apparent clearance | 11.5 | 1.8 | - |
| $V_c$/F (L) | Apparent central volume | 139 | 2.67 | - |
| $Q_1$/F (L/h) | Apparent intercompartmental clearance | 22.8 | 4.7 | - |
| $V_{p1}$/F (L) | Apparent peripheral volume | 186 | 3.47 | - |
| F | Relative bioavailability with T3 formulation as reference | 1 (FIX) | - | - |
| $K_a$ (1/h) | Absorption rate parameter | 2.16 | 6.37 | - |
| $T_{lag1}$ (h) | Absorption lag time | 0.38 | 3.35 | - |
| Interindividual variability | | | | |
| omega(CL/F) | LogNormal | 0.354 | 3.18 | 2.5 |
| omega($V_c$/F) | LogNormal | 0.205 | 8.52 | 15.8 |
| omega($Q_1$/F) | LogNormal | 0.302 | 7.81 | 24.1 |
| omega($V_{p1}$/F) | LogNormal | 0.258 | 8.18 | 38.6 |
| omega(F) | LogNormal | 0 (FIX) | - | - |
| omega($K_a$) | LogNormal | 0.598 | 5.13 | 25.7 |
| omega($T_{lag1}$) | LogNormal | 0.488 | 3.92 | 35.4 |
| Correlation of random effects | | | | |
| corr(CL/F, $V_c$/F) | Correlation coefficient | 0.694 | 8.64 | - |
| corr(CL/F, $Q_1$/F) | Correlation coefficient | 0.177 | 54.1 | - |
| corr($V_c$/F, $Q_1$/F) | Correlation coefficient | 0.525 | 32.2 | - |
| corr(CL/F, $V_{p1}$/F) | Correlation coefficient | 0.0526 | 173 | - |
| corr($V_c$/F, $V_{p1}$/F) | Correlation coefficient | 0.218 | 57.3 | - |
| corr($Q_1$/F, $V_{p1}$/F) | Correlation coefficient | 0.403 | 28.1 | - |
| Parameter-covariate relationships [a] | | | | |
| Beta_CL/F(ISHI_1) | Hepatic impairment flag Yes on CL/F | -0.363 | 18.9 | - |
| Beta_CL/F(ISRI_1) | Renal impairment flag Yes on CL/F | -0.402 | 15.5 | - |
| Beta_$V_c$/F(WTKGBL) | Weight at baseline in kg on $V_c$/F (centered around 75.4 kg) | 0.437 | 19.8 | - |
| Beta_$V_c$/F(SEXF_1) | Female Yes on $V_c$/F | -0.187 | 19.1 | - |
| Beta_$V_c$/F(ASIAN_1) | Asian Yes on $V_c$/F | -0.0947 | 37.6 | - |
| Beta_$Q_1$/F(WTKGBL) | Weight at baseline in kg on $Q_1$/F (centered around 75.4 kg) | 0.657 | 23.7 | - |
| Beta_$Q_1$/F(SEXF_1) | Female Yes on $Q_1$/F | 0.394 | 13.6 | - |
| Beta_$V_{p1}$/F(WTKGBL) | Weight at baseline in kg on $V_{p1}$/F (centered around 75.4 kg) | 1.36 | 10.4 | - |
| Beta_$V_{p1}$/F(SEXF_1) | Female Yes on $V_{p1}$/F | 0.515 | 9.72 | - |
| Beta_F(FORMUT1_1) | T1 formulation Yes on F | -0.346 | 7.55 | - |
| Beta_$K_a$(TOTDOSE) | Total daily dose in mg on $K_a$ (centered around 4 mg) | -0.213 | 18 | - |
| Residual Variability | | | | |
| Error_ADD1 | Additive error (ng/mL) | 0.0779 | 4.56 | -13.9[b] |
| Error_PROP1 | Proportional error (fraction) | 0.202 | 0.374 | - |

Source: TAK-861 Population PK Report, Table 8

a Parameter-covariate relationships of a parameter p were defined as follows: $p_{CAT}=p\times\exp(beta_p(CAT))$ for categorical and $p_{COV}=p\times(COV/REF)^{beta_p(COV)}$ for continuous covariates.

b Epsilon shrinkage (records with missing dependent variable and censored records not considered).

母集団 PK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションの結果、肝機能障害（軽度又は中等度）及び腎機能障害（中等度又は重度）並びに製剤（T1 錠）の影響を除き、oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）に対する共変量の影響はいずれも一般

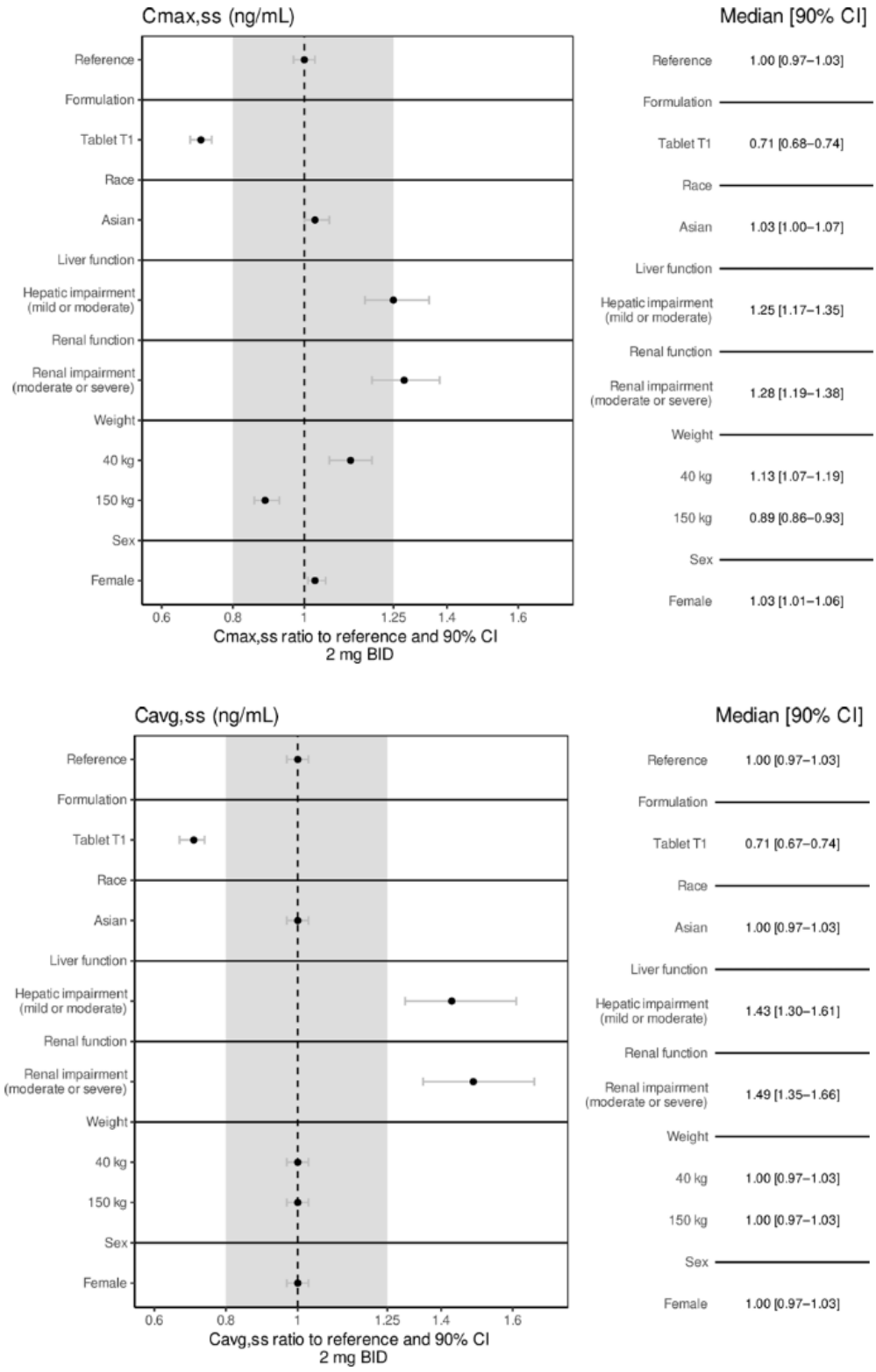
的に用いられる生物学的同等性の判定基準（80.00%～125.00%）の範囲内であった（図 2.7.2.3-3）。

肝機能障害及び腎機能障害の影響

正常な肝機能又は腎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 $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ はそれぞれ 25%及び 43%高く、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者では oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ はそれぞれ 28%及び 49%高かった（図 2.7.2.3-3）。Oveporexton の PK に対する肝機能障害（軽度又は中等度）及び腎機能障害（中等度又は重度）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（2.7.2.3.7.5）。また、oveporexton の PK に対する軽度の腎機能障害の影響は認められなかった（図 2.7.2.3-13）。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、oveporexton の PK に対する重度の肝機能障害の影響は評価できなかった。

製剤の影響

Oveporexton を T1 錠として経口投与したときの oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ は、T3 錠として経口投与したときと比較して 29%低かった（図 2.7.2.3-3）。一方で、oveporexton を T2 錠として経口投与したときの oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ は、T3 錠として経口投与したときと同程度であった（2.7.1.3.1.2）。




Source: TAK-861 Population PK Report, Figures 8 and 9

Reference simulation: male, body weight of 75.4 kg, not Asian, no hepatic impairment, no/mild renal impairment, T3 formulation, total daily dose of 4 mg.

図 2.7.2.3-3　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）に対する共変量の影響

VPC 及び pcVPC の結果から、母集団 PK モデルの最終モデルが様々な用法及び用量並びに評価時点での oveporexton の曝露量を予測可能であることが示された。また、NT1 患者に oveporexton を 6 ヵ月間以上にわたり投与したときの oveporexton の血漿中濃度データに対する当てはまりが良好であったことから、oveporexton の PK が時間非依存的であることが確認された（TAK-861 Population PK Report, Section 5.3）。

母集団 PK 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、仮想 NT1 患者集団に oveporexton 1 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）の推定結果を表 2.7.2.3-4 に示した。

**表 2.7.2.3-4　母集団 PK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションに基づき推定した仮想 NT1 患者集団に oveporexton 1 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）**

| | TAK-861 1 mg BID | TAK-861 2 mg BID |
|---|---|---|
| $C_{max,ss}$ median (median [95% CI], ng/mL) | 12.8 [12.3 13.4] | 25.4 [24.3 26.4] |
| $C_{max,ss}$ 5th percentile (median [95% CI], ng/mL) | 8.16 [7.63 8.63] | 16.1 [15 17.1] |
| $C_{max,ss}$ 95th percentile (median [95% CI], ng/mL) | 20.2 [19.2 21.6] | 40.1 [38 42.8] |
| $C_{min,ss}$ median (median [95% CI], ng/mL) | 4.69 [4.39 5.02] | 9.4 [8.79 10] |
| $C_{min,ss}$ 5th percentile (median [95% CI], ng/mL) | 2.03 [1.76 2.29] | 4.07 [3.54 4.6] |
| $C_{min,ss}$ 95th percentile (median [95% CI], ng/mL) | 9.86 [8.84 10.9] | 19.7 [17.7 21.7] |
| $C_{avg,ss}$ median (median [95% CI], ng/mL) | 7.25 [6.87 7.66] | 14.5 [13.7 15.3] |
| $C_{avg,ss}$ 5th percentile (median [95% CI], ng/mL) | 4.05 [3.71 4.36] | 8.11 [7.42 8.72] |
| $C_{avg,ss}$ 95th percentile (median [95% CI], ng/mL) | 12.9 [11.9 13.9] | 25.8 [23.9 27.9] |

Source: TAK-861 Population PK Report, Table 9
Values rounded to 3 significant digits.

### 2.7.2.3.5 曝露－反応解析

**添付資料番号：5.3.3.5-3（参考）、5.3.3.5-4（参考）**

#### 2.7.2.3.5.1 目的

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）及び安全性評価項目（不眠症、尿関連事象、血圧、心拍数及び肝機能検査値）の関係を評価することを目的として、曝露－反応解析を実施した。また、NT1 患者における用法及び用量を裏づけるため、oveporexton の有効性及び安全性の曝露－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、oveporexton のベネフィット・リスクプロファイルを評価した。

#### 2.7.2.3.5.2 方法

方法の詳細については、TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report 及び TAK-861 Exposure-Response for Safety Report を参照のこと。

### （1）有効性の曝露－反応解析

有効性の曝露－反応解析では、TAK-861-1001 試験のパート D 及び G、TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験に組み入れられた NT1 患者のうち、プラセボ群に無作為化された又は PK パラメータが推定可能であり（oveporexton 群に無作為化された場合）、欠測値ではない有効性評価項目の値を 1 つ以上有するすべての被験者を対象とした（2.7.2.6.5）。

本解析では、主な有効性評価項目である MWT による睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR（解析対象例数はそれぞれ 415 例、414 例及び 415 例、TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Table 33）について、oveporexton の NT1 患者における有効性の曝露－反応関係を評価した。これらの解析では、NT1 患者における有効性の曝露－反応関係に対する内因性要因及び外因性要因の影響も評価した。曝露－反応解析で用いた oveporexton の曝露量指標は、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく各被験者の PK パラメータの post-hoc 推定値を用いて推定した。

有効性の曝露－反応解析では、共変量として、年齢、性別、用法、ナルコレプシー治療薬の使用歴、各有効性評価項目のベースライン値及び地域（北米、欧州及びアジア太平洋）を検討した。なお、特に有効性の評価においては外因性要因を考慮することが必要とされていることを踏まえ、有効性の曝露－反応解析においては共変量として地域を検討し、人種は検討しなかった。

また、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を実施し、NT1 患者を対象にプラセボ又は oveporexton を複数の用量の BID 投与レジメンで投与したときの Week 12 における MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR に対する有効性を推定した。本シミュレーションにおいては、母集団 PK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションにおいて生成した計 300 の仮想 NT1 患者集団（1 集団あたり 500 例、計 150,000 例）（2.7.2.3.4.2）と同一の仮想 NT1 患者集団を用いた。

#### 1）MWT による睡眠潜時

MWT により、睡眠潜時、すなわち MWT セッション中に覚醒状態が維持された時間を評価する。各 MWT セッション（1 回目投与後 2、4、6 及び 8 時間）では、被験者はベッド又はリクライニングチェアに座り、薄暗い部屋で可能な限り覚醒状態を維持するよう指示された。被験者が 40 分にわたり入眠を認めなかった場合、検査結果は 40 分で打ち切りとした。

各 MWT セッションにおける oveporexton の $C_{start}$ と、40 分間以上覚醒状態が維持される確率及び睡眠潜時の予測値（40 分未満の場合）の関係を、それぞれ以下のとおり $E_{max}$ モデルを用いて記述した。なお、1 日の間での睡眠／覚醒のホメオスタシス及び概日リズムを考慮し、MWT セッションごとに異なる $EC_{50}$ を設定した。

- 睡眠潜時が 40 分間以上（検査結果が 40 分で打ち切り）の場合：
  睡眠潜時が 40 分間以上（検査結果が 40 分で打ち切り）となる確率をロジット変換した値が $E_{max}$ モデルに従うと仮定し、各 MWT セッションにおける oveporexton の $C_{start}$ を曝露量指標とした $E_{max}$ モデルを用いて記述した。
- 睡眠潜時が 40 分間未満の場合：
  睡眠潜時（分）を 40 で除した値をロジット変換した値が $E_{max}$ モデルに従うと仮定し、

各 MWT セッションにおける oveporexton の $C_{start}$ を曝露量指標とした $E_{max}$ モデルを用いて記述した。

2）ESS 合計スコア

ESS は、被験者が日常生活の 8 つの異なる状況について回答する自己記入式の眠気に関する主観的指標である。それら 8 つの各状況で入眠する可能性がどの程度であったかを被験者に質問し（0～3 でスコア付け）、実際に全く同じ状況ではなかったとしても、うとうとしてしまう可能性がどの程度であったかを想像してもらうように指示した。スコアを合計して合計スコアとして 0～24 でスコア付けした。合計スコアが高いほど主観的な眠気が強いことを示し、合計スコアが 10 未満の場合は正常範囲内であるとした。

ESS 合計スコアを 24 で除した値をロジット変換した値が $E_{max}$ モデルに従うと仮定し、oveporexton の $C_{avg,day}$ を曝露量指標とした $E_{max}$ モデルを用いて記述した。

3）WCR

カタプレキシーエピソード数（全身又は部分的）は、NT1 患者によって日誌に毎日記録された。WCR は、2 週間の期間におけるシミュレーションにより求められたカタプレキシーエピソード数の合計を 2 で除して算出される。

1 日の合計カタプレキシーエピソード数は負の二項分布に従うと仮定した。1 日の合計カタプレキシーエピソード数がポアソン分布に従うと仮定したモデルも評価したが、負の二項分布に従うと仮定した場合と比較してモデルの当てはまりが悪かったことを踏まえ、当該モデルは採用しなかった。また、連続する各 2 日間における 1 日の合計カタプレキシーエピソード数の間に相関が認められたことを踏まえ、各日のカタプレキシーエピソード数の前日のカタプレキシーエピソード数への依存性を表現する付加項をモデルに組み込んだ。1 日のカタプレキシーエピソード数の平均値が $E_{max}$ モデルに従うと仮定し、また、カタプレキシーエピソードのほとんどは午前 6 時から深夜 0 時までの間に発現が記録されていたことを踏まえ、oveporexton の $C_{avg,6\text{-}24}$ を曝露量指標とした $E_{max}$ モデルを用いて記述した。

（2）安全性の曝露－反応解析

安全性の曝露－反応解析では、TAK-861-1001 試験のパート D 及び G、TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験に組み入れられた NT1 患者のうち、プラセボ群に無作為化された又は PK パラメータが推定可能であった（oveporexton 群に無作為化された場合）すべての被験者を対象とした（2.7.2.6.5）。

本解析では、特に注目すべき有害事象である不眠症及び尿関連事象並びに血圧、心拍数及び肝機能検査値のベースラインからの変化量について、oveporexton の NT1 患者における安全性の曝露－反応関係を評価した（解析対象例数は 415 例）。不眠症及び尿関連事象に関する曝露－反応解析においては、解析計画時は $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ を曝露量指標の候補としていたが、不眠症は夜間に、尿関連事象は日中のあらゆる時間帯に発現したこと、また、$C_{avg,ss}$ と $C_{max,ss}$ は高い相関を示したことを踏まえ（対数変換した $C_{avg,ss}$ と $C_{max,ss}$ のピアソンの相関係数は 0.98、TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 2）、$C_{avg,ss}$ を曝露量指標として用いた。

有害事象の発現までの期間及び持続期間について、oveporexton の曝露量（$C_{avg,ss}$）の四分位群で層別化した Kaplan-Meier 曲線を用いて評価した。また、不眠症及び尿関連事象の発現に対する oveporexton の曝露量及び共変量候補〔年齢、性別及び地域（北米、欧州及びアジア太平洋）〕の影響を、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。モデルの評価は receiver operating characteristic 曲線及び Hosmer-Lemeshow の goodness-of-fit 統計量に基づき行った。さらに、構築したロジスティック回帰モデルの最終モデルを用いてシミュレーションを実施し、oveporexton 1 mg 及び 2 mg 並びにプラセボを BID 投与したときの有害事象の発現確率の中央値及び 90%予測区間を算出した。本シミュレーションにおいては、母集団 PK モデルの最終モデル及び有効性の曝露－反応モデルの最終モデルを用いたシミュレーションで用いた計 300 の仮想 NT1 患者集団（1 集団あたり 500 例、計 150,000 例）と同一の仮想 NT1 患者集団を用いた。

### 2.7.2.3.5.3 結果

#### （1）有効性の曝露－反応解析

結論として、曝露－反応解析の結果から、NT1 患者における oveporexton の用量／曝露量と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）の関連が認められた。また、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（2.7.3.3.1.2）が裏づけられた。北米の NT1 患者については、他の地域の NT1 患者と比較して有効性が低い傾向が示唆されたものの、oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID のいずれの用法及び用量で投与したときも臨床的に意味のある有効性評価指標の改善が認められ、すべての oveporexton の曝露量の四分位群で ESS 合計スコアは基準範囲内（10 以下）に達しており、WCR の低下が認められた（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 65、Figure 95 及び Figure 131）。

有効性の曝露－反応モデルの最終モデルを用いたシミュレーションの結果に基づく MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR に対する oveporexton の有効性の要約を表 2.7.2.3-5 に示した。

##### 1）MWT による睡眠潜時

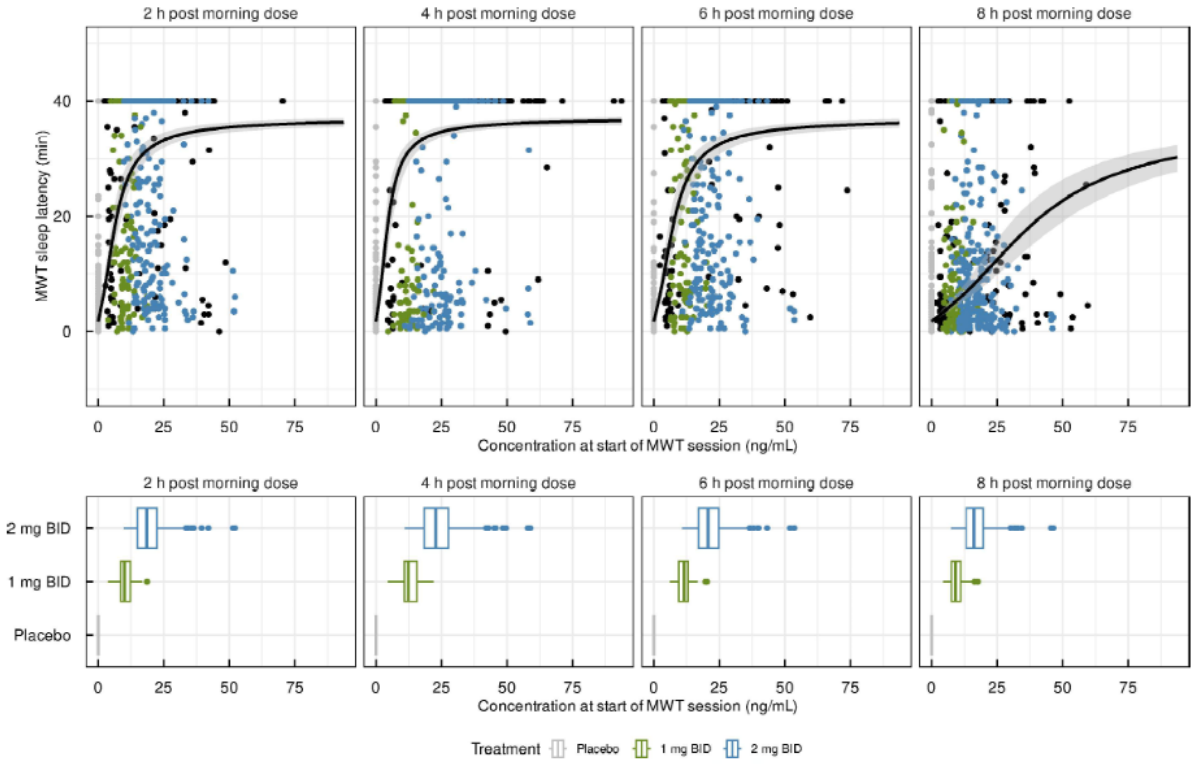
Day 1 の 4 回の MWT セッションにおいて顕著な睡眠潜時の延長が認められた。Day 1 から個々の被験者で有効性が認められたことは、oveporexton の投与開始後に覚醒促進作用が速やかに発現することを示している。この顕著な睡眠潜時の延長を適切に記述するため、MWT による睡眠潜時の曝露－反応モデルにおける $EC_{50}$ に対する Day 1 の効果を基本モデルに組み込んだ。なお、この Day 1 における顕著な睡眠潜時の延長は、プラセボを投与した被験者では認められなかった（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 51）。

共変量探索の結果、MWT による睡眠潜時の曝露－反応モデルの最終モデルにおいては、共変量として、$EC_{50}$ に対する地域（北米）の影響、並びに 1 回目投与後 4、6 及び 8 時間の MWT セッションにおける $EC_{50}$ に対する用法（QD 投与）の影響がモデルに組み込まれた。

MWT による睡眠潜時の曝露－反応モデルの最終モデルに基づき推定されたパラメータに関する考察を以下に示す。

- $EC_{50}$（$C_{start}$ に基づく）は、1 回目投与後 2、4 及び 6 時間の MWT セッションで 1～3 ng/mL、1 回目投与後 8 時間の MWT セッションで 14.6 ng/mL であり、1 日を通じて全 4 回の MWT セッションで睡眠潜時の延長が持続するためには、1 回目投与後 8 時間の MWT セッションではより高い oveporexton の血漿中濃度が必要であることが示唆された（図 2.7.2.3-4）。この結果は、1 日を通じて経時的に睡眠圧が上昇することが知られていることと一貫している。
- Oveporexton を QD 投与したとき、1 日を通じて BID 投与したときと同程度の MWT による睡眠潜時の延長が持続するためには、oveporexton を BID 投与したときと比較してより高い oveporexton の $C_{start}$ が必要であることが示唆された（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Table 35 及び Figure 49）。
- 北米の NT1 患者では、欧州及びアジア太平洋の NT1 患者と比較して、$EC_{50}$ は 2.8（95% CI：1.9, 4.2）倍高かった。

Oveporexton による用量及び曝露量依存的な MWT による睡眠潜時の延長は、Day 1 から認められ、12 週間の投与期間を通して持続した（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 6）。MWT による睡眠潜時の曝露－反応モデルの最終モデルにより、MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上〔基準範囲内（2.7.3.1.5.2（3））〕であった NT1 患者の割合を含め、参照集団（用法：BID 投与、地域：北米以外）における睡眠潜時の延長が適切に記述された。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き推定した Week 12 における MWT による平均睡眠潜時から、oveporexton を 1 mg BID の用法及び用量で投与したときと比較して、oveporexton を 2 mg BID の用法及び用量で投与したときに MWT による睡眠潜時がより延長することが示唆された（表 2.7.2.3-5）。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、MWT による平均睡眠潜時が目標値である 20 分以上（2.7.3.1.5.2（3））を達成する NT1 患者の割合、すなわち、MWT による平均睡眠潜時が基準範囲内となる NT1 患者の割合は、oveporexton を 1 mg BID の用法及び用量で投与した NT1 患者では 44.4%と推定されたのに対し、oveporexton を 2 mg BID の用法及び用量で投与した NT1 患者では 56.6%と推定された（表 2.7.2.3-6）。




Source: TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 63
Week 2, 4, 8, 12 data for all BID treatments shown in scatter plots. Model predictions for the reference individual (participant not from North America treated with BID) shown as median and 95% confidence interval (solid line and ribbon) based on 1000 samples from the uncertainty distribution of model parameters. No Day 1 effect is considered for simulations. For the exposure boxplots, thick lines indicate medians, and boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR. Black dots indicate doses other than 1 mg BID and 2 mg BID.

**図 2.7.2.3-4　Oveporexton の $C_{start}$ と MWT による睡眠潜時の実測値及び参照被験者（用法：BID 投与、地域：北米以外）における曝露－反応モデルの最終モデルに基づく推定値の関係**

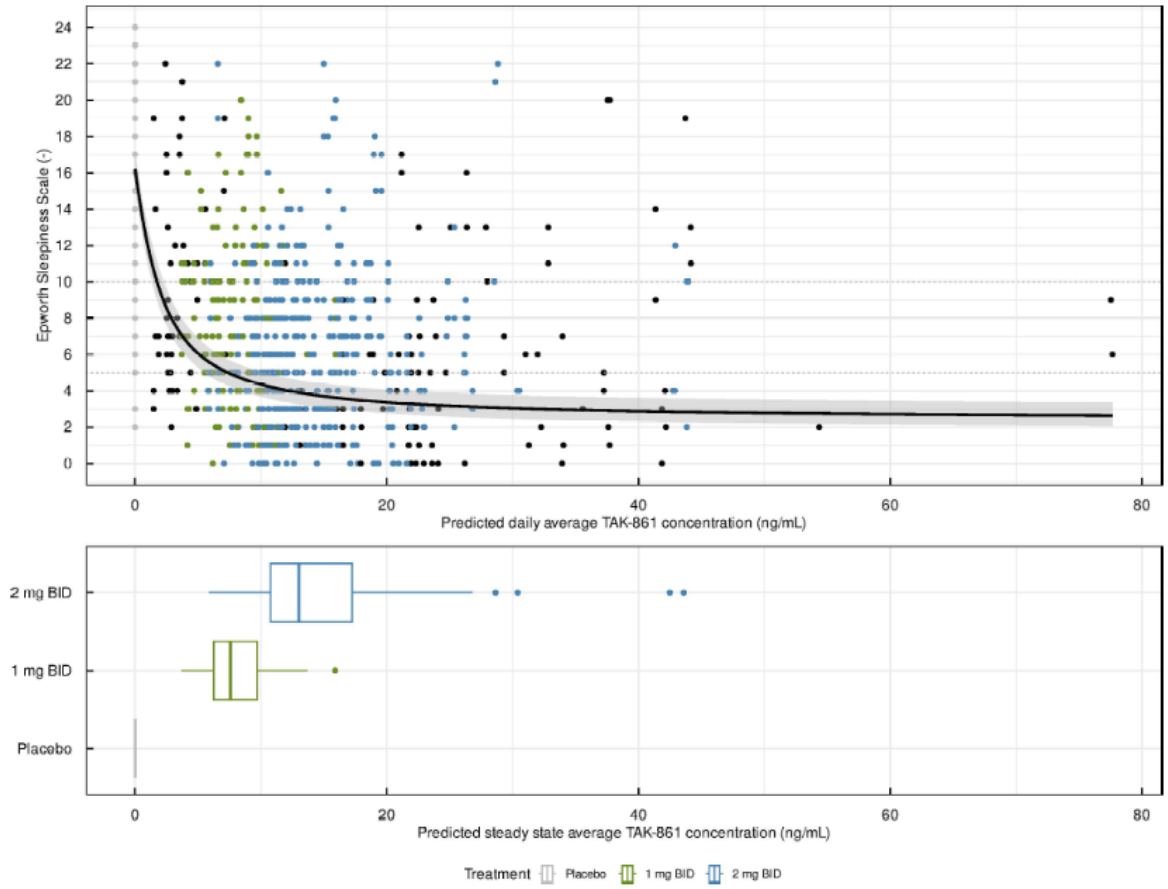
### 2）ESS 合計スコア

評価したすべての用量で、ESS 合計スコアの顕著かつ oveporexton の用量及び曝露量依存的な減少が認められた。

共変量探索の結果、ESS 合計スコアの曝露－反応モデルの最終モデルにおいては、共変量として、ESS 合計スコアのベースライン値に対する性別（女性）及び地域（アジア太平洋）の影響、$EC_{50}$ に対する地域（アジア太平洋）の影響、並びに $E_{max}$ に対する地域（北米及びアジア太平洋）の影響がモデルに組み込まれた。ESS 合計スコアの曝露－反応モデルの最終モデルに基づき推定されたパラメータに関する考察を以下に示す。

- $EC_{50}$（$C_{avg,day}$ に基づく）は 3.03 ng/mL であり、oveporexton の ESS 合計スコアに対する効果は 2 mg/日以上の用量で概ね最大となっていることが示唆された（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 11）。
- 北米の NT1 患者では、欧州及びアジア太平洋の NT1 患者と比較して、ESS 合計スコアに対する最大効果は小さいことが示唆された（最大効果における ESS 合計スコアの推定値は北米、欧州及びアジア太平洋の NT1 患者でそれぞれ 5.6、2.4 及び 1.5）。

ESS 合計スコアの曝露－反応モデルの最終モデルに基づくと、参照被験者（性別：男性、地域：欧州）における ESS 合計スコアの中央値（ベースライン時：17～20）は、Week 12 には、oveporexton 1 mg/日以上の用量では 10 以下〔基準範囲内（2.7.3.1.5.2（3））〕に、4 mg/日以上の用量では 5 以下に減少することが示唆された（図 2.7.2.3-5）。Day 1 において oveporexton の投与開始後に覚醒促進作用が速やかに発現したことと一貫して、Week 1（ESS 合計スコアの初回評価時）から ESS 合計スコアに対する臨床的に意味のある効果（ESS 合計スコア：10 以下）が認められ、12 週間の投与期間を通じて持続した（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 19）。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プラセボ又は oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で投与したときの Week 12 における ESS 合計スコアの推定値を表 2.7.2.3-5 に示した。Oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID のいずれの用法及び用量で投与したときも、Week 12 における ESS 合計スコアの平均値は基準範囲内（10 以下）と推定された。また、Week 12 において ESS 合計スコアが 10 以下となる NT1 患者の割合は、oveporexton を 1 mg BID の用法及び用量で投与したとき（73.2%）と比較して、oveporexton を 2 mg BID の用法及び用量で投与したとき（81.9%）により高いと予測された（表 2.7.2.3-6）。




Source: TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 93
Only data for Week 4, 8, 12 are considered. Model predictions for the reference individual (male participants from Europe) shown as median and 95% confidence interval (solid line and ribbon) based on 1000 samples from the uncertainty distribution of model parameters. For the exposure boxplots, thick lines indicate medians, and boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR. Black dots indicate doses other than 1 mg BID and 2 mg BID. Grey dotted horizontal lines indicate ESS scores of 5 and 10.

**図 2.7.2.3-5　Oveporexton の $C_{avg,day}$ と ESS 合計スコアの実測値及び参照被験者（性別：男性、地域：欧州）における曝露－反応モデルの最終モデルに基づく推定値の関係**

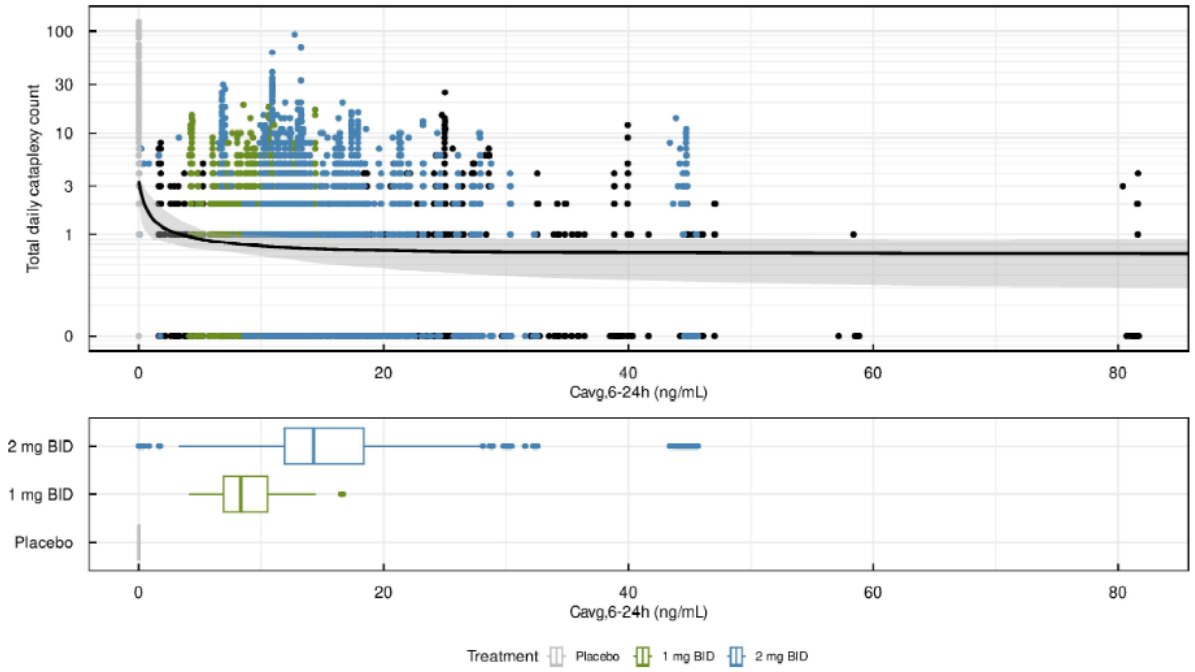
3）WCR

評価したすべての用量で、oveporexton の曝露量と 1 日のカタプレキシーエピソード数との関連が認められ、oveporexton の投与により WCR が顕著に低下した。WCR の曝露－反応関係は、1 日の合計カタプレキシーエピソード数の分布として負の二項分布を仮定し、その平均値が $E_{max}$ モデルに従うと仮定したモデルで適切に記述され、oveporexton の WCR に対する効果は 2 mg/日以上の用量で概ね最大となっていることが示唆された（図 2.7.2.3-6）。EDS の評価項目（MWT による睡眠潜時及び ESS 合計スコア）と同様に、oveporexton の投与によるカタプレキシーに対する効果は速やかに発現し、1 日のカタプレキシーエピソード数の減少は Week 2（WCR の初回評価時点）まで（Day 1～14）に概ね最大となっていると考えられた（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 28）。

共変量探索の結果、WCR の曝露－反応モデルの最終モデルにおいては、共変量として、$E_{max}$ に対する地域（北米）の影響がモデルに組み込まれた。WCR の曝露－反応モデルの最終モデルに基づき推定されたパラメータに関する考察を以下に示す。

- $EC_{50}$（$C_{avg,6-24}$ に基づく）は 0.627 ng/mL であり、WCR に対して十分な効果を得るために必要な oveporexton の血漿中濃度は、EDS の評価項目（MWT による睡眠潜時及び ESS 合計スコア）よりも低いことが示唆された。
- 北米の NT1 患者では、欧州及びアジア太平洋の NT1 患者と比較して、プラセボで補正した WCR の最大低下率（$E_{max}$）は小さかった（北米の NT1 患者で 41.5%、欧州及びアジア太平洋の NT1 患者で 74.6%）。北米の NT1 患者におけるカタプレキシーに対する有効性が低かったことは、ベースライン時の WCR が低かったことに一部起因した可能性がある。

WCR の曝露－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プラセボ又は oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で投与したときの Week 12 における WCR の推定値並びに事前に規定した WCR の目標値（WCR=0、WCR≤2 又は WCR≤4）を達成する NT1 患者の割合の推定値を、それぞれ表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示した。Oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で投与したとき、1 日のカタプレキシーエピソード数は大幅に減少し、Week 12 における WCR の低下は同程度と推定された。




Source: TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 31
Only data between Week 4, and Week 12 considered (no follow up). Effect on $E_{max}$ up to Week 2 was characterized separately in the final model (refer to TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Table 22). Black dots indicate data from participants with other treatments than 1 or 2 mg BID. Model predictions for the reference individual shown as median and 95% confidence interval based on 300 samples from the uncertainty distribution of model parameters. For the exposure boxplots, the thick line indicates the median and boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR.

**図 2.7.2.3-6　Oveporexton の $C_{avg,6-24}$ と 1 日のカタプレキシーエピソード数の実測値及び参照被験者（地域：北米以外）における曝露－反応モデルの最終モデルに基づく推定値の関係**

表 2.7.2.3-5 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 NT1 患者にプラセボ又は oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で 12 週間反復経口投与したときの Week 12 における EDS 及びカタプレキシーに対する有効性の推定値

| Treatment | Mean SL/MWT [min] | Mean ESS total score [-] | Median WCR |
|---|---|---|---|
| Placebo | 3.82 (3.05, 5.03) | 16.7 (15.8, 17.3) | 18 (15, 20.4) |
| 1 mg BID (3 hours apart) | 20.9 (19.4, 22.6) | 7.38 (6.72, 7.96) | 3 (2.25, 4) |
| 2 mg BID (3 hours apart) | 25.1 (23.6, 26.7) | 6.01 (5.38, 6.62) | 3 (2.25, 4) |

Source: TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Table 25
Values rounded to 3 significant digits.
Median and 95% confidence interval of the mean response for MWT and ESS, and of the median response for WCR.

表 2.7.2.3-6 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プラセボ又は oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で 12 週間反復経口投与したときの Week 12 における事前に規定した有効性の目標値を達成する NT1 患者の割合の推定値

| Treatment | MWT ≥20 min [%] | ESS ≤10 [%] | WCR rate = 0 [%] | WCR rate ≤ 2 [%] | WCR rate ≤ 4 [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 3.4 (1.1, 6.7) | 7.2 (4, 11.5) | 4.2 (2.5, 5.8) | 11.6 (9, 14.5) | 18.4 (15.4, 22.3) |
| 1 mg BID (3 hours apart) | 44.4 (40.3, 49.7) | 73.2 (67.9, 79.2) | 15.4 (11.8, 19.4) | 43.6 (37.2, 50) | 57 (50.6, 63.7) |
| 2 mg BID (3 hours apart) | 56.6 (52.2, 61.2) | 81.9 (76.6, 86.7) | 15.4 (11.8, 19.4) | 43.6 (37.2, 50) | 57 (50.6, 63.7) |

Source: TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Table 26
Values rounded to 3 significant digits.
Median and 95% confidence interval of fraction of participants within efficacy target values reported.

4）有効性の曝露－反応関係に対する地域の影響

有効性の曝露－反応解析の結果、3 つの有効性評価項目のいずれについても、EDS 及びカタプレキシーに対する有効性に関連するパラメータは、北米の NT1 患者（有効性の曝露－反応解析のデータセットに含まれる NT1 患者全体の 16.9%、TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Table 7）とその他の地域の NT1 患者では異なることが示唆された。しかし、北米の NT1 患者においても北米以外の NT1 患者と同様に、oveporexton を 1 mg BID 及び 2 mg BID のいずれの用法及び用量で投与したときも臨床的に意味のある有効性評価指標の改善が認められ、すべての oveporexton の曝露量の四分位群で ESS 合計スコアは基準範囲内（10 以下）に達しており、WCR の低下が認められた（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 65、Figure 95 及び Figure 131）。

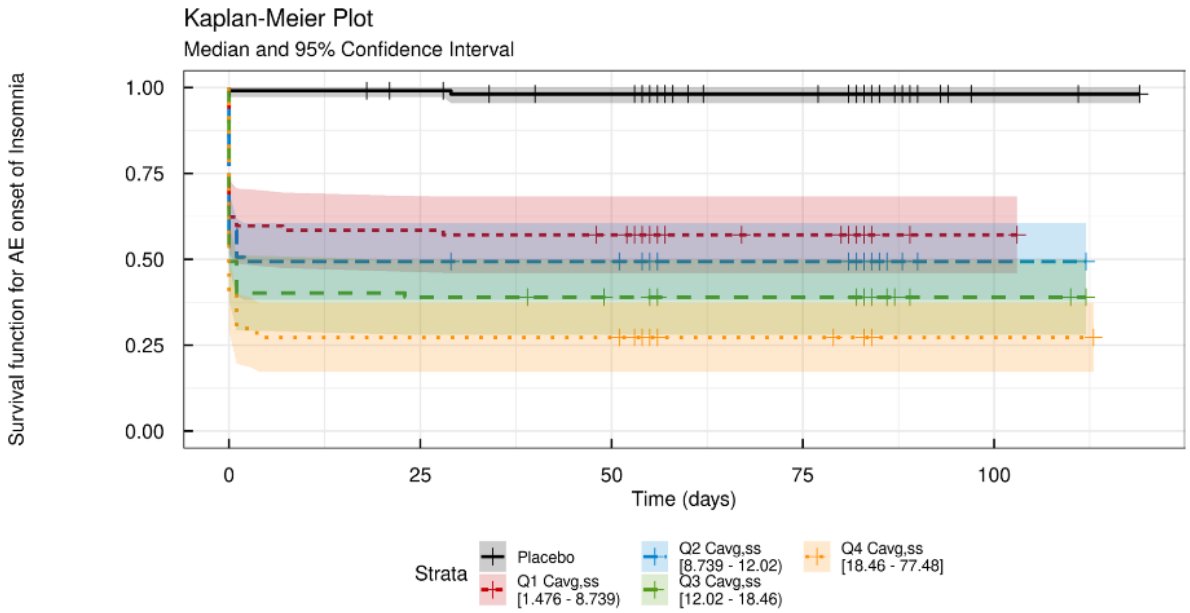
アジア太平洋の NT1 患者は、有効性の曝露－反応解析のデータセットに含まれる NT1 患者全体の 16.6%を占めた〔69 例（日本：35 例及び中国：27 例を含む）、TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Table 7 及び Section 5.1〕。Oveporexton の用量／曝露－反応関係は日本又は中国で組み入れられた NT1 患者と NT1 患者全体集団で同様であり〔Week 12 における MWT による平均睡眠潜時（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 32）、ESS 合計スコア（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 33）及び WCR（TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report, Figure 34）〕、各有効性評価指標に対して臨床的に意味のある改善を示す oveporexton の用量及び曝露量は、日本及び中国で組み入れられた NT1 患者と NT1 患者集団全体で同程度であることが示唆された。

### （2）安全性の曝露－反応解析

安全性の曝露－反応解析から、oveporexton の用量及び曝露量に関連して多くみられる TEAE は不眠症及び尿関連事象であることが示された（2.7.4.2.6）。心血管系又は肝機能検査値について臨床的に問題となる安全性シグナルは検出されなかった（2.7.4）。

#### 1）不眠症

不眠症の大部分が投与開始後 2 日以内に発現し（2.7.4.2.6.1（1））、事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった。不眠症は、73.4%の被験者で発現後 2 週以内に回復し（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 25）、84.2%の被験者で試験終了までに回復した（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 24）。安全性の曝露－反応解析のデータセットに含まれる試験において評価した用量（0.5～8 mg/日）での oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した不眠症の発現までの期間及び持続期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示した。Oveporexton の $C_{avg,ss}$ が高いほど不眠症の発現確率が上昇すると考えられた〔oveporexton 群では oveporexton の $C_{avg,ss}$ の第 1 四分位群で 43%、第 2 四分位群で 51%、第 3 四分位群で 61%及び第 4 四分位群で 73%、プラセボ群では 2%（TAK-861 Exposure-Response Report for Safety, Figure 3 及び Table 8）〕。一方で、oveporexton の曝露量と不眠症の発現までの期間及び持続期間の間に関連は認められず、Kaplan-Meier 曲線によって示されたとおり、いずれの oveporexton の曝露量の四分位群においても不眠症の発現までの期間及び持続期間はほとんどの被験者においてそれぞれ投与開始後数日以内及び事象発現から 2 週間以内であり、oveporexton の曝露量の四分位群によって大きな違いはなかった。なお、oveporexton 1 mg 及び 2 mg を BID 投与時の oveporexton の $C_{avg,ss}$ の中央値は、それぞれ oveporexton の $C_{avg,ss}$ の第 1 四分位群及び第 3 四分位群の範囲内であった。

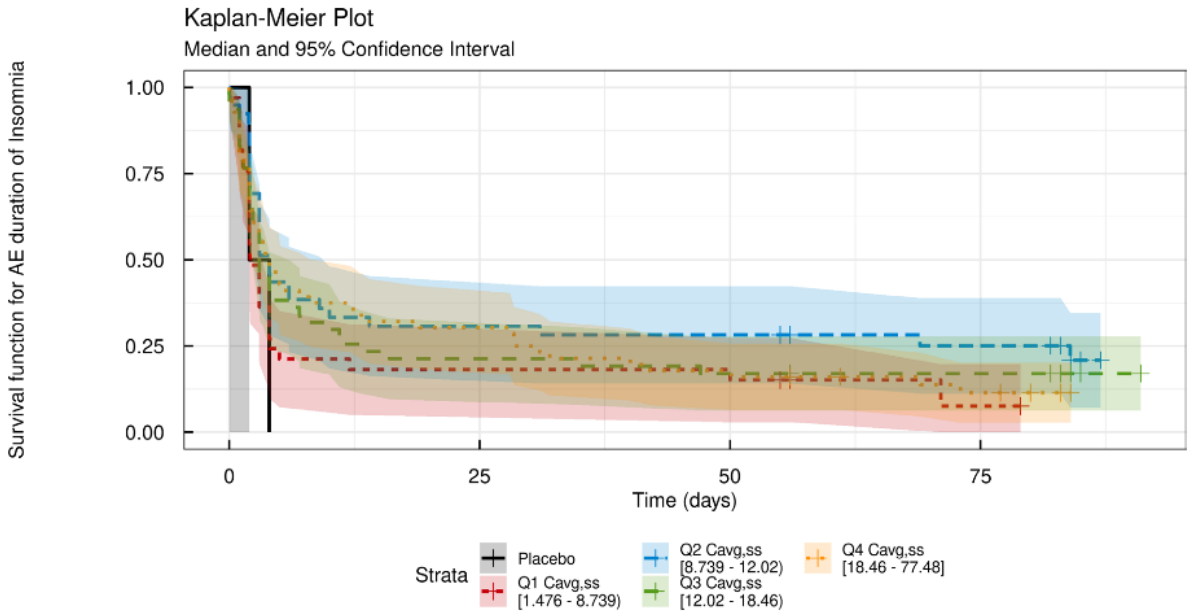



Source: TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 15

Exposure ranges as quartiles given in ng/mL. Simulated median and range of individual exposures (ng/mL) for 1 mg BID: 7.72 [3.68, 15.9], 2 mg BID: 12.9 [5.88, 43.6] (TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 8).

Censored participants are indicated by crosses. Ranges of $C_{avg,ss}$ for 1st to 4th quartiles (Q1, Q2, Q3, Q4) given in ng/mL.

図 2.7.2.3-7　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した不眠症の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線




Source: TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 16

Exposure ranges as quartiles given in ng/mL. Simulated median and range of individual exposures (ng/mL) for 1 mg BID: 7.72 [3.68, 15.9], 2 mg BID: 12.9 [5.88, 43.6] (TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 8).

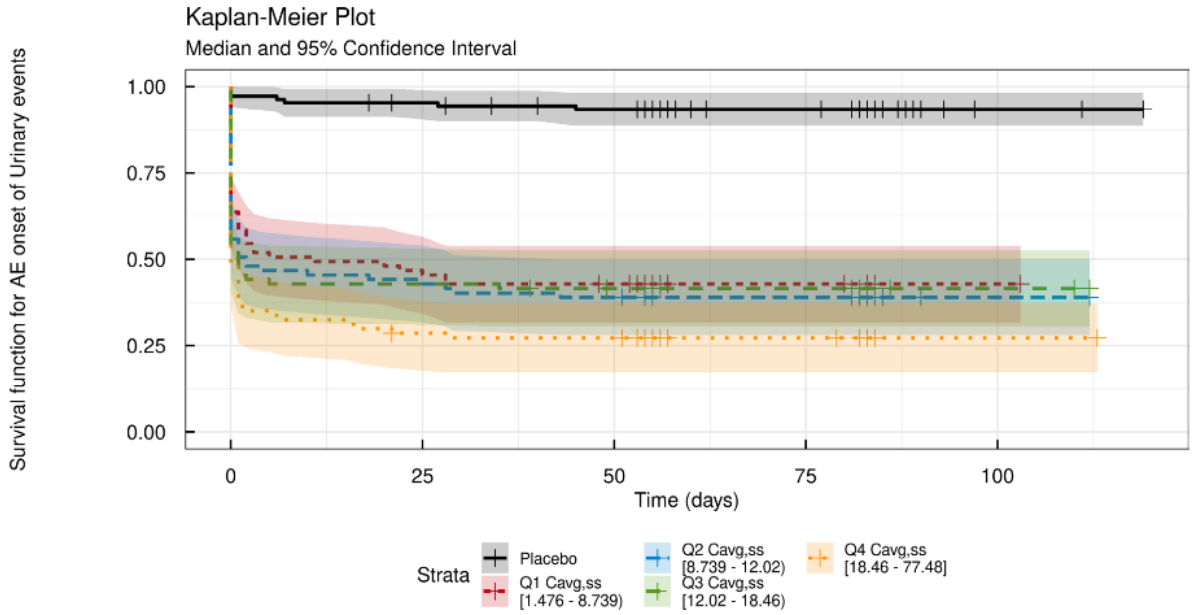
Censored participants are indicated by crosses. Ranges of $C_{avg,ss}$ for 1st to 4th quartiles (Q1, Q2, Q3, Q4) given in ng/mL.

図 2.7.2.3-8　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した不眠症の持続期間の Kaplan-Meier 曲線

上記のとおり、不眠症の発現までの期間はほとんどの被験者において投与開始後数日以内と短かったことから、oveporexton の投与期間が異なる臨床試験から得られた安全性データを統合してロジスティック回帰分析により oveporexton の曝露量と不眠症の発現確率の関係を評価した。ロジスティック回帰モデル解析から、NT1 患者を対象に評価したすべての用量（0.5～8 mg/日）で、oveporexton の用量及び曝露量に依存して不眠症の発現確率が上昇することが示唆された（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 4）。共変量探索の結果、不眠症の発現確率に対する年齢、性別及び地域の統計学的に有意な影響は認められず、最終モデルに組み込まれた共変量はなかった。ロジスティック回帰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不眠症の発現確率の推定値は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ 48.9%（95% CI：42.3, 56.3%）及び 58.4%（95% CI：52, 63.7%）であり、プラセボ群で 2.03%（95% CI：0.52, 7.28%）であった（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 17）。Oveporexton の用量間で予測区間は重なり合っているものの、oveporexton の曝露量が大きいほど不眠症の発現確率が上昇する傾向が認められた。

### 2）尿関連事象

尿関連事象の発現までの期間及び持続期間のばらつきは、不眠症と比較して大きかった。尿関連事象の大部分が投与開始後 2 日以内に発現し（2.7.4.2.6.2（1））、事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった。尿関連事象は、29.9%の被験者で発現後 2 週以内に回復し（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 25）、58.9%の被験者で試験終了までに回復した（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 24）。Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した尿関連事象の発現までの期間及び持続期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-10 に示した。尿関連事象の発現までの期間及び持続期間に対する oveporexton の曝露量の影響は認められなかった。また、尿関連事象の発現確率に対する oveporexton の $C_{avg,ss}$ の影響は、不眠症と比較して小さかった〔oveporexton 群では oveporexton の $C_{avg,ss}$ の第 1 四分位群で 57%、第 2 四分位群で 61%、第 3 四分位群で 58%及び第 4 四分位群で 73%、プラセボ群では 7%（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 3 及び Table 8）〕。

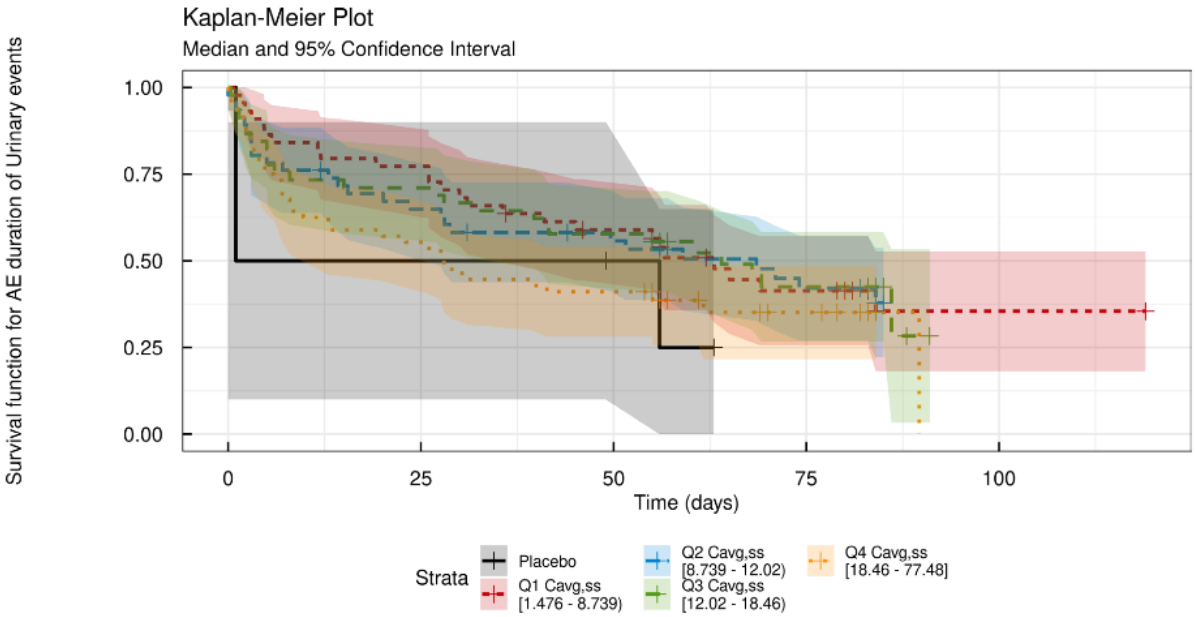



Source: TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 17

Exposure ranges as quartiles given in ng/mL. Simulated median and range of individual exposures (ng/mL) for 1 mg BID: 7.72 [3.68, 15.9], 2 mg BID: 12.9 [5.88, 43.6] (TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 8).

Censored participants are indicated by crosses. Ranges of $C_{avg,ss}$ for 1st to 4th quartiles (Q1, Q2, Q3, Q4) given in ng/mL.

図 2.7.2.3-9　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した尿関連事象の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線




Source: TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 18

Exposure ranges as quartiles given in ng/mL. Simulated median and range of individual exposures (ng/mL) for 1 mg BID: 7.72 [3.68, 15.9], 2 mg BID: 12.9 [5.88, 43.6] (TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 8).

Censored participants are indicated by crosses. Ranges of $C_{avg,ss}$ for 1st to 4th quartiles (Q1, Q2, Q3, Q4) given in ng/mL.

図 2.7.2.3-10　Oveporexton の $C_{avg,ss}$ の四分位群で層別化した尿関連事象の持続期間の Kaplan-Meier 曲線

上記のとおり、尿関連事象の発現までの期間のばらつきは不眠症と比較して大きかったものの、尿関連事象はほとんどの被験者において投与開始後 4 週間以内に発現していることから、oveporexton の投与期間が異なる臨床試験から得られた安全性データを統合してロジスティック回帰分析により oveporexton の曝露量と尿関連事象の発現確率の関係を評価した。ロジスティック回帰モデル解析から、NT1 患者を対象に評価したすべての用量（0.5～8 mg/日）で、oveporexton の用量及び曝露量に依存して尿関連事象の発現確率が上昇することが示唆された（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Figure 5）。共変量探索の結果、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。一方で、地域（北米）については、尿関連事象の発現確率に対する影響が統計学的に有意であり、最終モデルに組み込まれた。北米の NT1 患者では他の地域の 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。

ロジスティック回帰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尿関連事象の発現確率の推定値（全体集団）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ 57.8%（95% CI：51.8, 65.7%）及び 64%（95% CI：58.7, 69.4%）であり、プラセボ群で 6.64%（95% CI：3.51, 12.6%）であった（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 17）。Oveporexton の用量間で予測区間は概ね重なり合っているものの、oveporexton の曝露量が大きいほど尿関連事象の発現確率が上昇する傾向が認められた。

### 3）血圧及び心拍数

バイタルサイン及び同一時点で評価した oveporexton の血漿中濃度データを用いて探索的に実施した oveporexton の血漿中濃度と血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び心拍数の関係の視覚的評価の結果、投与開始日（Day 1）に、oveporexton の血漿中濃度が高いほど拡張期血圧及び収縮期血圧が高く、心拍数も高い傾向が認められた。これらのベースラインからの変化は、Week 4（実施医療機関への初回来院）から Week 12 までの来院時にはほとんど認められなかった。視覚的評価に基づくと、oveporexton の血漿中濃度と関連する臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった（TAK-861 Exposure Response for Safety Report, Figure 8）。Week 12 において、心拍数のベースラインからの変化に関連する有害事象は報告されなかった。Week 10 において実施された自由行動下血圧モニタリングでも、oveporexton の曝露量と心拍数、拡張期血圧及び収縮期血圧との間に関連は認められなかった（TAK-861 Exposure Response for Safety Report, Figure 9）。バイタルサインに関する詳細は 2.7.4.4.1 を参照のこと。

### 4）肝機能検査値

NT1 患者を対象として oveporexton を 0.5～8 mg/日の用量で最長 12 週間投与したとき、肝機能検査値の絶対値及びベースラインからの変化量の経時的推移に、oveporexton の用量及び投与期間の違いによる特段の傾向は認められなかった（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Section 5.4）。

### 2.7.2.3.6 PBPK モデル解析

**添付資料番号：5.3.3.5-1（参考）**

#### 2.7.2.3.6.1 目的

Oveporexton の CYP3A4 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を評価することを目的として、PBPK モデル解析を実施した。

#### 2.7.2.3.6.2 モデルの構築及び較正

Oveporexton の利用可能な in vitro データ及び臨床試験から得られた PK データを用いて PBPK モデルを構築した。PBPK モデル解析には、Simcyp Population-based Simulator（Version 23）を用いた。Oveporexton の吸収モデルとしては一次吸収モデルを、分布モデルとしては肝臓及び消化管における代謝を考慮した full PBPK model を用いた。

PBPK モデルの構築の過程で、TAK-861-1007 試験（Group 1）において健康被験者に oveporexton 10 mg を T2 錠として単回経口投与したときの PK データを用いて、$V_{ss}$ 及び吸収に関するパラメータ（$f_a$ 及び $t_{lag}$）を最適化した。また、TAK-861-1007 試験（Group 4）においてイトラコナゾールとの併用下及び非併用下で oveporexton 1 mg を T2 錠として単回経口投与したときの PK データを用いて、oveporexton の $fm_{CYP3A4}$ を最適化した。さらに、TAK-861-1001 試験において健康被験者に oveporexton 20 mg を T1 錠として QD 反復経口投与したときの PK データを用いて、T1 錠投与時の $f_a$ を最適化し、文献情報（Mao et al., 2016）に基づき補正した oveporexton の CYP3A4 に対する $k_{inact}$ の妥当性を確認した。

#### 2.7.2.3.6.3 モデルの妥当性の検証

構築した PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果、構築した PBPK モデルは oveporexton の臨床試験（TAK-861-1001 試験、TAK-861-1004 試験、TAK-861-1005 試験及び TAK-861-1007 試験）において oveporexton を T1 錠、T2 錠又は T3 錠として単回経口投与又は 3 時間間隔で 2 回経口投与したときの oveporexton の血漿中濃度データ（実測値）を適切に記述できており、oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の予測値は実測値に基づく値のいずれも 0.667～1.5 倍の範囲内、大部分は 0.80～1.25 倍の範囲内であった。TAK-861-1001 試験において oveporexton 5 mg を QD、20 mg を QD、又は 10 mg を 6 時間間隔で BID（いずれも T1 錠として）14 日間反復投与したときの oveporexton の $AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の予測値についても、実測値に基づく値の 0.80～1.25 倍の範囲内であった。

また、TAK-861-1007 試験（Group 4）において強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用下で oveporexton 1 mg を T2 錠として単回経口投与したとき、oveporexton 単独投与時に対する oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均比はそれぞれ 7.43 及び 1.67 であった。これに対して、構築した PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく oveporexton をイトラコナゾールと併用投与時の oveporexton 単独投与時に対する oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の予測値の幾何平均比はそれぞれ 8.94 及び 1.39 であり、いずれも実測値に基づく値の 0.80～1.25 倍の範囲内であった。同様に、TAK-861-1007 試験（Group 2 及び 3）において中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール又は強い CYP3A 誘導剤であるフェニトインとの併用下で oveporexton 10 mg を T2 錠として単回経口投与したときの oveporexton 単独

投与時に対する oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均比についても、構築した PBPK モデルによる予測値は実測値に基づく値の 0.80～1.25 倍の範囲内であった。

以上より、構築した PBPK モデルの妥当性が示された。

### 2.7.2.3.6.4 モデルの適用

構築した PBPK モデルを用いて、以下に示す oveporexton の CYP3A4 を介した 2 つのシナリオにおける薬物相互作用リスクを評価した。なお、oveporexton の製剤としてはいずれも T3 錠を想定してシミュレーションを実施した。

#### （1）Oveporexton が被相互作用薬として CYP3A4 阻害剤及び誘導剤による薬物相互作用を受けるリスク

PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく、健康被験者を対象に oveporexton 0.5 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用投与時の oveporexton 単独投与時に対する oveporexton の $AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比の予測値（90% CI）を表 2.7.2.3-7 に示した。

Oveporexton と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の併用のシナリオとしては、以下を想定した。

- イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）200 mg を QD 反復経口投与し、oveporexton 0.5 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与した場合
- フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害剤）200 mg を QD 反復経口投与し、oveporexton 0.5 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与した場合
- シメチジン（弱い CYP3A4 阻害剤）400 mg を TID 反復経口投与し、oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与した場合
- フェニトイン（強い CYP3A4 誘導剤）100 mg を TID 反復経口投与し、oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与した場合
- エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）600 mg を QD 反復経口投与し、oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与した場合
- モダフィニル（弱い CYP3A4 誘導剤）200 mg を QD 反復経口投与し、oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与した場合

表 2.7.2.3-7　PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく健康被験者を対象に oveporexton 0.5 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用投与時の oveporexton 単独投与時に対する oveporexton の $AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均比の予測値（90% CI）

| | Oveporexton (T3) Dose | Multiple Dose Oveporexton (T3) | |
|---|---|---|---|
| Perpetrator | (mg BID 3 h apart) | $AUC_{24,ss}$ GMR | $C_{max,ss}$ GMR |
| Itraconazole (200 mg QD) Strong CYP3A4 Inhibitor | 0.5 | 8.48 (8.15, 8.82) | 5.24 (5.05, 5.44) |
| Fluconazole (200 mg QD) Moderate CYP3A4 Inhibitor | 0.5 | 2.74 (2.69, 2.78) | 2.05 (2.02, 2.08) |
| Cimetidine (400 mg TID) Weak CYP3A4 Inhibitor | 2 | 1.22 (1.21, 1.22) | 1.15 (1.15, 1.16) |
| Phenytoin (100 mg TID) Strong CYP3A4 Inducer | 2 | 0.219 (0.206, 0.233) | 0.335 (0.320, 0.350) |
| Efavirenz (600 mg QD) Moderate CYP3A4 Inducer | 2 | 0.275 (0.262, 0.289) | 0.450 (0.435, 0.465) |
| Modafinil (200 mg QD) Weak CYP3A4 Inducer | 2 | 0.734 (0.719, 0.749) | 0.815 (0.803, 0.827) |

Source: TAK-861 PBPK Report, Table 1
Values are listed as GMR (90% confidence interval).

イトラコナゾールとの併用下で oveporexton 0.5 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は、oveporexton 2 mg を単独で BID 反復経口投与したときと比較して約 2 倍になると予測された。フルコナゾールとの併用下で oveporexton 0.5 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の曝露量（$AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、oveporexton 1 mg 及び 2 mg を同一の用法で単独投与したときの範囲内となると予測された（TAK-861 PBPK Report, Table 22 及び Figure 36）。シメチジンとの併用下で oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したとき、oveporexton 2 mg を単独で BID 反復経口投与したときと比較して oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 22%増加すると予測されたものの（TAK-861 PBPK Report, Table 18）、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た。

また、フェニトイン又はエファビレンツとの併用下で oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の曝露量（$AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、oveporexton 1 mg 及び 2 mg をいずれの用量で単独で BID 反復経口投与したときと比較しても小さくなると予測された（TAK-861 PBPK Report, Table 22 及び Figure 36）。モダフィニルとの併用下で oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したとき、oveporexton 2 mg を単独で BID 反復経口投与したときと比較して oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 27%減少すると予測されたものの（TAK-861 PBPK Report, Table 21）、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た。

### （2）Oveporexton が相互作用薬として CYP3A4 の阻害及び／又は誘導を介した薬物相互作用を引き起こすリスク

PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく、健康被験者を対象に oveporexton〔用法及び用量：2 mg（最大推奨用量）又は 3.5 mg（最大推奨用量を超える用量）を 3 時間間隔

で BID 反復経口投与〕との併用下又は非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のミダゾラムの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値（90% CI）、並びにミダゾラム単独投与時に対する幾何平均比（90% CI）の予測値を表 2.7.2.3-8 に示した。

表 2.7.2.3-8　PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく健康被験者を対象に oveporexton〔用法及び用量：2 mg（最大推奨用量）又は 3.5 mg（最大推奨用量を超える用量）を 3 時間間隔で BID 反復経口投与〕との併用下又は非併用下でミダゾラム 5 mg を単回経口投与したときのミダゾラムの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値（90% CI）、並びにミダゾラム単独投与時に対する幾何平均比（90% CI）の予測値

| | Midazolam Alone | | Midazolam + 2 mg BID | | | | Midazolam +3.5 mg BID | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | GMR $AUC_{inf}$ | GMR $C_{max}$ | $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | GMR $AUC_{inf}$ | GMR $C_{max}$ |
| Geometric Mean | 58.6 | 19.3 | 59.7 | 19.5 | 1.02 | 1.01 | 60.7 | 19.7 | 1.04 | 1.02 |
| 90% CI | 53.8, 63.9 | 17.9, 20.8 | 54.7, 65.2 | 18.1, 21.0 | 1.01, 1.03 | 1.00, 1.02 | 55.5, 66.3 | 18.2, 21.2 | 1.02, 1.05 | 1.01, 1.03 |

Source: TAK-861 PBPK Report, Table 23

Oveporexton の CYP3A4 に対する時間依存的阻害作用及び誘導作用の両方を考慮した場合、oveporexton との併用下でミダゾラムを単回経口投与したときのミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均比及びその 90% CI は、oveporexton の用法及び用量として 2 mg（最大推奨用量）を 3 時間間隔で BID 反復経口投与及び 3.5 mg（最大推奨用量を超える用量）を 3 時間間隔で BID 反復経口投与のいずれの用法及び用量を想定した場合においても一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準（80.00%～125.00%）の範囲内であった。

また、oveporexton の用法及び用量として 2 mg（最大推奨用量）を 3 時間間隔で BID 反復経口投与を想定し、oveporexton の CYP3A4 に対する阻害作用又は誘導作用の一方のみを考慮した場合についても同様のシミュレーションを実施したところ、oveporexton との併用下でミダゾラムを単回経口投与したときのミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムの $AUC_{inf}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均比及びその 90% CI は一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準（80.00%～125.00%）の範囲内であった。

以上より、oveporexton が CYP3A4 を介した薬物相互作用を引き起こすリスクはないと考えられた。

### 2.7.2.3.7 内因性要因の影響

Oveporexton の PK に対する年齢、性別、人種／民族及び体重の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

#### 2.7.2.3.7.1 年齢

TAK-861-1001 試験のパート C では日本人健康高齢被験者（65 歳以上）を対象に、TAK-861-1001 試験のパート B のコホート B1 では日本人健康成人被験者（18 歳以上 55 歳以下）を対象に、oveporexton 5 mg を QD 14 日間反復経口投与したときの oveporexton の PK を評価した。その結果、日本人健康高齢被験者に oveporexton 5 mg を QD 反復経口投与したときの Day 14 における oveporexton の曝露量の幾何平均値（$C_{max,ss}$：32.42 ng/mL 及び $AUC_{\tau,ss}$：308.6 ng*h/mL）は、TAK-861-1001 試験パート B のコホート B1 で日本人健康成人被験者に oveporexton を同一の用法及び用量で反復経口投与したときの Day 14 における oveporexton の曝露量の幾何平均値（$C_{max,ss}$：31.66 ng/mL 及び $AUC_{\tau,ss}$：337.5 ng*h/mL）と同程度であった（2.7.2.6.3）。また、日本人健康成人被験者及び日本人健康高齢被験者のいずれにおいても、未変化体の尿中排泄率は 1%未満であった（2.7.2.2.2.1（2）及び 2.7.2.2.2.1（3））。

母集団 PK 解析において、年齢は oveporexton のいずれの PK パラメータに対しても統計学的に有意な又は臨床的に意味のある影響が認められず最終モデルに共変量として含まれなかったことからも上記の結果は裏づけられた（2.7.2.3.4.3）。

したがって、年齢による oveporexton の用量調節は不要である。

#### 2.7.2.3.7.2 性別

母集団 PK モデルの最終モデルにおいて、oveporexton の PK パラメータ（$V_c/F$、$Q_1/F$ 及び $V_{p1}/F$）に対する性別の影響が共変量として含まれた。しかし、母集団 PK モデルの最終モデ

ルを用いたシミュレーションの結果、oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ の中央値は女性と男性で同程度であり、女性における oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ の男性に対する幾何平均比はそれぞれ 1.03 及び 1.00 であった（図 2.7.2.3-3）。

したがって、oveporexton の PK に対する性別の影響は臨床的に意味のあるものではなく、性別による oveporexton の用量調節は不要である。

### 2.7.2.3.7.3 人種／民族

TAK-861-1001 試験パート B 及び E の結果から、日本人及び外国人健康被験者を対象に oveporexton 5 及び 30 mg を反復経口投与したときの oveporexton の定常状態における曝露量に臨床的に意味のある差はないことが示唆された（表 2.7.2.3-9）。

表 2.7.2.3-9　Oveporexton 5 及び 30 mg を QD 反復経口投与したときの oveporexton の曝露量パラメータにおける日本人健康被験者と外国人健康被験者の比較

（TAK-861-1001 試験：パート B 及び E）

| | Healthy Japanese Participants (Part B, Cohorts B1 and B3), Day 14 | | | | Healthy Non-Japanese Participants (Part E, Cohorts E1 and E2), Day 19 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PK Parameter** | **Oveporexton 5 mg QD** | | **Oveporexton 30 mg QD** | | **Oveporexton 5 mg QD** | | **Oveporexton 30 mg QD** | |
| | **n** | **GM (CV%)** | **n** | **GM (CV%)** | **n** | **GM (CV%)** | **n** | **GM (CV%)** |
| $C_{max,ss}$ (ng/mL) | 6 | 31.66 (27.1) | 5 | 169.6 (15.7) | 4 | 18.44 (20.8) | 6 | 138.6 (25.2) |
| $AUC_{inf}$ (ng*h/mL) | 6 | 624.5 (28.8) | 5 | 2249 (21.8) | 4 | 332.0 (45.5) | 6 | 3163 (70.0) |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 6 | 583.1 (24.9) | 5 | 2216 (21.3) | 4 | 308.5 (40.9) | 6 | 2892 (61.2) |

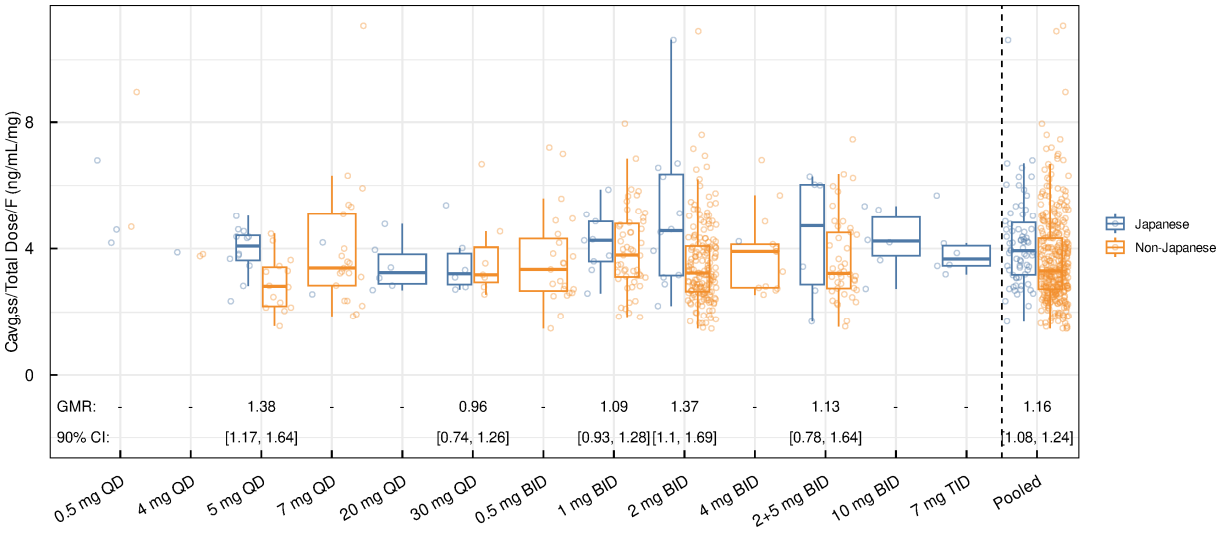
Source: TAK-861-1001 CSR, Tables 11.k and 11.y

母集団 PK 解析のデータセットに含まれた 494 例中 120 例（24.3%）がアジア人であり、そのうち 87 例は日本、19 例は中国で組み入れられた（2.7.2.6.7）。母集団 PK モデルの最終モデルにおいて oveporexton の PK パラメータ（$V_c$/F）に対する人種（アジア人）の影響が共変量として含まれたものの、母集団 PK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションの結果、oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ の中央値はアジア人と非アジア人で同程度であり、アジア人における oveporexton の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ の非アジア人に対する幾何平均比はそれぞれ 1.03 及び 1.00 であった（2.7.2.3.4.3）。

また、母集団 PK 解析のデータセットに含まれる日本人[3]及び非日本人（健康被験者、NT1 患者及び NT2 患者）のうち oveporexton の反復経口投与（QD 投与、BID 投与又は TID 投与）を受けた被験者を対象に、母集団 PK モデルの最終モデルに基づく PK パラメータの post-hoc 推定値を用いて各被験者が実際に割り当てられた用法及び用量で oveporexton を反復経口投与したときの oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（$C_{avg,ss}$）をシミュレーションにより算出し、1 日投与量及び母集団 PK モデルの最終モデルに基づく T3 錠に対する相対的バイオアベイラビリティの推定値により補正した値（$C_{avg,ss}$/Total Dose/F）を日本人と非日本人で比較した。その結果、個々の用法及び用量での日本人と非日本人の比較においては一部ばらつきがあるものの、日本人における曝露量パラメータ（$C_{avg,ss}$/Total Dose/F）の非日本人に対する幾何平均比は 1.16（90% CI：1.08, 1.24）であり（図 2.7.2.3-11）、日本人と非日本人の間で oveporexton の曝露量パラメータに臨床的に意味のある差はないと考えられた。

したがって、oveporexton の PK に対する人種／民族の臨床的に意味のある影響はなく（図 2.7.2.3-3）、人種／民族による oveporexton の用量調節は不要である。

[3] 海外で組み入れられた日本人を含む。




Source: TAK-861 Population PK Report, Figure 91
GMRs and percentiles for box plots not computed when the number of points was 3 or less. Values rounded to two decimal places. Thick horizontal lines indicate medians, and boxes indicate the IQR with whiskers extending to the furthest datapoints within 1.5*IQR from the hinges. Colored circles indicate the estimated exposure values for Japanese (blue) and non-Japanese (orange).

**図 2.7.2.3-11　母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の定常状態における曝露量パラメータ（1 日投与量及び母集団 PK モデルの最終モデルに基づく T3 錠に対する相対的バイオアベイラビリティの推定値により補正した oveporexton の $C_{avg,ss}$）の日本人被験者と非日本人被験者の比較**

### 2.7.2.3.7.4 体重

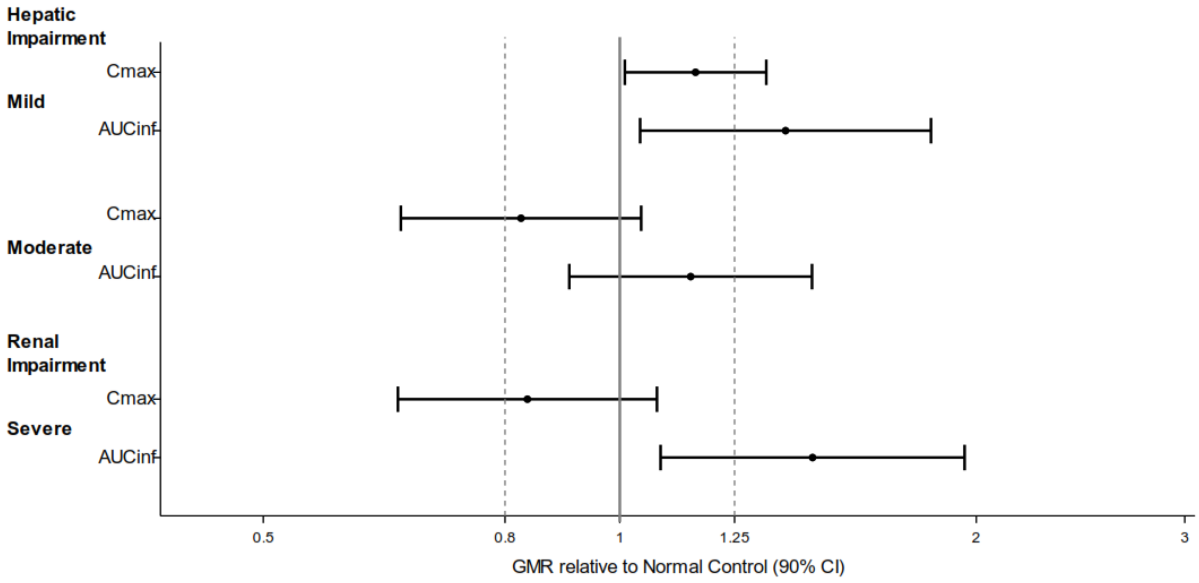
母集団 PK 解析の最終モデルにおいて、oveporexton の PK パラメータ（$V_c/F$、$Q_1/F$ 及び $V_{p1}/F$）に対する体重〔実測値の範囲：42.3～145 kg（2.7.2.6.6）〕の影響が共変量として含まれた。母集団 PK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションの結果、参照被験者（体重：75.4 kg）と比較したとき、oveporexton の $C_{max,ss}$ の中央値は体重が 40 kg の被験者で 13%高く、体重が 150 kg の被験者で 11%低かった（図 2.7.2.3-3）。したがって、oveporexton の $C_{max,ss}$ に対する体重の影響は軽微であると考えられた。また、oveporexton の $C_{avg,ss}$ は体重が 40 kg の被験者と体重が 150 kg の被験者で同程度であり、参照被験者（体重：75.4 kg）に対する幾何平均比はいずれも 1.00 であった（図 2.7.2.3-3）。

したがって、oveporexton の PK に対する体重の影響は臨床的に意味のあるものではなく、体重による oveporexton の用量調節は不要である。

### 2.7.2.3.7.5 肝機能障害及び腎機能障害

TAK-861-1004 試験では、正常な肝機能を有する被験者、軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者を対象に、oveporexton の PK に対する肝機能障害の影響を評価した。また、TAK-861-1005 試験では、正常な腎機能（eGFR：90 mL/min 以上）を有する被験者及び透析を受けていない重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min 未満）を有する被験者を対象に、oveporexton の PK に対する腎機能障害の影響を評価した（図 2.7.2.3-12）。さらに、母集団 PK 解析によっても oveporexton の PK に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響を評価した（2.7.2.3.4.3）。

結論として、正常な肝機能を有する被験者又は正常な腎機能を有する被験者と比較して、肝機能障害（軽度又は中等度）又は腎機能障害（重度）を有する被験者では 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（2.7.4.1.5.2 並びに TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 21 及び Table 22）。したがって、肝機能障害（軽度及び中等度）又は腎機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する患者に対する oveporexton の用量調節は不要である。




Source: TAK-861 Additional Clinical Pharmacology Tables and Figures, Figure 3.3
Dots=GMR; Error bars=90% CI.
The x-axis is displayed on a logarithmic scale.
Reference dashed lines are 0.8 and 1.25.

**図 2.7.2.3-12　Oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$）に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響（TAK-861-1004 試験及び TAK-861-1005 試験）**

### （1）肝機能障害

TAK-861-1004 試験では、ANOVA の結果、軽度の肝機能障害を有する被験者では、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。また、中等度の肝機能障害を有する被験者では、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（図 2.7.2.3-12 及び表 2.7.2.2-2）。軽度の肝機能障害を有する被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者で oveporexton の $AUC_{inf}$ の増加が小さかったことは、oveporexton の $AUC_{inf}$ が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（幾何平均値：416.0 ng*h/mL）と比較して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（幾何平均値：483.0 ng*h/mL）でやや大きかったことに一部起因していると考えられる（TAK-861-1004 CSR, Table 13）。なお、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者における正常な肝機能を有する被験者に対する

oveporexton の $AUC_{inf}$ の幾何平均比の 90% CI の上限はいずれも 2 以下であった（図 2.7.2.3-12）。

また、軽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 $t_{1/2z}$ は 15%長かった（TAK-861-1004 CSR, Table 13）。一方で、中等度の肝機能障害を有する被験者では、oveporexton の $t_{1/2z}$ は正常な肝機能を有する被験者と同程度であった。これらの結果から、oveporexton の $t_{1/2z}$ に対する軽度及び中等度の肝機能障害の臨床的に意味のある影響はないことが示唆された。

さらに、母集団 PK 解析に基づき、oveporexton の定常状態における曝露量に対する軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類に基づく）の影響を評価した。母集団 PK 解析のデータセットには、軽度の肝機能障害を有する被験者（10 例）、中等度の肝機能障害を有する被験者（10 例）及び正常な肝機能を有する被験者（474 例）が含まれた（2.7.2.6.7）。肝機能障害をカテゴリカル変数（軽度又は中等度）としてそれらの影響を評価したところ、oveporexton の CL/F に対する軽度及び中等度の肝機能障害の影響は同程度であったことを踏まえ（TAK-861 Population PK Report, Section 5.2.2 及び Figure 41）、軽度及び中等度の肝機能障害を 1 つのカテゴリーとして統合し、oveporexton の曝露量に対する肝機能障害（軽度又は中等度）の影響を評価した。その結果、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 $C_{avg,ss}$ の中央値が 43%高かった（2.7.2.3.4.3）。

以上より、oveporexton の PK に対する肝機能障害（軽度又は中等度）の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられるため、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おらず、重度の肝機能障害を有する患者に対する oveporexton の投与は禁忌とする。

### （2）腎機能障害

TAK-861-1003 試験の結果、総放射能の累積尿中排泄率は 11%、oveporexton（未変化体）の累積尿中排泄率は 0.1%であったことから、腎排泄は oveporexton の主な消失経路ではないことが示された（2.7.2.2.2.3（2））。

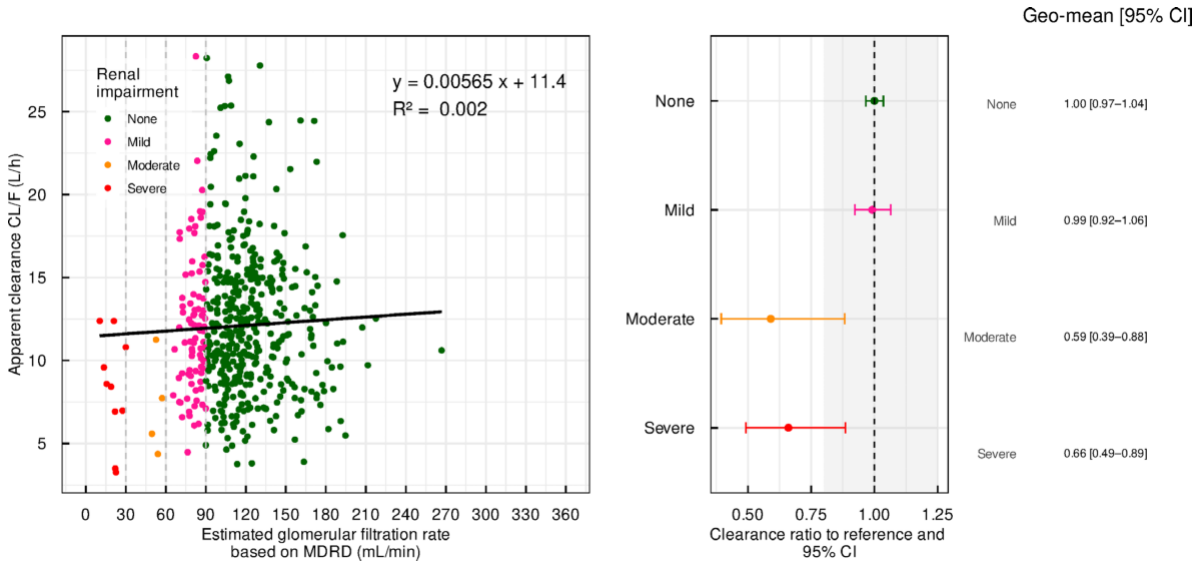
また、TAK-861-1005 試験では、ANOVA の結果、正常な腎機能（eGFR：90 mL/min 以上）を有する被験者と比較して、透析を受けていない重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min 未満）を有する被験者では、oveporexton の $C_{max}$ は 16%低く、oveporexton の $AUC_{inf}$ は 45%大きかった（図 2.7.2.3-12 及び表 2.7.2.2-3）。なお、透析を受けていない重度の腎機能障害を有する被験者における正常な腎機能を有する被験者に対する oveporexton の $AUC_{inf}$ の幾何平均比の 90% CI の上限は 2 以下であった（図 2.7.2.3-12）。

さらに、母集団 PK 解析に基づき、定常状態における oveporexton の曝露量に対する腎機能障害の影響を評価した。母集団 PK 解析のデータセットには、軽度の腎機能障害（eGFR：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）を有する被験者（83 例）、中等度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有する被験者（4 例）、重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min 未満）を有する被験者（10 例）及び正常な腎機能（eGFR：90 mL/min 以上）を有する被験者（397 例）が含まれた（2.7.2.6.7）。各被験者の腎機能指標〔eGFR

（mL/min）〕は、改訂 MDRD 式を用いて算出した。腎機能障害をカテゴリカル変数（軽度、中等度又は重度）としてそれらの影響を評価したところ、oveporexton の CL/F に対する軽度の腎機能障害の影響は認められなかった。また、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者における oveporexton の CL/F（母集団 PK モデルの最終モデルに基づく post-hoc 推定値）は、正常な腎機能又は軽度の腎機能障害を有する被験者の概ね範囲内であった（図 2.7.2.3-13）。Oveporexton の CL/F に対する中等度及び重度の腎機能障害の影響は同程度であったことを踏まえ（TAK-861 Population PK Report, Section 5.2.2 及び Figure 42）、中等度及び重度の腎機能障害を 1 つのカテゴリーとして統合し、oveporexton の曝露量に対する腎機能障害（中等度又は重度）の影響を評価した。その結果、腎機能が正常な被験者と比較して、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者では、oveporexton の $C_{avg,ss}$ の中央値が 49%高かった（2.7.2.3.4.3）。

重度の腎機能障害を有する被験者における oveporexton の曝露量の増加の程度は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と同程度であった（図 2.7.2.3-12）。腎機能障害を有する被験者における oveporexton の曝露量の増加は、腎機能障害が CYP3A 等を介した肝代謝に影響を及ぼす可能性があるとの報告（Nolin et al., 2008）とも一貫していた。

以上より、oveporexton の PK に対する腎機能障害（軽度、中等度又は重度）の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられるため、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。




Source: TAK-861 Population PK Report, Figure 92

Dots represent participants as pairs of individual eGFR based on the MDRD formula and empirical Bayes estimates of CL/F. Participants were categorized as severely (eGFR <30 mL/min), moderately (30 mL/min ≤ eGFR < 60 mL/min), mildly (60 mL/min ≤ eGFR < 90 mL/min), and non-impaired (eGFR ≥ 90 mL/min), shown by different colors. CL/F values were summarized by geometric mean and 95% CI of the geometric mean per renal impairment category. The geometric mean of the non-impaired group was used as the reference in the forest plot.

図 2.7.2.3-13　母集団 PK 解析に基づく oveporexton の CL/F に対する腎機能〔eGFR（mL/min）〕の影響

### 2.7.2.3.7.6 薬物－疾患相互作用

結論として、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。

TAK-861-1001 試験のパート B、E 及び F（対象：健康被験者）並びにパート D 及び G（対象：NT1 患者）から得られた PK データに基づき、oveporexton を反復経口投与したときの oveporexton の CL/F、$V_z$/F 及び $t_{1/2z}$ は健康被験者と NT1 患者で同程度であった（2.7.2.6.3）。

また、母集団 PK 解析の結果、oveporexton の PK に対する対象集団（健康被験者又は NT1 患者）の臨床的に意味のある影響はないと考えられた（TAK-861 Population PK Report, Figure 39）。

### 2.7.2.3.8 外因性要因の影響

#### 2.7.2.3.8.1 薬物相互作用

In vitro 試験の結果、oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて BID 反復経口投与したときの oveporexton の定常状態における曝露量の予測値、及び ICH M12 ガイドラインに記載された静的モデルに基づくと、oveporexton が相互作用薬として CYP の競合阻害又は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、静的モデルに基づくと、oveporexton が相互作用薬として 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。また、CYP3A4 が oveporexton の代謝に大きく寄与していることから、oveporexton を CYP3A 阻害剤及び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、これらのリスクを臨床薬物相互作用試験及び PBPK モデル解析に基づき、さらに評価した。PBPK モデル解析については 2.7.2.3.6 に要約し、TAK-861 PBPK Report に詳述した。薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）については、2.7.2.2.2.6 を参照のこと。

臨床薬物相互作用試験及び PBPK モデル解析に基づき得られた結論を以下に示す。

- Oveporexton と強い CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌とすること。
- Oveporexton と中程度の 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。
- Oveporexton と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避けることが望ましい。
- Oveporexton と弱い CYP3A 阻害剤又は弱い CYP3A 誘導剤を併用投与時に oveporexton の用量調節は不要である。
- Oveporexton が CYP3A の時間依存的阻害作用又は誘導作用を介して薬物相互作用を引き起こすことは想定されない。

##### （1）被相互作用薬としての oveporexton

In vitro 試験の結果に基づくと、oveporexton の代謝に対する CYP の寄与は 100%であった。CYP 発現ミクロソームの表現型解析において RAF（relative activity factor）法を用いて評価した結果、CYP3A4 の寄与は大きく（97.3%）、CYP2C9 及び 2D6 の寄与は小さかった（それぞれ 2.6%及び 0.1%）（2.6.4.5.1.2）。

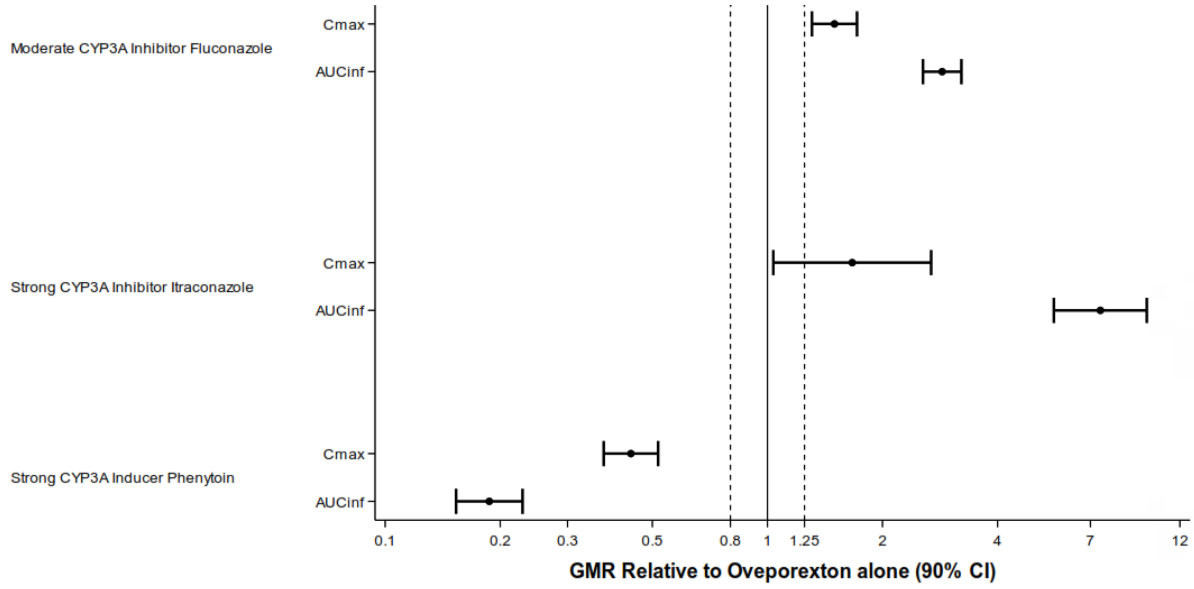
強い CYP3A 阻害剤

TAK-861-1007 試験の結果から、oveporexton とイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）を併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 67%上昇し、oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$ はそれぞれ 643%及び 644%増加した（表 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.3-14）。また、oveporexton の $t_{1/2z}$ は、oveporexton 単独投与時では 27 時間であったのに対し、oveporexton とイトラコナゾールを併用投与時では 125 時間（約 5 倍）に延長した（TAK-861-1007 CSR, Table 11.t）。これらのデータに基づき、oveporexton と強い CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌とする。

中程度の CYP3A 阻害剤

TAK-861-1007 試験の結果から、oveporexton とフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）を併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 50%上昇し、oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$ はそれぞれ 187%及び 161%増加した（表 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.3-14）。また、oveporexton の $t_{1/2z}$ は、oveporexton 単独投与時では 27 時間であったのに対し、oveporexton とフルコナゾールを併用投与時では 48 時間（約 2 倍）に延長した（TAK-861-1007 CSR, Table 11.l）。TAK-861-1007 試験においてフルコナゾールとの併用時に認められた oveporexton の曝露量の増加の程度（$AUC_{inf}$ が 187%増加）を踏まえると、中程度の CYP3A 阻害剤との併用時には、oveporexton を 0.5 mg BID に減量することが妥当であると考えられた。このことは PBPK モデル解析からも裏づけられており、PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づくと、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールとの併用下で oveporexton 0.5 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の曝露量（$AUC_{24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、oveporexton 1 mg 及び 2 mg を同一の用法で単独投与したときの範囲内となると予測された（TAK-861 PBPK Report, Table 22 及び Figure 36）。

以上より、oveporexton と中程度の 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。




Source: TAK-861 Additional Clinical Pharmacology Tables and Figures, Figure 1.4
Dots=GMR; error bars=90% CI.
The x-axis is displayed on a logarithmic scale.
Reference dashed lines are 0.8 and 1.25.

**図 2.7.2.3-14　Oveporexton の曝露量パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$）に対する CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤の影響（TAK-861-1007 試験）**

弱い CYP3A 阻害剤

PBPK モデル解析に基づくと、弱い CYP3A 阻害剤であるシメチジンとの併用下で oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したとき、oveporexton 単独投与時と比較して、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（TAK-861 PBPK Report, Table 1）。Oveporexton と弱い CYP3A 阻害剤を併用投与時の oveporexton 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たため、oveporexton と弱い CYP3A 阻害剤を併用投与時に oveporexton の用量調節は不要である。

強い及び中程度の CYP3A 誘導剤

TAK-861-1007 試験の結果から、oveporexton とフェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）を併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 56%低下し、oveporexton の $AUC_{inf}$ 及び $AUC_{last}$ はそれぞれ 81%及び 80%減少した（表 2.7.2.2-5）。また、oveporexton の $t_{1/2z}$ は、oveporexton 単独投与時では 32 時間であったのに対し、oveporexton とフェニトインを併用投与時では 14 時間に短縮した（TAK-861-1007 CSR, Table 11.p）。PBPK モデル解析に基づくと、中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツとの併用下で oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したとき、oveporexton 単独投与時と比較して、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（TAK-861 PBPK Report, Table 1）。

上記のデータ及び PBPK モデル解析の結果に基づき、oveporexton と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤を併用投与時には oveporexton の曝露量が大きく減少すると考えられる。した

がって、oveporexton と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避けることが望ましい。

弱い CYP3A 誘導剤

PBPK モデル解析に基づくと、弱い CYP3A 誘導剤であるモダフィニルとの併用下で oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したとき、oveporexton 単独投与時と比較して、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（TAK-861 PBPK Report, Table 1）。Oveporexton と弱い CYP3A 誘導剤を併用投与時の oveporexton 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、oveporexton と弱い CYP3A 誘導剤を併用投与時に oveporexton の用量調節は不要である。

### （2）相互作用薬としての oveporexton

Oveporexton による CYP を介した薬物相互作用

In vitro 試験の結果、oveporexton は高濃度で CYP1A2、2B6、2C8 及び 2C9 に対する誘導作用を示し、評価したすべての濃度（0.1～30 µmol/L）で CYP3A4 に対する誘導作用を示した（2.6.4.7.1）。また、oveporexton は CYP3A4/5 活性に対して直接的な阻害作用及び時間依存的阻害作用を示し、CYP2C8、2C9、2C19 及び 2D6 活性に対して直接的な阻害作用を示した（2.6.4.7.2 及び 2.6.4.7.3）。しかし、oveporexton 2 mg（最大推奨用量）を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の曝露量においては、CYP3A を除き、oveporexton は CYP に対する誘導作用又は阻害作用を示さないと考えられた。

上記を踏まえ、臨床試験及び PBPK モデル解析に基づき、oveporexton による CYP3A を介した相互作用薬としての薬物相互作用リスクを評価した。

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、CYP3A 活性のベースラインからの上昇率に oveporexton の用法及び用量との関連は認められず、また、oveporexton の 1 日投与量が最大推奨用量（4 mg/日）を大きく上回る oveporexton 30 mg QD 投与群（パート E）を除き、CYP3A 活性のベースラインからの上昇率の 90% CI はプラセボ群と概ね重なり合っていたことから、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、図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2）。

また、PBPK モデル解析に基づき、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、oveporexton が CYP3A の誘導作用又は阻害作用を介して CYP3A 基質の曝露量を減少又は増加させるリスクは非常に低いと考えられた。PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づくと、ミダゾラム（感度の高い CYP3A4 基質）の曝露量に対する oveporexton の影響はわずかであり、oveporexton（用法及び用量：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 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（TAK-861 PBPK Report, Table 23）。

上記のデータに基づき、CYP3A 基質の曝露量に対する oveporexton の臨床的に意味のある影響はなく、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。

Oveporexton によるトランスポーターを介した薬物相互作用

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。また、oveporexton を最大推奨用量である 2 mg で 3 時間の間隔を空けて BID 反復経口投与したときの oveporexton の曝露量において oveporexton による OATP1B1/1B3 の阻害を介した薬物相互作用が生じるリスクはないと考えられた。一方で、それを超える曝露量においては oveporexton が OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を示す可能性が示唆された（2.6.4.7.5）。しかし、TAK-861-1001 試験で OATP1B1/1B3 活性に対する oveporexton の影響を評価した結果（2.7.2.2.2.1）、oveporexton が推奨用法・用量において OATP1B1/1B3 に対する臨床的に問題となる阻害作用を示すリスクはないと考えられた。

さらに、in vitro 試験の結果に基づくと、oveporexton は Pgp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び MRP2 に対する阻害作用を示さなかった。また、in vitro 試験の結果に基づくと、oveporexton は BSEP、MDR3、MRP3 及び MRP4 に対するわずかな阻害作用を示したものの、それらの阻害作用は OATP1B1/1B3 に対する阻害作用と比較して弱かったことから、oveporexton が推奨用法・用量においてこれらのトランスポーターに対する薬物相互作用を引き起こすリスクはないことが示された。

### 2.7.2.3.9 推奨用法・用量

Oveporexton の推奨用法・用量は、第 3 相試験 2 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）から得られた有効性及び安全性の結果に基づいており、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）並びに特に注目すべき有害事象である不眠症、尿関連事象、血圧、心拍数及び肝機能検査値（2.7.3.4 及び 2.5.6）に関する曝露－反応解析によってさらに裏づけられた。

Oveporexton の推奨用法・用量の設定の経緯を以下に示す。

Oveporexton の臨床開発において、TAK-861-1001 試験（第 1/1b 相試験、最大 8 mg/日で最長 4 週間投与）及び TAK-861-2001 試験（第 2 相試験、最大 7 mg/日で最長 8 週間投与）の結果並びにそれら 2 試験に組み入れられた NT1 患者データを用いた曝露－反応解析の結果から、推奨用法・用量の指針となる以下の知見が得られた。

- Day 1 の oveporexton 投与開始直後から MWT による睡眠潜時に臨床的に意味のある改善が認められ、ESS 合計スコア及び WCR についても oveporexton 投与開始後の初回評価時点であるそれぞれ Week 1 及び Week 2 に臨床的に意味のある改善が認められたことから、NT1 患者における EDS 及びカタプレキシーに対する oveporexton の覚醒促進作用の発現は速やかであることが示唆された。
- 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において概ね平坦であった。また、MWT による平均睡眠潜時について、2 mg BID を超える用法及び用量で反復経口投与したとしても、ベネフィットの増加は限定的であると考えられた。

・Oveporexton を QD 投与したときと比較して、oveporexton を BID 投与したときでは、MWT による睡眠潜時の延長が 1 日を通じてより持続する傾向が認められた。1 回目投与後 4 時間以降（1 回目投与後 4、6 及び 8 時間）の MWT セッションにおいて oveporexton を BID 投与したときと同程度の MWT による睡眠潜時の延長が持続するために必要な oveporexton の曝露量は、oveporexton を QD 投与したときでは BID 投与したときと比較して大きいことが示唆された。
・特に注目すべき有害事象、特に不眠症及び尿関連事象の発現確率は、oveporexton の用量依存的に上昇する傾向が認められた。

上記の結果を踏まえ、第 3 相試験で評価する用法及び用量として oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID を選択し、当該用法及び用量で oveporexton を 12 週間反復経口投与したときの有効性及び安全性を評価した。第 3 相試験の結果、oveporexton 1 mg BID 投与群及び 2 mg BID 投与群のいずれにおいても、EDS 及びカタプレキシーエピソード数に関するすべての主要評価項目及び副次評価項目で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、安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であった（2.7.3.2.2 及び 2.7.4.7）。また、oveporexton の有効性は 12 週間の投与期間を通して持続した。

NT1 患者を対象とした 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）に関する曝露－反応解析を実施した。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 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 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、oveporexton 1 mg BID 投与群及び 2 mg BID 投与群のいずれにおいても 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。

また、安全性の曝露－反応解析の結果、不眠症及び尿関連事象の発現確率は oveporexton の用量／曝露量の増加に伴って上昇する傾向が認められたものの（TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 8 及び Figure 3）、これらの有害事象の発現までの期間及び持続期間に 1 mg BID と 2 mg BID の用法及び用量の間で明らかな差は認められなかった。不眠症及び尿関連事象の大部分は投与開始後 2 日以内に発現し、それら有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、多くの NT1 患者で試験終了までに回復した（2.7.2.3.5.3 (2)）。

内因性要因及び外因性要因に基づく用量調節に関する知見を以下に示す。

内因性要因に基づく用量調節

・年齢、性別、体重又は人種／民族の影響：

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／民族の影響は臨床的に意味のあるものではなかった。したがって、年齢、性別、体重又は人種／民族による oveporexton の用量調節は不要である。

・肝機能障害の影響：

TAK-861-1004 試験の結果、軽度の肝機能障害を有する被験者では、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。また、中等度の肝機能障害を有する被験者では、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（図 2.7.2.3-12）。また、母集団 PK モデルの最終モデルを用いて肝機能障害の影響をカテゴリカル変数として評価した結果、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 $C_{avg,ss}$ の中央値の予測値は 43%高かった（図 2.7.2.3-3）。TAK-861-1004 試験及び母集団 PK 解析の結果から、軽度及び中程度の肝機能障害を有する被験者においては 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曝露量の範囲内であると考えられる（2.7.4.1.5.2 並びに TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 21 及び 22）。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。重度の肝機能障害を有する被験者における oveporexton の PK は評価されていない。Oveporexton は主に肝臓での酸化代謝により消失するため、重度の肝機能障害を有する患者に対する oveporexton の投与は禁忌とする。

・腎機能障害の影響：

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では、正常な腎機能を有する被験者と比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 16%低く、oveporexton の $AUC_{inf}$ は 45%大きかった（図 2.7.2.3-12）。また、母集団 PK モデルの最終モデルを用いて腎機能障害の影響をカテゴリカル変数として評価した結果、軽度の腎機能障害を有する被験者における oveporexton の $C_{avg,ss}$ の中央値の予測値は、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。一方で、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 $C_{avg,ss}$ の中央値の予測値は 49%高かった（図 2.7.2.3-3）。TAK-861-1005 試験及び母集団 PK 解析の結果から、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者においては 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曝露量の範囲内であると考えられる（2.7.4.1.5.2 並びに TAK-861 Exposure-Response for Safety Report, Table 21 及び 22）。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。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。ただし、oveporexton の曝露量に対する透析の影響は評価していない。

外因性要因に基づく用量調節

・強い 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 と強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 67%上昇し、$AUC_{inf}$ は 643%増加し、$t_{1/2z}$ は 357%延長した（2.7.2.2.2.6（2））。したがって、oveporexton と強い CYP3A 阻害剤との併用投与は禁忌とする。

・中程度の 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 と中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールを併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 50%上昇し、$AUC_{inf}$ は 187%増加し、$t_{1/2z}$ は 78%延長した（2.7.2.2.2.6（2））。この結果を踏まえ、oveporexton と中程度の 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。このことは PBPK モデル解析からも裏づけられており、PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づくと、oveporexton の用法及び用量を 0.5 mg BID に減量して中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールと併用投与時、oveporexton の定常状態における曝露量は、oveporexton を 1 mg BID と 2 mg BID の用法及び用量で単独投与したときの oveporexton の曝露量の範囲内となると予測された。

・弱い CYP3A 阻害剤との併用：
PBPK モデル解析に基づくと、oveporexton と弱い CYP3A 阻害剤であるシメチジンを併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max,ss}$ は 15%上昇し、$AUC_{24,ss}$ は 22%増加すると予測されたものの（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た。したがって、oveporexton と弱い CYP3A 阻害剤を併用投与時に oveporexton の用量調節は不要である。

・強い又は中程度の 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 と強い CYP3A 誘導剤であるフェニトインを併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max}$ は 56%低下し、$AUC_{inf}$ は 81%減少した。また、PBPK モデル解析に基づくと、oveporexton と中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツを併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max,ss}$ は 55%低下し、$AUC_{24,ss}$ は 73%減少すると予測された（2.7.2.3.8.1（1））。したがって、oveporexton と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避けることが望ましい。

・弱い CYP3A 誘導剤との併用：
PBPK モデル解析に基づくと、oveporexton と弱い CYP3A 誘導剤であるモダフィニルを併用投与時、oveporexton 単独投与時と比較して、oveporexton の $C_{max,ss}$ は 19%低下し、$AUC_{24,ss}$ は 27%減少すると予測されたものの（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た。したがって、oveporexton と弱い CYP3A 誘導剤を併用投与時に oveporexton の用量調節は不要である。

### 2.7.2.4 特別な試験

#### 2.7.2.4.1 海外第 1 相　乱用の可能性を評価した試験（TAK-861-1009 試験）

**添付資料番号**：5.3.5.4-1（参考）

TAK-861-1009 試験は、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（50 例）を対象に、phentermine 75 mg 及びプラセボを単回経口投与したときとの比較により、oveporexton（6、18 及び 30 mg）を単回経口投与したときの乱用可能性を評価する、第 1 相、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、5 期クロスオーバー試験であった。Oveporexton 6 mg を単回経口投与したときの oveporexton の曝露量は、oveporexton を最大推奨用量である 2 mg で BID 反復経口投与したときの oveporexton の定常状態における曝露量と概ね同程度である。Oveporexton 18 及び 30 mg は最大推奨用量を超える用量であるが、FDA からの推奨事項を踏まえて設定した。

本試験における Drug Liking（“at this moment”）に対する oveporexton の $E_{max}$ の結果から、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において、oveporexton 6 mg を単回経口投与したときの乱用可能性は、phentermine 75 mg を単回経口投与したときと比較して低いものの、プラセボを単回経口投与したときと比較して高いことが示された（TAK-861-1009 CSR, Table 11）。最大推奨用量を超える用量である oveporexton 18 及び 30 mg を単回経口投与したときの乱用可能性は、phentermine 75 mg を単回経口投与したときと同程度であった。

また、中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者に oveporexton（6、18 及び 30 mg）を単回経口投与したとき、投与後 1、2 及び 24 時間における oveporexton の血漿中濃度は概ね用量比例的に上昇した。Oveporexton の血漿中濃度の平均値は投与後 2 時間で最高値に達し、oveporexton 6 mg を単回経口投与したときの投与後 2 時間における oveporexton の血漿中濃度は、第 3 相試験で評価した最大推奨用量である oveporexton 2 mg を BID 反復経口投与したときの oveporexton の $C_{max,ss}$ と概ね同程度であった。また、oveporexton 18 及び 30 mg を単回経口投与したときの投与後 2 時間における oveporexton の血漿中濃度は、第 3 相試験で評価した最大推奨用量である oveporexton 2 mg を BID 反復経口投与したときの oveporexton の $C_{max,ss}$ と比較してそれぞれ約 3 倍及び 5 倍高かった（TAK-861-1009 CSR, Section 11.10）。

本試験の詳細については、TAK-861-1009 試験 CSR を参照のこと。

### 2.7.2.5 参考文献

Darpo, B., Xue, H., Tanaka, S.K., Tzanis, E. 2019. Randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled crossover study of the effects of omadacycline on QT/QTc intervals in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother,* 63(10), e00922-19.（添付なし）

Mao, J., Tay, S., Khojasteh, C.S., Chen, Y., Hop, C.E., Kenny, J.R. 2016. Evaluation of time dependent inhibition assays for marketed oncology drugs: comparison of human hepatocytes and liver microsomes in the presence and absence of human plasma. *Pharm Res,* 33(5), 1204-19.（添付なし）

Nolin, T.D., Naud, J., Leblond, F.A. and Pichette, V. 2008. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther,* 83(6), 898-903.（添付なし）

## 2.7.2.6 付録

### 2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）

| **Trial No.**<br>**No. of Sites**<br>**Country**<br>**Trial Start-End Dates** | **Trial Design** | **Primary Objective(s) (Endpoint[s])** | **Population**<br>**Sex and Race (n [%])**<br>**Mean Age (Min-Max)** | **Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration** | **Treatment Duration** | **No. of Participants Dosed/Completed** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Bioavailability Study Reports** | | | | | | |
| TAK-861-1003<br>1 site<br>US<br>[redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] | Open-label, single-dose | Mass balance of [$^{14}$C]OVE in urine and feces (Cum%Dose) | HP<br>6 (100%) men<br>2 (33%) B, 4 (67%) W<br>41.5 (29-55) years | [$^{14}$C]OVE 25 mg<br>Oral | 1 day | 6/6 |
| **Patient PK and Initial Tolerability Study Reports** | | | | | | |
| TAK-861-1001 Parts A to F<br>02 Apr 2021 - [redacted] 20[redacted] | | | | | | |
| **Part A**<br>1 site<br>JP | Randomized, DB, PC, SRD | Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | HP<br>OVE:<br>42 (100%) men<br>42 (100%) A<br>26.1 (20-45) years<br>PBO:<br>14 (100%) men<br>14 (100%) A<br>25.6 (20-41) years | OVE single dose:<br>· 1 mg (A1)<br>· 3 mg (A2)<br>· 5 mg (A3)<br>· 10 mg (A4)<br>· 25 mg (A5)<br>· 50 mg (A6)<br>· 75 mg (A7)<br>Matching PBO<br>Oral | Fasted: 1 day<br>Fed (A3): 2 days (with a 7-day ±2 days washout between each treatment day) | OVE: 42/42 (6/6 for each cohort)<br>PBO: 14/14 |

2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Part B**<br>1 site<br>JP | Randomized, DB, PC, MRD and MD | Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | HP<br>OVE:<br>30 (100%) men<br>30 (100%) A<br>27.7 (20-42) years<br>PBO:<br>10 (100%) men<br>10 (100%) A<br>28.0 (20-44) years | OVE:<br>· 5 mg QD (B1)<br>· 20 mg QD (B2)<br>· 30 mg QD (B3)<br>· 10 mg BID, approximately 6 hours apart (B4)<br>· 7 mg TID, 2nd and 3rd dose approximately 4 and 8 hours after the morning dose (B5)<br>Matching PBO<br>Oral | 14 days | OVE: 30/29 (6/6 for cohorts B1, B2, B4, and B5; 6/5 for cohort B3)<br>PBO: 10/10 |
| **Part C**<br>1 site<br>JP | Randomized, DB, PC, MD | Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | Elderly HP<br>OVE:<br>3 (50%) men<br>6 (100%) A<br>66.8 (65-72) years<br>PBO:<br>1 (50%) man<br>2 (100%) A<br>65.0 (65-65) years | OVE 5 mg QD<br>Matching PBO<br>Oral | 14 days | OVE: 6/6<br>PBO: 2/2 |
| **Part D**<br>20 sites<br>US, JP | Randomized, DB, PC, multicenter, MRD | Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | Participants with NT1<br>OVE:<br>5 (38.5%) men<br>5 (38.5%) A, 2 (15.4%) B, 6 (46.2%) W<br>33.8 (18-64) years<br>PBO:<br>3 (60.0%) men<br>1 (20.0%) B, 4 (80.0%) W<br>35.2 (23-49) years | OVE:<br>· 0.5 mg QD (D2)<br>· 4 mg QD (D1)<br>· 4 mg BID approximately 3 hours apart (D3)<br>Matching PBO<br>Oral | 28 days | OVE: 13/10<br>· D2: 5/5<br>· D1: 3/2<br>· D3: 5/3<br>PBO: 5/5 |

2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Part E**<br>1 site<br>US | Randomized, DB, PC, SRD/MRD and MD | Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | HP<br>OVE:<br>12 (92.3%) men<br>5 (38.5%) B, 5 (38.5%) W, 2 (15.4%) M, 1 (7.7%) not reported<br>39.3 (31-50) years<br>PBO:<br>4 (100.0%) men<br>2 (50.0%) B, 2 (50.0%) W<br>37.5 (32-41) years | OVE:<br>· 5 mg QD (E1)<br>· 30 mg QD (E2)<br>Matching PBO<br>Oral | 15 days (Day 1; 5-day washout then Days 6 to 19) | OVE: 13/11<br>· E1: 6/5<br>· E2: 7/6<br>PBO: 4/4 |
| **Part F**<br>1 site<br>US | Randomized, DB, PC | Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | HP<br>OVE:<br>8 (88.9%) men<br>2 (22.2%) A, 2 (22.2%) B, 3 (33.3%) W, 2 (22.2%) M<br>31.6 (20-53) years | OVE 5 mg QD<br>Matching PBO<br>Oral | 10 days | OVE: 9/9<br>PBO: 0/0 (2 randomized but not treated) |
| **Part G**<br>4 sites<br>CN<br>[redacted] 20[redacted] - 05 Mar 2024 | Randomized, DB, PC, MD, multicenter | Safety and tolerability of OVE (TEAEs, MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs) | Participants with NT1<br>OVE:<br>4 (44.4%) men<br>9 (100.0%) A<br>32.0 (19-59) years<br>PBO:<br>2 (50.0%) men<br>4 (100.0%) A<br>22.5 (19-26) years | OVE 4 mg BID approximately 3 hours apart<br>Matching PBO<br>Oral | 28 days | OVE: 9/8<br>PBO: 4/3 |

## 2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Intrinsic Factor PK Study Reports** | | | | | | |
| TAK-861-1004<br>2 sites<br>US<br>[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted] | Open-label, parallel group | PK of OVE in participants with mild or moderate HI compared to participants with normal hepatic function ($C_{max}$, $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$) | Participants with mild (Cohort 1) or moderate HI (Cohort 2)<br>HP (Cohort 3)<br>19 (57.6%) men<br>4 (12.1%) B, 28 (84.8%) W, 1 (3.0%) A<br>62.6 (43-73) years | OVE: 2 doses of 2 mg administered at least 3 hours apart<br>Oral | 1 day | Cohort 1: 10/10<br>Cohort 2: 10/10<br>Cohort 3: 13/13 |
| TAK-861-1005<br>3 sites<br>US<br>[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted] | Open-label, parallel group | PK of OVE in participants with severe RI compared to participants with normal renal function ($C_{max}$, $AUC_{last}$, $AUC_{inf}$) | Participants with severe RI (Cohort 1)<br>HP (Cohort 2)<br>16 (80%) men<br>9 (45%) B, 10 (50%) W, 1 (5%) A<br>60.9 (38-78) years | OVE: 2 doses of 2 mg administered at least 3 hours apart<br>Oral | 1 day | Cohort 1: 10/10<br>Cohort 2: 10/10 |
| **Extrinsic Factor PK Study Reports** | | | | | | |
| TAK-861-1007<br>1 site - US<br>[redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] | | | | | | |
| **Group 1** | Randomized, open-label, 2 period crossover | Relative BA of T1 and T2 IR tablet ($C_{max}$, $AUC_{inf}$ or $AUC_{inf_obs}$, $AUC_{last}$) | HP<br>9 (75.0%) men<br>1 (8.3%) A, 2 (16.7%) B, 9 (75.0%) W<br>35.8 (25-54) years | OVE single dose:<br>· T1 IR 10 mg (A)<br>· T2 IR 10 mg (B)<br>Oral | 2 days (with a 5-day washout between each treatment day) | Seq A-B: 6/6<br>Seq B-A: 6/6 |
| **Group 2** | Open-label, fixed-sequence | DDI with fluconazole, a moderate CYP3A inhibitor ($C_{max}$, $AUC_{inf}$ or $AUC_{inf_obs}$, $AUC_{last}$) | HP<br>7 (58.3%) men<br>3 (25.0%) B, 9 (75.0%) W<br>43.0 (28-54) years | OVE T2 IR 10 mg single dose on Day 1 and Day 9<br>Fluconazole tablet QD:<br>· 400 mg on Day 6<br>· 200 mg on Days 7 to 13<br>Oral | 2 days (Days 1; and 9) | 12/12 |

2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Group 3** | Open-label, fixed-sequence | DDI with phenytoin, a strong CYP3A inducer ($C_{max}$, $AUC_{inf}$ or $AUC_{inf_obs}$, $AUC_{last}$) | HP<br>7 (58.3%) men<br>1 (8.3%) B, 11 (91.7%) W<br>43.5 (25-56) years | OVE T2 IR 10 mg single dose on Day 1 and Day 19<br>Phenytoin capsule 100 mg TID on Days 6 to 23<br>Oral | 2 days (Days 1 and 19) | 12/11 |
| **Group 4** | Open-label, fixed-sequence | DDI with itraconazole, a strong CYP3A inhibitor ($C_{max}$, $AUC_{inf}$ or $AUC_{inf_obs}$, $AUC_{last}$) | Sentinel HP<br>2 (66.7%) men<br>3 (100.0%) W<br>42.7 (34-48) years | OVE T2 IR 1 mg single dose on Day 1 and Day 9<br>Itraconazole solution 200 mg QD on Days 6 to 22<br>Oral | 2 days (Days 1 and 9) | 3/3 |
| **Population PK Study Reports** | | | | | | |
| Population PK Report | Population PK | Characterize dose-concentration relationship of oveporexton and evaluate the impact of covariates on oveporexton exposure metrics | HP, participants with mild or moderate HI, participants with severe RI, participants with NT1 or NT2 | OVE T1, T2, or T3 IR; 1 to 75 mg SD, 0.5 to 30 mg QD, or 0.5 to 10 mg BID, or 7 mg TID (dependent upon trial)<br>Oral | Based on trial | NA |
| ER Analysis for Efficacy | ER analysis | Characterize the relationships between oveporexton dose/exposure metrics and selected clinical efficacy (MWT, ESS, WCR) endpoints | Participants with NT1 | OVE 0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID, 4 mg QD, 2 mg BID, 2/5 mg BID, 7 mg QD, 4 mg BID (dependent upon trial)<br>PBO<br>Oral | Based on trial | NA |

2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ER Analysis for Safety | ER analysis | Characterize the relationships between oveporexton dose/exposure metrics and selected clinical safety (insomnia events, urinary events, BP, HR, and LFTs) endpoints | Participants with NT1 | OVE 0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID, 4 mg QD, 2 mg BID, 2/5 mg BID, 7 mg QD, 4 mg BID (dependent upon trial)<br>PBO<br>Oral | Based on trial | NA |
| PBPK report for DDI | PK analysis | Determine the DDI liability of oveporexton as a victim and perpetrator of cytochrome CYP3A4 interactions at clinically relevant doses | HP, participants with mild or moderate HI, participants with severe RI, participants with NT1 or NT2 | OVE T1, T2, or T3 IR; 1 to 10 mg SD,<br>5 to 20 mg QD, or<br>0.5 to 10 mg BID (dependent upon trial)<br>Oral | Based on trial | NA |
| **Healthy Participants PD and PK/PD Study Reports** | | | | | | |
| TAK-861-1002<br>1 site<br>US<br>[redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] | Randomized, DB, PC, 3-period crossover | Safety and tolerability of OVE during an acute sleep phase delay paradigm in healthy participants (TEAEs)<br>Effect of OVE on sleepiness as measured by the MWT (mean sleep latency on the MWT) | HP<br>11 (100%) men<br>1 (9.1%) A, 4 (36.4%) B, 6 (54.5%) W<br>31.5 (23-40) years | OVE HD: 40 mg, 30 mg at 11 PM + 10 mg at 3 AM<br>OVE LD: 15 mg, 10 mg at 11 PM + 5 mg at 3 AM<br>PBO: 2 single doses<br>Oral | 2 days × 3 (with a 7-day washout between each treatment day) | Seq LD-PBO-HD: 4/4<br>Seq HD-LD-PBO: 4/3<br>Seq PBO-HD-LD: 3/3 |

2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication** | | | | | | |
| TAK-861-2001<br>33 sites<br>AU, JP, CH, DE, ES, FI, FR, IT, NL, NO, SE, US<br>09 Jan 2023 - 14 Dec 2023 | Randomized, DB, PC, multicenter, parallel group | Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 8 in mean sleep latency from the MWT) | Participants with NT1<br>OVE:<br>46 (51.1%) men<br>7 (7.8%) A, 4 (4.4%) B, 77 (85.6%) W, 2 (2.2%) M<br>33.1 (18-59) years<br>PBO:<br>8 (36.4%) men<br>1 (4.5%) A, 2 (9.1%) B, 19 (86.4%) W<br>37.5 (19-58) years | OVE:<br>· 0.5 mg BID approximately 3 hours apart<br>· 2 mg BID approximately 3 hours apart<br>· 2 mg + 5 mg approximately 3 hours apart<br>· 7 mg QD<br>Matching PBO<br>Oral | 8 weeks + 4 weeks optional [a] | OVE:<br>· 0.5 mg BID: 23/22<br>· 2 mg BID: 21/21<br>· 2 mg + 5 mg: 23/22<br>· 7 mg QD: 23/23<br>PBO: 22/21 |
| TAK-861-3001<br>41 sites<br>JP, CH, DE, ES, FR, UK, IT, NL, NO, CA, US<br>02 Jul 2024 - 03 Jun 2025 | Randomized, DB, PC, multicenter, parallel group | *Globally except in the EU and EEA*:<br>Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 12 in MWT)<br>*For the EU/EAA only:*<br>Effect of OVE on EDS as measured by the ESS (change from baseline to Week 12 in ESS total score) | Participants with NT1<br>OVE:<br>53 (42.1%) men<br>20 (15.9%) A, 3 (2.4%) B, 43 (34.1%) W, 49 (38.9%) unknown, 10 (7.9%) NR<br>31.6 (16-65) years<br>PBO:<br>17 (41.5%) men<br>6 (14.6%) A, 4 (9.8%) B, 15 (36.6%) W, 1 (2.4%) M, 10 (24.4%) unknown, 5 (12.2%) NR<br>30.9 (16-61) years | OVE:<br>· 1 mg BID at least 3 hours apart<br>· 2 mg BID at least 3 hours apart<br>Matching PBO<br>Oral | 12 weeks | OVE:<br>· 1 mg BID: 60/57<br>· 2 mg BID: 66/64<br>PBO: 41/36 |

## 2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TAK-861-3002<br>28 sites<br>CN, KR, AT, AU, BE, ES, FI, FR, IT, PL, SE<br>08 Oct 2024 - 04 Jun 2025 | Randomized, DB, PC, multicenter, parallel group | *Globally except in the EU and EEA*:<br>Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 12 in MWT)<br>*For the EU/EAA only:*<br>Effect of OVE on EDS as measured by the ESS (change from baseline to Week 12 in ESS total score) | Participants with NT1<br>OVE:<br>33 (47.1%) men<br>14 (20.0%) A, 28 (40.0%) W, 28 (40.0%) unknown<br>29.1 (18-62) years<br>PBO:<br>22 (62.9%) men<br>7 (20.0%) A, 19 (54.3%) W, 9 (25.7%) unknown<br>34.0 (18-58) years | OVE 2 mg BID at least 3 hours apart<br>Matching PBO<br>Oral | 12 weeks | OVE: 70/66<br>PBO: 35/34 |
| **Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies** | | | | | | |
| TAK-861-2003<br>93 sites<br>AU, CN, JP, KR, AT, BE, CH, DE, ES, FI, FR, IT, NL, NO, PL, SE, CA, US<br>03 Apr 2023 - Ongoing<br>Data cut-off date: [redacted] 20[redacted] | LTE, dose-blind, multicenter | Long-term safety and tolerability (TEAEs) | Participants with NT1<br>169 (47.5%) men<br>51 (14.3%) A, 10 (2.8%) B, 186 (52.2%) W, 2 (<1%) M, 91 (25.6%) unknown, 15 (4.2%) NR, 1 (<1%) AI<br>32.0 (17-65) years | OVE:<br>· 0.5 mg BID at least 3 hours apart<br>· 1 mg BID at least 3 hours apart<br>· 2 mg BID at least 3 hours apart<br>· 2 mg/ 5 mg at least 3 hours apart<br>· 7 mg QD<br>Oral | Up to approximately 5 years | OVE: 356/0 |

## 2.7.2.6.1 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Other Study Reports** | | | | | | |
| TAK-861-1009<br>1 site<br>US<br>[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted] | Randomized, DB, double-dummy, active- and placebo-controlled, 5-way crossover | Relative abuse potential of OVE as measured by the VAS for Drug Liking (“at this moment”) | Healthy adult nondependent recreational drug users with CNS stimulant experience<br>44 (88.0%) men<br>30 (60.0%) B, 13 (26.0%) W, 1 (2.0%) A, 1 (2.0%) AI, 1 (2.0%) B/AI, 1 (2.0%) W/AI, 1 (2.0%) W/B, 1 (2.0%) W/NH, 1 (2.0%) unknown<br>35.0 (23-46) years | OVE single dose:<br>· 6 mg (A)<br>· 18 mg (B)<br>· 30 mg (C)<br>Phentermine 75 mg single dose (D)<br>Matching PBO for OVE or phentermine (E)<br>Oral | 5 days (with at least 7-day washout between each treatment period) | Seq A-B-E-C-D: 5/5<br>Seq B-C-A-D-E: 5/5<br>Seq C-D-B-E-A: 5/5<br>Seq D-E-C-A-B: 5/5<br>Seq E-A-D-B-C: 5/4<br>Seq D-C-E-B-A: 5/4<br>Seq E-D-A-C-B: 5/5<br>Seq A-E-B-D-C: 5/4<br>Seq B-A-C-E-D: 5/5<br>Seq C-B-D-A-E: 5/5 |
| TAK-861-2002<br>28 sites<br>JP, ES, FR, IT, US<br>09 Jan 2023 - 25 Dec 2023 | Randomized, DB, PC, parallel group | Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 8 in mean sleep latency from the MWT) | Participants with NT2<br>OVE:<br>16 (34.0%) men<br>6 (12.8%) A, 6 (12.8%) B, 33 (70.2%) W, 2 (4.3%) not reported<br>35.8 (21-64) years<br>PBO:<br>6 (25.0%) men<br>3 (12.5%) A, 7 (29.2%) B, 13 (54.2%) W, 1 missing<br>37.0 (21-69) years | OVE:<br>· 2 mg BID at least 3 hours apart<br>· 2 mg + 5 mg at least 3 hours apart<br>Matching PBO<br>Oral | 8 weeks | OVE:<br>· 2 mg BID: 23/19<br>· 2 mg + 5 mg: 24/22<br>PBO: 24/21 |

Abbreviations: A, Asian; AI, American Indian or Alaska Native; AT, Austria; AU, Australia; AUC, area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{inf}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; $AUC_{inf_obs}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; $AUC_{last}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; B, Black or African American; BA, bioavailability; BID, twice daily; BE, Belgium; BP, blood pressure; CA, Canada; CH, Switzerland; $C_{max}$, maximum observed plasma concentration after dose administration; CN, China; CNS, central nervous system; CYP, cytochrome P450; DB: double-blind; DDI, drug-drug interaction; DE, Germany; ECG, electrocardiogram; EDS, excessive daytime sleepiness; EEA, European Economic Area; ER, exposure-response: ES, Spain; ESS, Epworth Sleepiness Scale; EU, European Union; FI, Finland; FR, France; HD, high dose; HI, hepatic impairment; HP, healthy participants; HR, heart rate; IR, immediate release; IT, Italy; JP, Japan; KR, Korea (the Republic of); LD, low dose; LFT, liver function test; LTE, long-term extension; M, Multiple/Multiracial; MAV, markedly abnormal value; MD, multiple dose; MRD, multiple rising dose; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NA, not applicable; NH, Native Hawaiian or other Pacific Islander; NL, Netherlands; NO, Norway; NR, not reported; NT1, narcolepsy type 1; NT2, narcolepsy type 2; OVE, oveporexton; PBO, placebo; PBPK, physiological based pharmacokinetic; PC, placebo-controlled; PD, pharmacodynamic(s); PL, Poland; PK, pharmacokinetic(s); QD, once daily; RI,

renal impairment; SD, single dose; SE, Sweden; SRD, single rising dose; TEAE, treatment-emergent adverse event; TID, three times daily; UK, United Kingdom; US, United States; VAS, visual analog scale; W, White; WCR, weekly cataplexy rate.

a TAK-861-2001: the optional treatment period was only for participants who planned to enroll in the LTE trial, but the LTE trial had not yet started enrollment at the participant's trial site when the participant completed the Week 8 visit.

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-1001<br>Part A | Healthy adult Japanese participants | **Blood samples:**<br>Day 1 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose<br>ET<br>*Cohort A3 only:*<br>Day 1 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose<br>Day 15 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose<br>ET<br><br>**Urine samples:**<br>Day 1 predose (spot), 0-6, 6-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-120 hours postdose (pooled)<br>ET | NA |
| TAK-861-1001<br>Part B | Healthy adult Japanese participants | ***QD dosing***<br>**Blood samples:**<br>Day 1 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose<br>Day 4 predose<br>Day 7 predose<br>Day 11 predose<br>Day 13 predose<br>Day 14 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 hours postdose<br>ET<br><br>**Urine samples:**<br>Day 1 predose (spot), 0-6, 6-12, 12-24 hours postdose (pooled)<br>Day 14 0-6, 6-12, and 12-24 hours postdose (pooled) | NA |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| | | ***BID dosing***<br>**Blood samples:**<br>Day 1 predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, and 24 hours after first dose<br>Day 4 pre first dose<br>Day 7 pre first dose<br>Day 11 pre first dose<br>Day 13 pre first dose<br>Day 14 predose 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 24, 48, and 72 hours after first dose<br>ET<br><br>**Urine samples:**<br>Day 1 predose (spot), 0-6, 6-12, 12-24 hours after first dose (pooled)<br>Day 14 0-6, 6-12, 12-24 hours after first dose (pooled)<br><br>***TID dosing***<br>**Blood samples:**<br>Day 1 predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, and 24 hours after first dose<br>Day 4 pre first dose<br>Day 7 pre first dose<br>Day 11 pre first dose<br>Day 13 pre first dose<br>Day 14 predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 48, and 72 hours after first dose<br>ET | |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| | | **Urine samples:**<br>Day 1 predose (spot), 0-6, 6-12, 12-24 hours after first dose (pooled)<br>Day 14 0-6, 6-12, 12-24 hours after first dose (pooled) | |
| TAK-861-1001<br>Part C | Healthy elderly Japanese participants | **Blood samples:**<br>Day 1 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose<br>Day 4 predose<br>Day 7 predose<br>Day 11 predose<br>Day 13 predose<br>Day 14 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 hours postdose<br>ET<br><br>**Urine samples:**<br>Day 1 predose (spot), 0-6, 6-12, 12-24 hours postdose (pooled)<br>Day 14 0-6, 6-12, and 12-24 hours postdose (pooled) | NA |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-1001<br>Part D | Japanese and non-Japanese participants with NT1 | ***QD or BID dosing***<br>**Blood samples:**<br>Day 1 predose, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, and 24 hours after first dose<br>Day 7 pre first dose<br>Day 14 predose and 1, 3, 5, 7, 9, 12, and 14 hours after first dose<br>Day 21 pre first dose<br>Day 28 predose, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, and 24 hours after first dose<br>ET | ***QD or BID dosing***<br>**MWT:**<br>Day -1: 2, 4, 6, and 8 hours after approximately when Day 1 first dosing was scheduled to happen<br>Day 1: 2, 4, 6, and 8 hours post first dose<br>Day 14: 2, 4, 6, and 8 hours post first dose<br>Day 28: 2, 4, 6, and 8 hours post first dose<br>ET<br><br>**ESS:**<br>Screening<br>Day -1<br>Day 7<br>Day 14<br>Day 21<br>Day 28<br>ET<br>Day 35<br><br>**WCR:**<br>Screening<br>Day -2<br>Day -1<br>Day 1: pre and postdose<br>Days 2-29<br>ET<br>Day 35 |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-1001<br>Part E | Healthy adult non-Japanese participants | ***QD dosing***<br>**Blood samples:**<br>Day 1 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose<br>Day 6 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose<br>Day 9 predose<br>Day 12 predose<br>Day 16 predose<br>Day 18 predose<br>Day 19 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 hours postdose<br>ET<br><br>**Urine samples:**<br>Day 1 predose (spot), 0-6, 6-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-120 hours postdose (pooled)<br>Day 6 0-6, 6-12, 12-24 hours postdose (pooled)<br>Day 19 0-6, 6-12, 12-24 hours postdose (pooled) | NA |
| TAK-861-1001<br>Part F | Healthy adult non-Japanese participants | **Blood samples:**<br>Day 1 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 hours postdose<br>Day 4 predose<br>Day 7 predose<br>Day 10 predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 hours after last dose<br>ET<br><br>**CSF samples:**<br>Day -1<br>Day 10 predose, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, and 24 hours after last dose | **ESS:** At screening only<br><br>**OX in CSF**:<br>Day -1<br>Day 10 predose, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, and 24 hours after last dose |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-1001<br>Part G | Chinese adult participants with NT1 | **Blood samples:**<br>Day 1 predose, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, and 24 hours after first dose<br>Day 7 pre first dose<br>Day 14 predose, 1, 3, 5, 7, 9, 12, and 14 hours after first dose<br>Day 21 pre first dose<br>Day 28 predose, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, and 24 hours after first dose | **MWT:**<br>Day -1: 2, 4, 6, and 8 hours after approximately when Day 1 first dosing was scheduled to happen<br>Day 1: 2, 4, 6, and 8 hours post first dose<br>Day 14: 2, 4, 6, and 8 hours post first dose<br>Day 28: 2, 4, 6, and 8 hours post first dose<br>ET<br><br>**ESS:**<br>Screening<br>Day -1<br>Day 7<br>Day 14<br>Day 21<br>Day 28<br>ET<br>Day 35<br><br>**WCR:**<br>Screening<br>Day -2<br>Day -1<br>Day 1: pre and postdose<br>Days 2-29<br>ET<br>Day 35 |
| TAK-861-1002 | Healthy adult male participants | **Blood samples** on Days 1 to 2: predose, 0.5, 1.5, 3, 4, 5.5, 7.5, and 10 hours after first dose<br>ET | **MWT:**<br>Day 1 predose, 2, 4, 6, 8 hours after first dose<br><br>**ESS:** At screening only |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-1003 | Healthy adult male participants | **Blood samples for PK:**<br>Day 1: predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 240, 336 hours postdose<br><br>**Blood samples for metabolite profiling:**<br>Day 1 predose, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120, and 168 hours postdose<br><br>**Urine samples:**<br>Day -1 predose<br>Day 1 0-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168, 168-192, 192-216, 216-240, 240-264, 264-288, 288-312, and 312-336 hours postdose<br><br>**Fecal samples:**<br>Day -2 predose<br>Day -1 predose<br>Day 1 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168, 168-192, 192-216, 216-240, 240-264, 264-288, 288-312, and 312-336 hours postdose | NA |
| TAK-861-1004 | Adult participants with or without hepatic impairment | **Blood samples**<br>Day 1: pre-first dose<br>0.25, 0.5, 1, 1.5, and 2 hours (post-first dose)<br>3 hours (post-first dose, pre-second dose)<br>3.25, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 168, 216 hours post-first dose<br>ET | NA |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-1005 | Adult participants with or without renal impairment | **Blood samples**<br>Day 1: pre-first dose<br>0.25, 0.5, 1, 1.5, and 2 hours post-first dose<br>3 hours (post-first dose, pre-second dose)<br>3.25, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, and 144 hours post-first dose | NA |
| TAK-861-1007 | Healthy adult participants | **Blood samples for PK (Group 2)**<br>Day 1: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120, 432, and 768 hours postdose<br>Day 9: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120, 432, and 768 hours postdose<br><br>**Blood samples for PK (Group 3)**<br>Day 1: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose<br>Day 19: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose<br><br>**Blood samples for PK (Group 4)**<br>Day 1: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 240, 288, 336, 480, 648, and 984 hours postdose<br>Day 9: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 240, 288, 336, 480, 648, and 984 hours postdose | NA |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| | | **Blood samples for Metabolite PK (Group 2)**<br>Day 1: predose, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, and 48 hours post-first oveporexton dose<br>120 hours (post-first oveporexton dose, pre-fluconazole dose)<br>Day 9: pre-second oveporexton dose, 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours post-second oveporexton dose<br>24 hours (pre-fluconazole)<br>48 hours (pre-fluconazole)<br>120 hours (post-second oveporexton dose)<br><br>**Blood samples for Metabolite PK (Group 3)**<br>Day 1: predose, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, and 48 hours post-first oveporexton dose<br>120 hours (post-first oveporexton dose, pre-phenytoin dose)<br>Day 19: pre-second oveporexton dose, 0.5, 1, 2, and 4 hours post-second oveporexton dose<br>8 hours (pre-phenytoin)<br>24 hours (pre-phenytoin)<br>48 hours (pre-phenytoin)<br>120 hours (post-second oveporexton dose) | |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| | | **Blood samples for Metabolite PK (Group 4)**<br>Day 1: predose, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, and 48 hours post-first oveporexton dose<br>120 hours (post-first oveporexton dose, pre-itraconazole dose)<br>Day 9: pre-second oveporexton dose, 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours post-second oveporexton dose<br>24 hours (pre-itraconazole)<br>48 hours (pre-itraconazole)<br>120 hours (pre-itraconazole)<br>168 hours (pre-itraconazole) | |
| TAK-861-1009 | Healthy adult, nondependent recreational drug users with CNS stimulant experience | **Blood samples:**<br>Day 8, predose and 1, 2, and 24 hours postdose<br>Day 15, predose and 1, 2, and 24 hours postdose<br>Day 22, predose and 1, 2, and 24 hours postdose<br>Day 29, predose and 1, 2, and 24 hours postdose<br>Day 36, predose and 1, 2, and 24 hours postdose | **VAS [a]:**<br>Day -1 (training)<br>Day 1 predose [b] and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, and 23 hours postdose<br>Day 2 predose [b] and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours postdose<br>Day 3, ≥23 hours after Day 2 dose<br>Day 7 predose (training)<br><br>**Take Drug Again VAS and Overall Drug Liking VAS**<br>Day 1, 8 and 23 hours postdose<br>Day 2, 8 hours postdose<br>Day 3, ≥23 hours after Day 2 dose<br>Day 8, 12 and 24 hours postdose<br>Day 15, 12 and 24 hours postdose<br>Day 22, 12 and 24 hours postdose<br>Day 29, 12 and 24 hours postdose<br>Day 36, 12 and 24 hours postdose |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| | | | **Drug Liking at This Moment VAS; Good, Bad, and Any Effects VAS**<br>Day 8, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 15, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 22, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 29, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 36, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br><br>**High, Alertness/Drowsiness VAS**<br>Day 8, predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 15, predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 22, predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 29, predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br>Day 36, predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postdose<br><br>**Drug Similarity VAS**<br>Day 8, 12 hours postdose<br>Day 15, 12 hours postdose<br>Day 22, 12 hours postdose<br>Day 29, 12 hours postdose<br>Day 36, 12 hours postdose |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-2001 | Adult participants with NT1 | **Blood samples:**<br>Day 1 pre 8AM dose, 1.5, and 3 hours post 8AM dose<br>Day 27 1 hour before lights off<br>Day 28 pre 8AM dose, 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose<br>Day 55 1 hour before lights off<br>Day 56 pre 8AM dose, 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose | **MWT:**<br>Day -1 at approximate planned time of first dose, 2, 4, 6, 8 hours after<br>Day 28 2, 4, 6, and 8 hours post 8AM dose<br>Day 56 2, 4, 6, and 8 hours post 8AM dose<br><br>**ESS:**<br>Screening<br>Day -1 after first MWT<br>Day 14<br>Day 28 after first MWT<br>Day 56 after first MWT<br>Day 84<br>7 days after last dose/ET<br><br>**WCR (eDiary)**<br>Signing of ICF through first FU or rollover to LTE |
| TAK-861-2002 | Adult participants with NT2 | **Blood samples:**<br>Day 1 pre 8AM dose, 1.5, and 3 hours post 8AM dose<br>Day 27 1 hour before lights off<br>Day 28 pre 8AM dose, 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose<br>Day 55 1 hour before lights off<br>Day 56 pre 8AM dose, 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose | **MWT:**<br>Day -1 at approximate planned time of first dose, 2, 4, 6, 8 hours after<br>Day 28 2, 4, 6, and 8 hours post 8AM dose<br>Day 56 2, 4, 6, and 8 hours post 8AM dose<br><br>**ESS:**<br>Screening<br>Day -1 after first MWT<br>Day 14<br>Day 28 after first MWT<br>Day 56 after first MWT<br>7 days after last dose/ET<br><br>**WCR (ediary)**<br>Signing of ICF through first FU or rollover to LTE |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-2003 | Participants with NT1 who completed a previous controlled trial with oveporexton | **Blood samples**:<br>Day 1 predose and 1.5 hours post 8AM dose<br>Day 28 at any time<br>Day 182 predose and 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose | **MWT:**<br>Day 182 2, 4, 6, 8 hours post 8AM dose<br><br>**ESS:**<br>Day 14<br>Day 28<br>Day 56<br>Day 84<br>Day 182 (after first MWT wake trial)<br>Day 266<br>Day 364<br>Day 448<br>Day 546<br>Day 630<br>Day 728<br>Q13W thereafter<br><br>**WCR (ediary):**<br>Day 70-84<br>Day 167-181<br>Day 252-266<br>Day 350-364<br>Every 2 weeks preceding every Q26W clinic visit thereafter |

2.7.2.6.2 Oveporexton の PK 及び／又は PD を評価した臨床試験（TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験を除く）における PK 及び PD の評価時点（続き）

| Trial | Population | PK Sampling Schedule(s) | PD Sampling Schedule |
|---|---|---|---|
| TAK-861-3001 | Participants with NT1 | **Blood samples**:<br>Day 1 pre 8AM dose, 1.5 and 3 hours post 8AM dose (before second dose)<br>Day 55 anytime between after dinner and 1 hour before nPSG start<br>Day 56 pre 8AM dose and 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose<br>Day 83 anytime between after dinner and 1 hour before nPSG start<br>Day 84 pre 8AM dose and 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose | NA; assessed as clinical efficacy. Refer to Module 2.7.3. |
| TAK-861-3002 | Participants with NT1 | **Blood samples**:<br>Day 1 pre 8AM dose and 1.5 and 3 hours post 8AM dose (before second dose)<br>Day 55 anytime between after dinner and 1 hour before nPSG start<br>Day 56 pre 8AM dose and 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose<br>Day 83 anytime between after dinner and 1 hour before nPSG start<br>Day 84 pre 8AM dose and 1.5, 3.5, 5.5, and 7.5 hours post 8AM dose | NA; assessed as clinical efficacy. Refer to Module 2.7.3. |

Abbreviations: BID, twice daily; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; ESS, Epworth Sleepiness Scale; ET, Early Termination; FU, follow-up; ICF, informed consent form; LTE, long-term extension; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NA, not applicable; nPSG, nocturnal polysomnography; NT1, narcolepsy type 1; NT2, narcolepsy type 2; OX, orexin; PD, pharmacodynamic(s); PK, pharmacokinetic(s); Q13W, every 13 weeks; Q26W, every 26 weeks; QD, once daily; TID, three times daily; WCR, weekly cataplexy rate.

a Includes VASs for Drug Liking, High, Good Effects, Alertness/Drowsiness, Bad Effects, and Any Effects.

b Only the VASs for High and Alertness/Drowsiness.

## 2.7.2.6.3 臨床薬理試験における oveporexton の血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（試験別）

| | | | | Geometric Mean (CV%) (Unless Otherwise Noted) | | | | | | | Point Estimate or GMR (90% CI) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trial No. | SD/MD/ formulation (Fasting/ Fed) | Dose | n | $AUC_{inf}$ ng*h/mL | $AUC_{\tau}$ or $AUC_{24}$ [a] ng*h/mL | $C_{max}$ or $C_{max,ss}$ ng/mL | $t_{max}$ [b] h | $t_{1/2z}$ [c] h | CL/F [d] L/h | $V_z$/F [d] L | $AUC_{inf}$ ng*h/mL | $C_{max}$ ng/mL |
| TAK-861-1001 (Part A) [e] | SD/ suspension (fasting) | 1 mg | 6 | 78.07 (25.6) | 50.53 (15.5) | 7.162 (19.0) | 0.60 (0.60, 1.08) | 19.92 (7.114) [p] | 13.16 (25.9) | 357.6 (24.2) | NA | NA |
| | | 3 mg | 6 | 262.6 (25.7) | 168.4 (19.4) | 27.24 (10.5) | 1.00 (1.00, 1.00) | 22.49 (9.298) [p] | 11.74 (25.9) | 358.7 (31.6) | NA | NA |
| | | 10 mg | 6 | 754.6 (31.2) | 508.0 (22.1) | 75.99 (29.4) | 1.00 (0.50, 3.00) | 19.37 (4.432) | 13.73 (27.1) | 368.2 (19.9) | NA | NA |
| | SD/tablet (fed) | 5 mg | 6 | 509.0 (34.4) | 317.7 (18.0) | 36.51 (13.6) | 1.50 (1.00, 3.00) | 20.64 (9.229) | 10.30 (33.8) | 277.7 (28.4) | 137.17 (121.47, 154.90) [f*] | 146.20 (117.03, 182.63) [f*] |
| | SD/tablet (fasting) | 5 mg | 6 | 371.1 (24.5) | 236.3 (20.8) | 24.98 (33.8) | 1.50 (1.00, 6.00) | 18.89 (6.637) [p] | 13.81 (24.6) | 359.8 (30.0) | NA | NA |
| | | 25 mg | 6 | 1968 (47.1) | 1125 (26.3) | 91.03 (28.6) | 2.50 (1.00, 6.00) | 23.61 (8.425) | 13.81 (44.9) | 416.9 (20.1) | NA | NA |
| | | 50 mg | 6 | 3334 (21.7) | 2017 (18.2) | 203.3 (24.6) | 1.50 (0.50, 6.00) | 20.73 (3.819) | 15.26 (18.4) | 453.7 (24.9) | NA | NA |
| | | 75 mg | 6 | 4628 (13.6) | 3036 (7.0) | 285.7 (23.1) | 2.50 (0.50, 4.00) | 17.15 (3.315) | 16.33 (13.8) | 397.1 (13.7) | NA | NA |
| TAK-861-1001 (Part B) [e] | MD/tablet (fasting), Day 14 | 5 mg QD | 6 | 624.5 (28.8) | 337.5 (18.0) | 31.66 (27.1) | 1.00 (1.00, 2.00) | 24.19 (7.197) | 15.02 (19.2) | 521.5 (33.7) | NA | NA |
| | | 20 mg QD | 6 | 1932 (40.5) | 1106 (24.1) | 102.2 (30.3) | 1.00 (0.50, 4.00) | 21.33 (7.020) | 18.49 (22.6) | 544.4 (24.3) | NA | NA |
| | | 30 mg QD | 5 | 2249 (21.8) | 1574 (17.1) | 169.6 (15.7) | 1.00 (1.00, 1.00) | 16.07 (1.508) | 19.28 (16.4) | 444.4 (15.4) | NA | NA |
| | | 10 mg BID | 6 | 2612 (33.9) [g] | 1426 (25.0) | 87.40 (21.9) | 3.00 (2.00, 4.00) | 25.26 (6.108) | 14.40 (26.9) | 503.4 (13.6) | NA | NA |
| | | 7 mg TID | 6 | 2531 (38.7) [g] | 1461 (20.9) | 92.66 (16.2) | 2.00 (1.00, 2.00) | 22.30 (7.901) | 14.62 (19.0) | 454.4 (30.7) | NA | NA |
| TAK-861-1001 (Part C) [e] | MD/tablet (fasting), Day 14 | 5 mg QD | 6 | 594.7 (48.0) | 308.6 (34.4) | 32.42 (33.3) | 1.00 (0.50, 1.00) | 28.57 (6.697) | 17.05 (38.2) | 671.5 (25.4) | NA | NA |

## 2.7.2.6.3 臨床薬理試験における oveporexton の血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（試験別）（続き）

| | | | | Geometric Mean (CV%) (Unless Otherwise Noted) | | | | | | | Point Estimate or GMR (90% CI) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trial No.** | **SD/MD/ formulation (Fasting/ Fed)** | **Dose** | **n** | **$AUC_{inf}$ ng*h/mL** | **$AUC_{\tau}$ or $AUC_{24}$ [a] ng*h/mL** | **$C_{max}$ or $C_{max,ss}$ ng/mL** | **$t_{max}$ [b] h** | **$t_{1/2z}$ [c] h** | **CL/F [d] L/h** | **$V_z$/F [d] L** | **$AUC_{inf}$ ng*h/mL** | **$C_{max}$ ng/mL** |
| TAK-861-1001 (Part D) | MD/tablet (fasting [m]), Day 28 | 4 mg QD | 2 | NA | 228, 286 [h] | 17.1, 20.7 [h] | 1.00, 2.87 [h] | NA | NA | NA | NA | NA |
| | | 0.5 mg QD | 5 | NA | 48.65 (32.5) | 4.376 (21.5) | 1.02 (1.00, 1.52) | NA | NA | NA | NA | NA |
| | | 4 mg BID | 3 | NA | 535.9 (40.4) | 37.77 (34.8) | 3.92 (2.02, 4.00) | NA | NA | NA | NA | NA |
| TAK-861-1001 (Part E) | SD/tablet (fasting) | 5 mg | 5 | 206.5 (38.4) [i] | 133.5 (22.3) [i] | 14.54 (16.5) | 3.02 (2.05, 4.02) | 20.20 (5.635) [i] | 25.43 (34.5) [i] | 701.1 (24.4) [i] | NA | NA |
| | | 30 mg | 7 | 1965 (38.6) | 1062 (19.4) | 84.03 (22.2) | 4.03 (0.53, 4.05) | 27.61 (10.23) | 16.08 (30.5) | 583.0 (20.4) | NA | NA |
| | MD/tablet (fasting), Day 19 | 5 mg QD | 4 | 332.0 (45.5) | 197.2 (26.4) | 18.44 (20.8) | 2.09 (2.05, 2.15) | 25.28 (11.13) | 25.95 (23.4) | 903.1 (41.0) | 95.53 (80.79, 112.97) [j] | NA |
| | | 30 mg QD | 6 | 3163 (70.0) | 1684 (40.8) | 138.6 (25.2) | 2.06 (1.02, 3.02) | 28.08 (8.026) | 18.92 (36.2) | 704.9 (18.9) | 82.34 (71.85, 94.36) [j*] | NA |
| TAK-861-1001 (Part F) | MD/tablet (fasting), Day 10 | 5 mg QD | 9 | NA | 213.3 (32.3) | 19.38 (30.1) | 2.05 (0.53, 3.07) | NA | NA | NA | NA | NA |
| TAK-861-1001 (Part G) [k] | MD/tablet (fasting [m]), Day 28 | 4 mg BID | 8 | 979.6 (25.4) [i] | 653.2 (33.4) | 46.72 (23.8) | 1.95 (1.78, 3.95) | 26.51 (8.978) [l] | 12.78 (29.0) | 541.9 (44.5) [l] | NA | NA |
| TAK-861-1002 | SD/tablet (fasting), post-second dose | 15 mg | 10 | NA | NA | 44.40 (34.9) | 5.50 (5.50, 7.55) | 13.69 (5.558) (n=7) | NA | NA | NA | NA |
| | | 40 mg | 11 | NA | NA | 119.4 (30.7) | 5.50 (3.97, 7.50) | 10.42 (4.813) (n=8) | NA | NA | NA | NA |
| TAK-861-1003 | SD/suspension (fasting) | 25 mg | 6 | 2127 (48.1) | NA | 147.6 (23.3) | 2.027 (1.01, 2.04) | 26.551 (11.9286) | NA | NA | NA | NA |

## 2.7.2.6.3 臨床薬理試験における oveporexton の血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（試験別）（続き）

| | | | | Geometric Mean (CV%) (Unless Otherwise Noted) | | | | | | | Point Estimate or GMR (90% CI) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trial No.** | **SD/MD/ formulation (Fasting/ Fed)** | **Dose** | **n** | **$AUC_{inf}$ ng*h/mL** | **$AUC_{\tau}$ or $AUC_{24}$ [a] ng*h/mL** | **$C_{max}$ or $C_{max,ss}$ ng/mL** | **$t_{max}$ [b] h** | **$t_{1/2z}$ [c] h** | **CL/F [d] L/h** | **$V_z$/F [d] L** | **$AUC_{inf}$ ng*h/mL** | **$C_{max}$ ng/mL** |
| TAK-861-1004 | MD/tablet (fasting) Mild HI) | 2 doses of 2 mg approx. 3 hours apart | 10 | 574.3 (38.9) | NA | 23.35 (19.5) | 5.000 (4.50, 6.00) | 43.274 (17.1835) | 7.421 (2.7783) | 412.4 (89.122) | 138.04 (104.03, 183.16) | 115.88 (100.99, 132.95) |
| | MD/tablet (fasting) Normal hepatic function matched to mild HI | | 10 | 416.0 (36.5) | NA | 20.15 (16.1) | 5.000 (4.50, 8.00) | 37.472 (6.3939) | 10.17 (3.6339) | 524.5 (113.59) | | |
| | MD/tablet (fasting) moderate HI | | 10 | 554.3 (32.3) | NA | 16.91 (40.7) | 4.750 (0.50, 8.00) | 46.471 (18.2676) | 7.533 (2.2669) | 469.0 (118.56) | 114.78 (90.66, 145.32) | 82.53 (65.34, 104.24) |
| | MD/tablet (fasting) Normal hepatic function matched to moderate HI | | 10 | 483.0 (30.0) | NA | 20.49 (16.9) | 5.000 (1.50, 6.00) | 45.345 (18.3342) | 8.591 (2.3449) | 522.0 (92.753) | | |
| TAK-861-1005 | MD/tablet (fasting) Severe RI | 2 doses of 2 mg approx. 3 hours apart | 10 | 556.9 (52.3) | NA | 17.42 (29.7) | 4.759 (1.00, 6.00) | 44.363 (27.3090) | 7.897 (3.2091) | 424.8 (136.38) | 145.48 (108.25, 195.50) | 83.56 (64.95, 107.49) |
| | MD/tablet (fasting) Normal renal function | | 10 | 382.8 (22.3) | NA | 20.85 (36.7) | 4.500 (4.00, 5.83) | 32.670 (9.1202) | 10.68 (2.3506) | 497.1 (159.89) | | |

## 2.7.2.6.3 臨床薬理試験における oveporexton の血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（試験別）（続き）

| | | | | Geometric Mean (CV%) (Unless Otherwise Noted) | | | | | | | Point Estimate or GMR (90% CI) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trial No. | SD/MD/ formulation (Fasting/ Fed) | Dose | n | $AUC_{inf}$ ng*h/mL | $AUC_{\tau}$ or $AUC_{24}$ [a] ng*h/mL | $C_{max}$ or $C_{max,ss}$ ng/mL | $t_{max}$ [b] h | $t_{1/2z}$ [c] h | CL/F [d] L/h | $V_z$/F [d] L | $AUC_{inf}$ ng*h/mL | $C_{max}$ ng/mL |
| TAK-861-1007 | SD/tablet (fasting) | 10 mg | 12 | 846.7 (35.1) | NA | 53.42 (27.4) | 1.998 (0.51, 6.03) | 26.846 (15.1323) | 12.39 (3.6453) [c] | 435.7 (126.19) [c] | 286.52 (255.20, 321.69) | 149.76 (130.75, 171.54) |
| | | 10 mg | 12 | 1039 (18.4) | NA | 59.43 (22.6) | 2.523 (1.00, 6.02) | 31.648 (4.9808) | 9.765 (1.7042) [c] | 438.4 (63.426) [c] | 18.72 (15.33, 22.88) | 43.94 (37.31, 51.75) |
| | | 1 mg | 3 | 87.29 (62.1) | NA | 7.698 (49.9) | 1.500 (1.09, 1.50) | 27.278 (11.2944) | 12.85 (7.8223) [c] | 422.6 (43.661) [c] | 743.09 (561.71, 983.03) | 166.71 (103.65, 268.11) |
| TAK-861-1010 | SD/tablet (fasting) | 2 mg | 12 | 162.9 (32.9) | NA | 13.24 (21.9) | 1.530 (1.00, 4.00) | 21.801 (8.5333) | 12.86 (4.0720) | 364.3 (68.242) | 105.69 (96.18, 116.14) | 96.93 (85.60, 109.75) |
| | SD/tablet (high-fat, high-calorie meal) | | 11 | 174.9 (40.9) | NA | 12.95 (19.6) | 3.004 (1.99, 4.00) | 26.040 (11.1679) | 12.26 (4.8473) | 437.6 (270.60) | | |
| TAK-861-1011 | SD/tablet, [redacted] (fasting) | 2 mg | 35 | 159.2 (35.2) | NA | 11.27 (24.0) | 2.000 (1.00, 6.00) | 26.873 (9.4924) | 13.29 (4.5126) | 470.2 (100.49) | NA | NA |
| | SD/tablet, [redacted] (fasting) | | 36 | 168.1 (34.0) | NA | 13.40 (26.9) | 1.501 (1.00, 4.13) | 27.429 (10.1297) | 12.54 (4.1424) | 460.4 (134.81) | 103.72 (100.12, 107.46) [n] | 117.76 (111.73, 124.11) [n] |
| | SD/tablet, [redacted] (fasting) | | 34 | 156.0 (30.9) | NA | 11.12 (22.7) | 2.003 (1.00, 4.12) | 25.487 (7.3511) | 13.40 (4.0472) | 461.6 (93.355) | 99.42 (95.53, 103.03) [o] | 98.42 (91.61, 105.74) [o] |

Sources: TAK-861-1001 CSR Tables 11.f, 11.h, 11.k, 11.m, 11.n, 11.r, 11.u, 11.w, 11.y, 11.bb, and 11.ff; TAK-861-1001 Part G CSR Addendum Table 2.f; TAK-861-1002 CSR Table 11.i; TAK-861-1003 CSR Table 11.e, TAK-861-1004 CSR Tables 13, 14, 15, and 16; TAK-861-1005 CSR Tables 12 and 14; TAK-861-1007 CSR Tables 11.l, 11.m, 11.p, 11.q, 11.t, and 11.u; TAK-861-1010 CSR Tables 9 and 10; TAK-861-1011 CSR Tables 9, 10 and 12.

Abbreviations: $AUC_{inf}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; $AUC_{\tau}$, area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval; $AUC_{24}$, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID, twice daily; CI, confidence interval; CL/F, apparent clearance after extravascular administration; $C_{max}$, maximum observed plasma concentration after dose administration; $C_{max,ss}$, maximum observed plasma concentration during a dosing interval, at steady state; CV, coefficient of variation; GMR, geometric mean ratio; HI, hepatic impairment; MD, multiple dose; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic(s); QD, once daily; RI, renal impairment; SD, single dose; $t_{1/2z}$, terminal phase half-life; TID, three times daily; $t_{max}$, time of first occurrence of $C_{max}$; $V_z$/F, apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

n represents number of participants contributed to PK trial.

*p<0.05
a $AUC_{24}$ for single dose, $AUC_{\tau}$ for multiple dosing.
b Median (min, max)
c Mean (standard deviation)
d Mean (CV%)
e Conducted in Japanese heathy participants.
f Fed vs fasted
g n=5
h Min, max provided when n=2
i n=4
j GMR comparing $AUC_{\tau}$ vs $AUC_{inf}$
k Conducted in Chinese participants.
l n=6
m First dose
n GMR comparing [redacted] vs [redacted]
o GMR comparing [redacted] vs [redacted]
p For 1, 3, and 5 mg single dose cohorts of Part A in Study TAK-861-1001, geometric mean (CV%) values are 18.88 (37.2), 20.73 (48.5), and 17.90 (37.8) hours, respectively.

## 2.7.2.6.4 健康被験者における oveporexton の尿中 PK パラメータの平均値（CV%）（試験別）

| | | | | Arithmetic Mean (CV%) (Unless Otherwise Noted) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Trial Number** | **SD/MD/ formulation (Fasting/ Fed)** | **Dose** | **n** | $Ae_t$ or $Ae_\tau$ (mg) [a] | $f_e$ (%) | $CL_R$ or $CL_{R,ss}$ (L/h) [a] |
| TAK-861-1001 (Part A) | SD/ suspension (fasting) | 1 mg | 6 | 0.001384 (28.1) | 0.1384 (28.1) | 0.01839 (25.2) |
| | | 3 mg | 6 | 0.006965 (12.4) | 0.2322 (12.4) | 0.02785 (21.6) |
| | | 10 mg | 6 | 0.02528 (58.2) | 0.2528 (58.2) | 0.03114 (32.0) |
| | SD/tablet (fasting) | 5 mg | 6 | 0.006562 (37.2) | 0.1312 (37.2) | 0.01767 (27.6) |
| | | 25 mg | 6 | 0.04465 (47.1) | 0.1786 (47.1) | 0.02435 (57.8) |
| | | 50 mg | 6 | 0.1027 (59.8) | 0.2053 (59.8) | 0.03243 (69.7) |
| | | 75 mg | 6 | 0.07355 (16.8) | 0.09807 (16.8) | 0.01616 (20.4) |
| | SD/tablet (fed) | 5 mg | 6 | NA | NA | NA |
| TAK-861-1001 (Part B) | MD/tablet (fasting), Day 14 | 5 mg QD | 6 | 0.009215 (41.2) | 0.1843 (41.2) | 0.02731 (40.7) |
| | | 20 mg QD | 6 | 0.01936 (36.8) | 0.09679 (36.8) | 0.01843 (44.3) |
| | | 30 mg QD | 5 | 0.04562 (50.7) | 0.1521 (50.7) | 0.02905 (51.7) |
| | | 10 mg BID | 6 | 0.04070 (32.1) | 0.2035 (32.1) | 0.02779 (19.5) |
| | | 7 mg TID | 6 | 0.03685 (31.8) | 0.1755 (31.8) | 0.02560 (32.8) |
| TAK-861-1001 (Part C) | MD/tablet (fasting), Day 14 | 5 mg QD | 6 | 0.004428 (96.8) | 0.08857 (96.8) | 0.01288 (68.0) |
| TAK-861-1001 (Part E) | SD/tablet (fasting) | 5 mg | 0 | ND | ND | ND |
| | | 30 mg | 7 | 0.03539 (76.0) | 0.1180 (76.0) | 0.01835 (74.7) |
| | MD/tablet (fasting), Day 19 | 5 mg QD | 4 | 0.005290 (57.2) | 0.1058 (57.2) | 0.02646 (57.8) |
| | | 30 mg QD | 6 | 0.01870 (63.4) | 0.06233 (63.4) | 0.01173 (67.5) |

Sources: TAK-861-1001 CSR, Table 11.i, 11.o, 11.s, and 11.cc.

Abbreviations: $Ae_t$, total amount of drug excreted in urine from time 0 to time t; $Ae_\tau$, amount of drug excreted in urine during a dosing interval at steady state; BID, twice daily; $CL_R$, renal clearance; $CL_{R,ss}$, renal clearance at steady state; CV, coefficient of variation; $f_e$, fraction of administered dose of drug excreted in urine for the total collection period; MD, multiple dose; NA, not applicable; ND, not determined; PK, pharmacokinetic(s); QD, once daily; SD, single dose; TID, three times daily.

a $Ae_t$ and $CL_R$ for single dosing, $Ae_\tau$ and $CL_{R,ss}$ for multiple dosing.

## 2.7.2.6.5 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めた臨床試験データ

| Trial Number | Description | Oveporexton Treatment (Cohort) | Number of Participants Analyzed | Number of PK and/or PD Observations Included in Analyses | Analyses |
|---|---|---|---|---|---|
| TAK-861-1001 | Phase 1/1b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single and multiple doses of oveporexton in healthy adult and elderly participants and participants with NT1 | Part A (SRD) in healthy Japanese participants<br>Cohorts A1-A4 were not included in the population PK analysis.<br>A5: 25 mg fasted<br>A6: 50 mg fasted<br>A7: 75 mg fasted | Placebo: n=6<br>OVE: n=18 | 2606 | Population PK (only cohorts A5, A6, and A7) |
| | | Part B (MRD) in healthy Japanese participants<br>B1: 5 mg QD<br>B2: 20 mg QD<br>B3: 30 mg QD<br>B4: 10 mg BID (6 hours apart)<br>B5: 7 mg TID | Placebo: n=10<br>OVE: n=30 | | Population PK |
| | | Part C (MD) in healthy elderly Japanese participants<br>C1: 5 mg QD | Placebo: n=2<br>OVE: n=6 | | Population PK |
| | | Part D (MRD) in Japanese and non-Japanese participants with NT1<br>D1: 4 mg QD<br>D2: 0.5 mg QD<br>D3: 4 mg BID (3 hours apart) | Placebo: n=5<br>OVE: n=13 | | Population PK, Safety and efficacy Exposure-Response |
| | | Part E (SRD/MRD) in non-Japanese participants<br>E1: 5 mg QD<br>E2: 30 mg QD | Placebo: n=4<br>OVE: n=12 | | Population PK |
| | | Part F (CSF) in non-Japanese participants<br>F1: 5 mg QD | Placebo: n=0<br>OVE: n=9 | | Population PK |
| | | Part G (MD) in Chinese participants with NT1<br>G1: 4 mg BID (3 hours apart) | Placebo: n=4<br>OVE: n=9 | | Population PK, Safety and efficacy Exposure-Response |

2.7.2.6.5 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めた臨床試験データ （続き）

| Trial Number | Description | Oveporexton Treatment (Cohort) | Number of Participants Analyzed | Number of PK and/or PD Observations Included in Analyses | Analyses |
|---|---|---|---|---|---|
| TAK-861-1004 | Phase 1, open-label trial to evaluate the PK, safety, and tolerability of oral dosing of oveporexton in participants with or without hepatic impairment | Cohort 1: mild hepatic impairment (Child-Pugh A [5-6]); 2 doses of 2 mg at least 3 hours apart<br>Cohort 2: moderate hepatic impairment (Child-Pugh B [7-9]); 2 doses of 2 mg at least 3 hours apart<br>Cohort 3: matched healthy participants; 2 doses of 2 mg at least 3 hours apart | OVE: n=33 | 717 | Population PK |
| TAK-861-1005 | Phase 1, open-label trial to evaluate the PK, safety, and tolerability of oral dosing of oveporexton in participants with or without renal impairment | Cohort 1: severe renal impairment (eGFR <30 mL/min, not on dialysis); 2 doses of 2 mg at least 3 hours apart<br>Cohort 2: matched healthy participants (eGFR ≥90 mL/min); 2 doses of 2 mg at least 3 hours apart | OVE: n=20 | 416 | Population PK |
| TAK-861-1007 | Phase 1, open-label trial to evaluate the rBA of IR oveporexton tablets and the effects of CYP3A inhibitors fluconazole and itraconazole and CYP3A inducer phenytoin on the single dose PK profile of oveporexton in healthy adults | Group 1: single-dose crossover rBA between T1 and T2 formulations in healthy participants; 2 doses of 5 mg<br>Group 2-4 were not included in the population PK analysis. | OVE: n=12 | 375 | Population PK (Group 1 only: Day 1 and Day 6) |

## 2.7.2.6.5 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めた臨床試験データ（続き）

| Trial Number | Description | Oveporexton Treatment (Cohort) | Number of Participants Analyzed | Number of PK and/or PD Observations Included in Analyses | Analyses |
|---|---|---|---|---|---|
| TAK-861-2001 | Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oral oveporexton in participants with NT1 | Regimen 1: 0.5 mg BID approx. 3 hours apart for 8 weeks<br>Regimen 2: 2 mg BID approx. 3 hours apart for 8 weeks<br>Regimen 3: 2 mg/5 mg BID approx. 3 hours apart for 8 weeks<br>Regimen 4: 7 mg QD for 8 weeks<br>Placebo | Regimen 1: n=23<br>Regimen 2: n=21<br>Regimen 3: n=23<br>Regimen 4: n=23 | 1222 | Population PK,<br>Safety and efficacy Exposure-Response |
| TAK-861-2002 | Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oveporexton for the treatment of narcolepsy without cataplexy (NT2) | Regimen 1: 2 mg BID approx. 3 hours apart for 8 weeks<br>Regimen 2: 2 mg/5 mg BID approx. 3 hours apart for 8 weeks<br>Placebo | Regimen 1: n=22<br>Regimen 2: n=24 | 578 | Population PK |
| TAK-861-3001 | Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of oveporexton for the treatment of NT1 | Regimen 1: 1 mg BID at least 3 hours apart for 12 weeks<br>Regimen 2: 2 mg BID at least 3 hours apart for 12 weeks<br>Placebo | Regimen 1: n=60<br>Regimen 2: n=66 | 1686 | Population PK,<br>Safety and efficacy Exposure-Response |
| TAK-861-3002 | Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of oveporexton for the treatment of NT1 | Regimen 1: 2 mg BID at least 3 hours apart for 12 weeks<br>Placebo | Regimen 1: n=70 | 935 | Population PK,<br>Safety and efficacy Exposure-Response |
| **TOTAL** | | | **494** | **8535** | |

Source: Population PK Report Table 1, Table 3, Table 17, and Table 18

Abbreviations: BID, twice daily; CSF, cerebrospinal fluid; CYP, cytochrome P450; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IR, immediate release; MD, multiple dose; MRD, multiple rising dose; NT1, narcolepsy type 1; NT2, narcolepsy type 2; OVE, oveporexton; PD, pharmacodynamic(s); PK, pharmacokinetic(s); QD, once daily; rBA, relative bioavailability; SRD, single rising dose; TID, three times daily.

## 2.7.2.6.6 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めた連続変数のベースライン特性（試験別）

| Characteristic Mean (SD) [Range] | Study TAK-861-1001 N=97 | TAK-861-1004 N=33 | TAK-861-1005 N=20 | TAK-861-1007 N=12 | TAK-861-2001 N=90 | TAK-861-2002 N=46 | TAK-861-3001 N=126 | TAK-861-3002 N=70 | Total N=494 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Albumin (g/L) | 44.9 (3.19) [36-52] | 42.5 (2.84) [37-48] | 40.6 (4.07) [32-46] | 47.8 (3.41) [44-55] | 45.4 (3.12) [38-53] | 44.6 (2.88) [40-51] | 45.7 (3.1) [37-55] | 46.6 (2.63) [42-53] | 45.1 (3.35) [32-55] |
| AST (U/L) | 17.6 (3.76) [10-31] | 22.9 (9.34) [13-43] | 17.4 (6.75) [8-38] | 18.3 (3.94) [13-24] | 18.8 (6.69) [10-48] | 18.9 (6.32) [9-44] | 20.3 (5.48) [11-37] | 20.2 (7.98) [10-59] | 19.4 (6.39) [8-59] |
| ALT (U/L) | 18.7 (9.72) [6-50] | 21.6 (17.1) [5-77] | 22.3 (14.4) [8-67] | 14.6 (3.37) [9-19] | 20.9 (10.7) [8-56] | 20.2 (12.2) [6-69] | 20.5 (11.4) [5-62] | 21.3 (11.6) [7-55] | 20.3 (11.6) [5-77] |
| ALP (U/L) | 66.2 (13.6) [38-96] | 72 (19.2) [36-112] | 80.2 (28.2) [45-157] | 87.4 (31.7) [46-151] | 68.1 (20.5) [31-121] | 66.8 (17.4) [35-111] | 72 (20.2) [37-155] | 74.9 (25.5) [29-151] | 70.8 (20.8) [29-157] |
| Bilirubin (μmol/L) | 13 (4.45) [3.42-26.5] | 13.4 (6.6) [5.13-32.5] | 8.64 (4.42) [5.13-22.2] | 9.69 (6.29) [5.13-27.4] | 6.61 (5) [1.25-28.2] | 6.04 (3.72) [1.25-22.9] | 6.04 (4.58) [1.25-25.7] | 5.24 (4.1) [1.25-17.8] | 8.08 (5.61) [1.25-32.5] |
| GGT (U/L) | 20.4 (11.6) [5-64] | 44.2 (58.4) [7-314] | 35 (40.1) [10-195] | 15.2 (4.35) [10-25] | 21.5 (19.9) [4-147] | 17 (10.4) [6-61] | 19.3 (16.1) [3-109] | 19.8 (15.4) [3-79] | 22 (23.2) [3-314] |
| Prothrombin time (sec) | 11.5 (1.93) [9.6-30] | 11.9 (1.05) [9.7-14.6] | 11.1 (0.687) [9.8-12.4] | 11 (0.674) [9.9-12.2] | 11.5 (0.61) [10-14] | 11.6 (0.63) [11.2-14.8] | 11.5 (0.886) [9.7-13.8] | 11.5 (0.607) [10.1-13.5] | 11.5 (1.1) [9.6-30] |
| Age at baseline (years) | 32.8 (12.8) [18-72] | 62.6 (5.88) [43-73] | 60.9 (9) [38-78] | 35.8 (9.76) [25-54] | 33.1 (11.3) [18-59] | 36 (11.3) [21-64] | 31.6 (10.9) [16-65] | 29.1 (9.62) [18-62] | 35.5 (14.3) [16-78] |
| Weight at baseline (kg) | 69.9 (12) [42.3-112] | 77.3 (12.9) [56.3-104] | 83.2 (12.9) [61.4-104] | 74.6 (11.5) [59.3-91.6] | 78.4 (16.1) [47-120] | 75.6 (17.2) [43.9-108] | 79 (16.5) [47.4-126] | 79.9 (17.6) [48-145] | 76.9 (15.8) [42.3-145] |
| Total daily dose (mg) | 19.7 (19.2) [0.5-75] | 4 (0) [4-4] | 4 (0) [4-4] | 10 (0) [10-10] | 4.77 (2.53) [1-7] | 5.57 (1.52) [4-7] | 3.05 (1) [2-4] | 4 (0) [4-4] | 7.27 (10.6) [0.5-75] |
| Estimated CRCL (mL/min) [a] | 131 (11) [86-151] | 98 (26.3) [62-162] | 65.9 (46.2) [14-146] | 121 (17) [93-145] | 142 (40.2) [77-253] | 135 (40.7) [61-228] | 157 (44.6) [80-347] | 161 (42.4) [64-294] | 139 (43.1) [14-347] |
| eGFR (mL/min) [b] | 102 (17.4) [66.6-171] | 99.8 (25) [52.6-143] | 64.7 (47.6) [10.4-140] | 103 (15.6) [70.1-121] | 117 (28.1) [70.9-182] | 112 (29.7) [49.6-173] | 127 (31.5) [72.3-267] | 130 (30.9) [57.2-207] | 114 (32) [10.4-267] |

Source: Population PK Report, Table 6

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRCL, creatinine clearance, eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGT, gamma glutamyltransferase; MDRD, modification of diet in renal disease.

a Estimated CRCL was calculated using the Cockroft-Gault equation.

b eGFR was calculated using the MDRD equation.

## 2.7.2.6.7 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めたカテゴリカル変数のベースライン特性（試験別）

| Characteristic n, (%) | Category | Study | | | | | | | | Total N=494 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TAK-861-1001 N=97 | TAK-861-1004 N=33 | TAK-861-1005 N=20 | TAK-861-1007 N=12 | TAK-861-2001 N=90 | TAK-861-2002 N=46 | TAK-861-3001 N=126 | TAK-861-3002 N=70 | |
| Female | No | 79 (81.4%) | 19 (57.6%) | 16 (80%) | 9 (75%) | 46 (51.1%) | 15 (32.6%) | 53 (42.1%) | 33 (47.1%) | 270 (54.7%) |
| | Yes | 18 (18.6%) | 14 (42.4%) | 4 (20%) | 3 (25%) | 44 (48.9%) | 31 (67.4%) | 73 (57.9%) | 37 (52.9%) | 224 (45.3%) |
| Prior use of narcolepsy medication | No | 83 (85.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 43 (47.8%) | 0 (0%) | 25 (19.8%) | 11 (15.7%) | 162 (32.8%) |
| | Yes | 14 (14.4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 47 (52.2%) | 0 (0%) | 101 (80.2%) | 59 (84.3%) | 221 (44.7%) |
| | Undefined | 0 (0%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 0 (0%) | 46 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 111 (22.5%) |
| Region East Asia | No | 29 (29.9%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 86 (95.6%) | 41 (89.1%) | 107 (84.9%) | 56 (80%) | 384 (77.7%) |
| | Yes | 68 (70.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (4.44%) | 5 (10.9%) | 19 (15.1%) | 14 (20%) | 110 (22.3%) |
| Region Asia Pacific | No | 29 (29.9%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 86 (95.6%) | 41 (89.1%) | 107 (84.9%) | 56 (80%) | 384 (77.7%) |
| | Yes | 68 (70.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (4.44%) | 5 (10.9%) | 19 (15.1%) | 14 (20%) | 110 (22.3%) |
| Region Europe | No | 97 (100%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 24 (26.7%) | 31 (67.4%) | 43 (34.1%) | 14 (20%) | 274 (55.5%) |
| | Yes | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 66 (73.3%) | 15 (32.6%) | 83 (65.9%) | 56 (80%) | 220 (44.5%) |
| Region North America | No | 68 (70.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 70 (77.8%) | 20 (43.5%) | 102 (81%) | 70 (100%) | 330 (66.8%) |
| | Yes | 29 (29.9%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 20 (22.2%) | 26 (56.5%) | 24 (19%) | 0 (0%) | 164 (33.2%) |
| Region China | No | 88 (90.7%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 126 (100%) | 60 (85.7%) | 475 (96.2%) |
| | Yes | 9 (9.28%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 10 (14.3%) | 19 (3.85%) |
| Region Japan | No | 38 (39.2%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 86 (95.6%) | 41 (89.1%) | 107 (84.9%) | 70 (100%) | 407 (82.4%) |
| | Yes | 59 (60.8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (4.44%) | 5 (10.9%) | 19 (15.1%) | 0 (0%) | 87 (17.6%) |
| Asian | No | 27 (27.8%) | 32 (97%) | 19 (95%) | 11 (91.7%) | 83 (92.2%) | 40 (87%) | 106 (84.1%) | 56 (80%) | 374 (75.7%) |
| | Yes | 70 (72.2%) | 1 (3.03%) | 1 (5%) | 1 (8.33%) | 7 (7.78%) | 6 (13%) | 20 (15.9%) | 14 (20%) | 120 (24.3%) |
| Hepatic Impairment | No | 97 (100%) | 13 (39.4%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 474 (96%) |
| | Yes | 0 (0%) | 20 (60.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 20 (4.05%) |
| Mild | No | 97 (100%) | 23 (69.7%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 484 (98%) |
| | Yes | 0 (0%) | 10 (30.3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 10 (2.02%) |
| Moderate | No | 97 (100%) | 23 (69.7%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 484 (98%) |
| | Yes | 0 (0%) | 10 (30.3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 10 (2.02%) |
| Renal Impairment | No | 97 (100%) | 31 (93.9%) | 10 (50%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 45 (97.8%) | 126 (100%) | 69 (98.6%) | 480 (97.2%) |
| | Yes | 0 (0%) | 2 (6.06%) | 10 (50%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2.17%) | 0 (0%) | 1 (1.43%) | 14 (2.83%) |
| Mild | No | 73 (75.3%) | 22 (66.7%) | 18 (90%) | 10 (83.3%) | 72 (80%) | 35 (76.1%) | 116 (92.1%) | 65 (92.9%) | 411 (83.2%) |
| | Yes | 24 (24.7%) | 11 (33.3%) | 2 (10%) | 2 (16.7%) | 18 (20%) | 11 (23.9%) | 10 (7.94%) | 5 (7.14%) | 83 (16.8%) |

2.7.2.6.7 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めたカテゴリカル変数のベースライン特性（試験別）（続き）

| Characteristic n, (%) | Category | Study | | | | | | | | Total N=494 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TAK-861-1001 N=97 | TAK-861-1004 N=33 | TAK-861-1005 N=20 | TAK-861-1007 N=12 | TAK-861-2001 N=90 | TAK-861-2002 N=46 | TAK-861-3001 N=126 | TAK-861-3002 N=70 | |
| Moderate | No | 97 (100%) | 31 (93.9%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 45 (97.8%) | 126 (100%) | 69 (98.6%) | 490 (99.2%) |
| | Yes | 0 (0%) | 2 (6.06%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2.17%) | 0 (0%) | 1 (1.43%) | 4 (0.81%) |
| Severe | No | 97 (100%) | 33 (100%) | 10 (50%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 484 (98%) |
| | Yes | 0 (0%) | 0 (0%) | 10 (50%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 10 (2.02%) |
| Japanese participants in Phase 3 trials | No | 97 (100%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 107 (84.9%) | 70 (100%) | 475 (96.2%) |
| | Yes | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 19 (15.1%) | 0 (0%) | 19 (3.85%) |
| Trial | TAK-861-1001 | 97 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 97 (19.6%) |
| | TAK-861-1004 | 0 (0%) | 33 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 33 (6.68%) |
| | TAK-861-1005 | 0 (0%) | 0 (0%) | 20 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 20 (4.05%) |
| | TAK-861-1007 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 12 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 12 (2.43%) |
| | TAK-861-2001 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 90 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 90 (18.2%) |
| | TAK-861-3001 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 126 (100%) | 0 (0%) | 126 (25.5%) |
| | TAK-861-2002 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 46 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 46 (9.31%) |
| | TAK-861-3002 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 70 (100%) | 70 (14.2%) |

2.7.2.6.7 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めたカテゴリカル変数のベースライン特性（試験別）（続き）

| Characteristic n, (%) | Category | Study | | | | | | | | Total N=494 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TAK-861-1001 N=97 | TAK-861-1004 N=33 | TAK-861-1005 N=20 | TAK-861-1007 N=12 | TAK-861-2001 N=90 | TAK-861-2002 N=46 | TAK-861-3001 N=126 | TAK-861-3002 N=70 | |
| Treatment | Placebo | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| | 4 mg BID 3 h apart | 14 (14.4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 14 (2.83%) |
| | 5 mg QD | 26 (26.8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 26 (5.26%) |
| | 30 mg QD | 13 (13.4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 13 (2.63%) |
| | 0.5 mg QD | 5 (5.15%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (1.01%) |
| | 4 mg QD | 3 (3.09%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (0.607%) |
| | 25 mg SD | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | 50 mg SD | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | 20 mg QD | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | 75 mg SD | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | 10 mg BID 6 h apart | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | 7 mg TID 4 h apart | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | 2 mg BID 3 h apart | 0 (0%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 0 (0%) | 21 (23.3%) | 22 (47.8%) | 66 (52.4%) | 70 (100%) | 232 (47%) |
| | 10 mg SD | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 12 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 12 (2.43%) |
| | 1 mg SD | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| | 0.5 mg BID 3 h apart | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (25.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (4.66%) |
| | 2+5 mg BID 3 h apart | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (25.6%) | 24 (52.2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 47 (9.51%) |
| | 7 mg QD | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (25.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (4.66%) |
| | 1 mg BID 3 h apart | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 60 (47.6%) | 0 (0%) | 60 (12.1%) |

## 2.7.2.6.7 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めたカテゴリカル変数のベースライン特性（試験別）（続き）

| Characteristic n, (%) | Category | Study | | | | | | | | Total N=494 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TAK-861-1001 N=97 | TAK-861-1004 N=33 | TAK-861-1005 N=20 | TAK-861-1007 N=12 | TAK-861-2001 N=90 | TAK-861-2002 N=46 | TAK-861-3001 N=126 | TAK-861-3002 N=70 | |
| Trial Arm | G1 | 9 (9.28%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 9 (1.82%) |
| | E1 | 5 (5.15%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (1.01%) |
| | E2 | 7 (7.22%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 7 (1.42%) |
| | F1 | 9 (9.28%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 9 (1.82%) |
| | D2 | 5 (5.15%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (1.01%) |
| | D1 | 3 (3.09%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (0.607%) |
| | D3 | 5 (5.15%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (1.01%) |
| | B1 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | A5 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | A6 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | B2 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | A7 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | B3 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | C1 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | B4 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | B5 | 6 (6.19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | A | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (50%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | AB | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (50%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (1.21%) |
| | BA | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 21 (23.3%) | 22 (47.8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 43 (8.7%) |
| | T2 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (25.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (4.66%) |
| | T0.5 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (25.6%) | 24 (52.2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 47 (9.51%) |
| | T2/5 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (25.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 23 (4.66%) |
| | T7 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 60 (47.6%) | 0 (0%) | 60 (12.1%) |
| | T1-1 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 66 (52.4%) | 70 (100%) | 136 (27.5%) |
| | T2-2 | 0 (0%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 53 (10.7%) |
| Healthy participants [a] | No | 22 (22.7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 354 (71.7%) |
| | Yes | 75 (77.3%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 140 (28.3%) |
| Participants with NT1 | No | 75 (77.3%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 0 (0%) | 46 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 186 (37.7%) |
| | Yes | 22 (22.7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 90 (100%) | 0 (0%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 308 (62.3%) |

## 2.7.2.6.7 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析のデータセットに含めたカテゴリカル変数のベースライン特性（試験別）（続き）

| Characteristic n, (%) | Category | Study | | | | | | | | Total N=494 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TAK-861-1001 N=97 | TAK-861-1004 N=33 | TAK-861-1005 N=20 | TAK-861-1007 N=12 | TAK-861-2001 N=90 | TAK-861-2002 N=46 | TAK-861-3001 N=126 | TAK-861-3002 N=70 | |
| Participants with NT2 | No | 97 (100%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 0 (0%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 448 (90.7%) |
| | Yes | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 46 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 46 (9.31%) |
| T1 Tablet formulation | No | 9 (9.28%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 6 (50%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 400 (81%) |
| | Yes | 88 (90.7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (50%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 94 (19%) |
| T2 tablet formulation | No | 88 (90.7%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 6 (50%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 343 (69.4%) |
| | Yes | 9 (9.28%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (50%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 151 (30.6%) |
| T3 tablet formulation | No | 97 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 12 (100%) | 90 (100%) | 46 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 245 (49.6%) |
| | Yes | 0 (0%) | 33 (100%) | 20 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 126 (100%) | 70 (100%) | 249 (50.4%) |
| Black or African | No | 89 (91.8%) | 29 (87.9%) | 11 (55%) | 10 (83.3%) | 86 (95.6%) | 40 (87%) | 123 (97.6%) | 70 (100%) | 458 (92.7%) |
| American | Yes | 8 (8.25%) | 4 (12.1%) | 9 (45%) | 2 (16.7%) | 4 (4.44%) | 6 (13%) | 3 (2.38%) | 0 (0%) | 36 (7.29%) |
| Caucasian [b] | No | 83 (85.6%) | 5 (15.2%) | 10 (50%) | 3 (25%) | 13 (14.4%) | 14 (30.4%) | 83 (65.9%) | 42 (60%) | 253 (51.2%) |
| | Yes | 14 (14.4%) | 28 (84.8%) | 10 (50%) | 9 (75%) | 77 (85.6%) | 32 (69.6%) | 43 (34.1%) | 28 (40%) | 241 (48.8%) |

Source: Population PK Report, Table 19

Abbreviations: N: number of participants

a The healthy volunteer category includes participants with renal (severe) or hepatic (mild or moderate) impairment from dedicated hepatic impairment Study TAK-861-1004 and renal impairment Study TAK-861-1005.

b Caucasian (white race) was not included in the analysis dataset but was added here for completeness.

# 目次

略号一覧表 ..... 7
2.7.3 臨床的有効性 ..... 9
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 9
2.7.3.1.1 NT1 ..... 9
2.7.3.1.2 Oveporexton の作用機序 ..... 9
2.7.3.1.3 臨床開発プログラム ..... 9
2.7.3.1.4 本項で提示する有効性データ ..... 10
2.7.3.1.5 有効性評価に用いた臨床試験 ..... 11
2.7.3.1.6 統計学的考察及び併合戦略 ..... 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 23
2.7.3.2.1 第 1 相試験 ..... 23
2.7.3.2.2 第 2 相試験及び第 3 相試験 ..... 29
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 60
2.7.3.3.1 第 2 相試験及び第 3 相試験の個々の試験結果の比較（試験間比較） ..... 60
2.7.3.3.2 併合解析 ..... 73
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する解析 ..... 95
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 ..... 96
2.7.3.5.1 MWT による平均睡眠潜時 ..... 98
2.7.3.5.2 ESS ..... 100
2.7.3.5.3 WCR ..... 102
2.7.3.6 結論 ..... 104
2.7.3.7 参考文献 ..... 105
2.7.3.8 付録 ..... 108

# 表

表 2.7.3.1-1　第 2 相試験及び第 3 相試験における有効性関連評価項目の概要 ..... 17
表 2.7.3.1-2　併合試験の概要 ..... 20
表 2.7.3.1-3　Pivotal Trial Pooled Analysis に含めた有効性評価項目の概要 ..... 21
表 2.7.3.1-4　Pivotal Trial Pool の解析に含めた部分集団の概要 ..... 23
表 2.7.3.2-1　線形混合効果モデルに基づく MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（パート D 及びパート G）（TAK-861-1001 試験） ..... 25
表 2.7.3.2-2　線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（パート D 及びパート G）（TAK-861-1001 試験） ..... 26
表 2.7.3.2-3　WCR の実測値及びベースラインからの変化量並びに変化率（パート D）（TAK-861-1001 試験） ..... 27

表 2.7.3.2-4 WCR の実測値及びベースラインからの変化量並びに変化率（パート G）（TAK-861-1001 試験） ..... 28
表 2.7.3.2-5 FIN のドメインスコアの概略（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験） ..... 35
表 2.7.3.2-6 線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 39
表 2.7.3.2-7 線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 40
表 2.7.3.2-8 平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 44
表 2.7.3.2-9 平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 45
表 2.7.3.2-10 線形混合効果モデルに基づく Week 12 における iDSST での正答数及び ONB での反応時間の平均値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 45
表 2.7.3.2-11 FINI のドメインスコアの要約（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 47
表 2.7.3.2-12 線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 50
表 2.7.3.2-13 線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 51
表 2.7.3.2-14 平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 54
表 2.7.3.2-15 平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 55
表 2.7.3.2-16 線形混合効果モデルに基づく Week 12 における iDSST での正答数及び ONB での反応時間の平均値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 55
表 2.7.3.2-17 FINI のドメインスコアの要約（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 57
表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性の試験間比較（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） ..... 61
表 2.7.3.3-2 線形混合効果モデルに基づく MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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） ..... 62

表 2.7.3.3-3　MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアが正常範囲に改善した被験者の割合の試験間比較（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） ..... 63
表 2.7.3.3-4　一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく WCR の試験間比較（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） ..... 64
表 2.7.3.3-5　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の中央値の試験間比較（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） ..... 64
表 2.7.3.3-6　平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく PVT での平均反応遅延回数及び CPAL での過誤数のベースラインからの変化量の試験間比較（TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験） ..... 65
表 2.7.3.3-7　線形混合効果モデルに基づく ONB での反応時間及び iDSST-s での正答数のベースラインからの変化量の試験間比較（TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験） ..... 66
表 2.7.3.3-8　PVT での反応遅延回数が正常化した又は臨床的に意味のある被験者内変動の閾値を達成した被験者の割合の試験間比較（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） ..... 66
表 2.7.3.3-9　一般化推定方程式（二項分布）に基づく PGI-C レスポンダーの試験間比較（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） ..... 68
表 2.7.3.3-10　線形混合効果モデルに基づく NSS-CT 合計スコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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） ..... 69
表 2.7.3.3-11　線形混合効果モデルに基づく FINI ドメインスコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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） ..... 70
表 2.7.3.3-12　FINI ドメインスコアが正常範囲の閾値以下であった被験者の割合の試験間比較（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験） ..... 71
表 2.7.3.3-13　投与群別の Week 12 における FINI ドメインのレスポンダーの割合〔TAK-861-3001 試験 PRP（N=167）及び TAK-861-3002 試験 PRP（N=105）〕 ..... 71
表 2.7.3.3-14　線形混合効果モデルに基づく SF-36 の各コンポーネントのサマリースコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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） ..... 73
表 2.7.3.3-15　Phase 1 NT1 Pool：線形混合効果モデルに基づく MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団） ..... 75
表 2.7.3.3-16　Phase 1 NT1 Pool：線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団） ..... 76
表 2.7.3.3-17　Phase 1 NT1 Pool：一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく WCR（最大の解析対象集団） ..... 77

表 2.7.3.3-18 Pivotal Trial Pool：線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団） ..... 79
表 2.7.3.3-19 Pivotal Trial Pool：線形混合効果モデルに基づく Week 12 における ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団） ..... 80
表 2.7.3.3-20 Pivotal Trial Pool：一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく Week 12 における WCR（最大の解析対象集団） ..... 81
表 2.7.3.3-21 Pivotal Trial Pool：平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団） ..... 82
表 2.7.3.3-22 Pivotal Trial Pool：平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団） ..... 83
表 2.7.3.3-23 Pivotal Trial Pool：線形混合効果モデルに基づく Week 12 における ONB での反応時間及び iDSST-s での正答数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団） ..... 83
表 2.7.3.3-24 階層ベイズモデルに基づく地域別の 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のプラセボ群との差（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 87
表 2.7.3.3-25 階層ベイズモデルに基づく地域別の ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 88
表 2.7.3.3-26 階層ベイズモデルに基づく地域別の Week 12 における WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 88
表 2.7.3.3-27 線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 90
表 2.7.3.3-28 線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 90
表 2.7.3.3-29 一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく WCR（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 91
表 2.7.3.3-30 平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応時間のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 91
表 2.7.3.3-31 平方根変換を用いた制約付き経時データ解析モデルに基づく CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 92
表 2.7.3.3-32 線形混合効果モデルに基づく ONB での反応時間のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 92
表 2.7.3.3-33 線形混合効果モデルに基づく iDSST-s での正答数のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 92
表 2.7.3.3-34 Firth's ロジスティック回帰モデルに基づく PGI-C レスポンダー（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 93

表 2.7.3.3-35 線形混合効果モデルに基づく NSS-CT 合計スコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 93
表 2.7.3.3-36 線形混合効果モデルに基づく FINI ドメインスコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 94
表 2.7.3.3-37 線形混合効果モデルに基づく SF-36 の各コンポーネントのサマリースコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 95
表 2.7.3.8-1 有効性試験の概要 ..... 108

図

図 2.7.3.1-1 臨床開発プログラム（oveporexton の有効性を評価した第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験） ..... 10
図 2.7.3.2-1 MWT による平均睡眠潜時の推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験） ..... 30
図 2.7.3.2-2 ESS 合計スコアの推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験） ..... 31
図 2.7.3.2-3 Week 8 における WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）のフォレストプロット（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験） ..... 32
図 2.7.3.2-4 WCR の中央値の推移（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験） ..... 33
図 2.7.3.2-5 MWT による平均睡眠潜時の推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 39
図 2.7.3.2-6 ESS 合計スコアの推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 41
図 2.7.3.2-7 来院別の WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）のフォレストプロット（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 42
図 2.7.3.2-8 WCR の中央値の推移（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験） ..... 43
図 2.7.3.2-9 MWT による平均睡眠潜時の推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 50
図 2.7.3.2-10 ESS 合計スコアの推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 51
図 2.7.3.2-11 来院別の WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）のフォレストプロット（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 52
図 2.7.3.2-12 WCR の中央値の推移（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験） ..... 53
図 2.7.3.3-1 Pivotal Trial Pool：MWT による平均睡眠潜時の部分集団解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団の部分集団） ..... 85
図 2.7.3.3-2 Pivotal Trial Pool：ESS 合計スコアの部分集団解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団の部分集団） ..... 85
図 2.7.3.3-3 Pivotal Trial Pool：WCR（負の二項分布）の部分集団解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団の部分集団） ..... 86

図 2.7.3.5-1 MWT による平均睡眠潜時の推移（TAK-861-2003 試験）（NT1 の最大の解析対象集団） ..... 99
図 2.7.3.5-2 ESS 合計スコアの推移（TAK-861-2003 試験）（NT1 の最大の解析対象集団） ..... 101
図 2.7.3.5-3 一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく先行試験のベースライン値に対する WCR の IRR の推定値（e-diary version を調整）（TAK-861-2003 試験） ..... 103

## 略号一覧表

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| BC-CCI-E | British Columbia Cognitive Complaints Inventory – expanded version（－） |
| BID | twice daily, at least 3 hours apart（1 日 2 回、3 時間以上の間隔を空ける） |
| 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） |
| CPAL | Continuous paired associate learning（－） |
| CSF | cerebrospinal fluid（脳脊髄液） |
| CSR | clinical study report（治験総括報告書） |
| EDC | electronic data capture（電子的データ収集） |
| EDS | excessive daytime sleepiness（日中の過度の眠気） |
| EEA | European Economic Area（欧州経済領域） |
| EQ-5D-5L | EuroQol 5-dimensions 5-levels version （－） |
| 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） |
| 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） |
| HLA | human leukocyte antigen（ヒト白血球抗原） |
| HR | heart rate（心拍数） |
| 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（－） |
| IQR | interquartile range（四分位範囲） |
| IRR | incidence rate ratio（発現率の比） |
| ISE | integrated summary of efficacy（－） |
| KSS | Karolinska Sleepiness Scale（カロリンスカ眠気尺度） |
| LS | least square（最小二乗） |
| LTE | long-term extension（長期継続投与） |
| MD | multiple dose（反復投与） |
| MMRM | mixed model for repeated measures（反復測定による混合効果モデル） |
| MRD | multiple rising dose（反復漸増投与） |
| MSLT | Multiple Sleep Latency Test（反復睡眠潜時検査） |
| MWPC | meaningful within-patient change（臨床的に意味のある被験者内変動） |
| 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（－） |
| OVE | oveporexton / TAK-861（－） |
| OX | orexin（オレキシン） |
| OX2R | orexin receptor 2（オレキシン 2 受容体） |
| 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（－） |

略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| PK | pharmacokinetic(s)（薬物動態） |
| PRP | Patient-reported analysis population（患者報告解析対象集団） |
| 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） |
| REM | rapid eye movement（急速眼球運動） |
| SAP | statistical analysis plan（統計解析計画書） |
| SE | standard error（標準誤差） |
| SF-36 | 36-Item Short Form Survey Instrument（－） |
| TAK-861 | oveporexton（－） |
| TEAE | treatment-emergent adverse event（治療下で発現した有害事象） |
| TSQM | Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（－） |
| WCR | weekly cataplexy rate（1 週間あたりのカタプレキシー発現率） |
| US | United States（米国） |
| WPAI:SHP | Work Productivity and Impairment Questionnaire: Specific Health Problems（－） |

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

#### 2.7.3.1.1 NT1

NT1 に関する詳細は 2.5.1.3 に示した。

#### 2.7.3.1.2 Oveporexton の作用機序

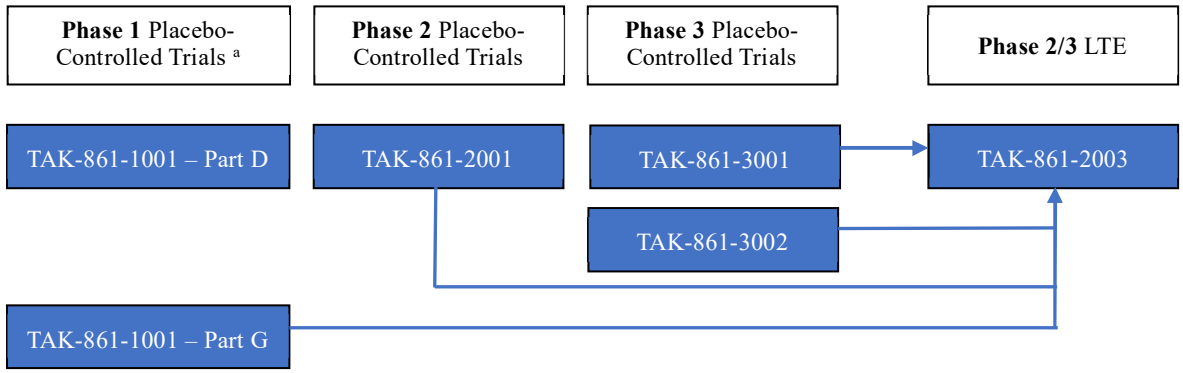
Oveporexton（TAK-861）は、脳移行性を有する新規の OX2R 選択的作動薬（低分子化合物）であり、経口投与可能な NT1 の治療薬として開発された。NT1 は脳内の OX 産生神経細胞の脱落が原因となって引き起こされるが、oveporexton は OX2R に対して選択的に作用し、OX 神経ペプチドと同様に OX 受容体を活性化することにより、覚醒、睡眠及び注意力を調節する。また、oveporexton は OX2R を活性化することにより覚醒状態の持続を促進し、カタプレキシーを含む異常な REM 睡眠関連症状を減少させる。

#### 2.7.3.1.3 臨床開発プログラム

Oveporexton の有効性は、NT1 患者を対象とした 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（図 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.8-1）。

- TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験：NT1 患者を対象として、推奨用量である oveporexton 1 mg（TAK-861-3001 試験）及び 2 mg（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）を、いずれも 12 週間 BID 投与したときの有効性及び安全性を評価したプラセボ対照検証試験
- TAK-861-2001 試験：NT1 患者を対象として、oveporexton を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を評価したプラセボ対照試験
- TAK-861-1001 試験：本試験のパート D 及び G に登録された NT1 患者を対象として、oveporexton を 4 週間投与したときの有効性及び安全性を初めて評価したプラセボ対照試験
- TAK-861-2003 試験（実施中）：NT1 患者を対象として、oveporexton を長期継続投与したときの、有効性（効果の持続）、安全性及び忍容性を評価した試験

有効性評価試験の主要なデザイン特性を含む試験概要を付録の表 2.7.3.8-1 に示した。




a. Other parts (A, B, C, E, F) of TAK-861-1001 included healthy participants and are not discussed in the current module.
Source: TAK-861-1001 CSR, TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, TAK-861-2001 CSR, TAK-861-2001 CSR Addendum, TAK-861-2003 interim CSR, TAK-861-3001 CSR, TAK-861-3002 CSR

**図 2.7.3.1-1　臨床開発プログラム（oveporexton の有効性を評価した第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験）**

### 2.7.3.1.4 本項で提示する有効性データ

本項では、以下の試験における NT1 患者の有効性データを示す。

- 国際共同第 3 相試験：TAK-861-3001 試験
- 海外第 3 相試験：TAK-861-3002 試験
- 国際共同第 2 相試験：TAK-861-2001 試験
- 国際共同第 1b 相試験：TAK-861-1001 試験パート D 及び G
- 国際共同第 2/3 相試験：TAK-861-2003 試験（LTE、実施中）

個々の試験の有効性の結果を 2.7.3.2 に示した。ただし、記載の重複を避けるため、LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の主な結果については、2.7.3.2 には要約を示し、詳細は 2.7.3.5 に示した。

2.7.3.3 では、第 2 相試験及び第 3 相試験の個々の有効性の結果の試験間の比較、第 1 相試験（Phase 1 NT1 Pool）及び pivotal 試験（Pivotal Trial Pool）の有効性併合解析の結果、並びに日本人部分集団解析を含む部分集団間の有効性の結果の比較を示した。

2.7.3.4 では、有効性の結果及び曝露－反応解析の結果を総合して、oveporexton の推奨される用法及び用量（以下、推奨用法・用量）について考察した。本項では、曝露－反応解析の結果を用いて推奨用法・用量を裏づけるとともに、完了した試験から得られた用量－反応関係を示した。曝露－反応解析の詳細は 2.7.2 に示した。

2.7.3.5 では、実施中の LTE 試験から得られた副次評価項目である有効性の結果を示した。

本 2.7.3 全体を通じて、患者内の臨床的に意味のある変化の閾値が定義されている有効性評価項目の結果を示す場合に、「臨床的に意味のある」と表現した。群間差が確立されている有効性評価項目の結果を示す場合に、「臨床的に重要な」と表現した（Maski et al. 2021）。

### 2.7.3.1.5 有効性評価に用いた臨床試験

#### 2.7.3.1.5.1 第 1 相試験（TAK-861-1001 試験）

：**添付資料番号**：5.3.3.2-1（評価）

**（1）試験デザイン**

TAK-861-1001 試験は、外国人及び日本人健康成人被験者並びに NT1 患者を対象に、oveporexton を単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する first-in-human、第 1/1b 相、無作為化、二重盲検試験である。本試験は 7 つのパートで構成され、そのうち 2 つのパート（パート D 及び G）では NT1 患者を対象として、oveporexton の PD を評価した。本項では、これらのパートから得られた結果のみを記載する。

- パート D：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増投与パートであり、NT1 患者に oveporexton 0.5 mg QD、4 mg QD 及び 4 mg BID 経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。
- パート G：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与パートであり、中国（mainland China、以下、中国と略記）において組み入れられた中国人 NT1 患者を対象に、oveporexton 4 mg BID 経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。

NT1 患者 18 例及び 13 例がそれぞれ TAK-861-1001 試験のパート D 及び G に登録された。

詳細は TAK-861-1001 CSR Section 9.1.1 に記載した。

**（2）試験対象集団**

ICSD-3（American Academy of Sleep Medicine, 2014）で規定される PSG/MSLT の実施基準を満たしたうえで、過去 10 年以内に NT1 と診断された 18 歳以上 64 歳以下の成人 NT1 患者とした。また、Day -1 の ESS 合計スコアが 10 以上であり、スクリーニング期間中、最低 14 日間の週平均として算出された 1 週間あたりの部分的及び／又は全身のカタプレキシーエピソード回数を示す WCR が 4 回以上である者とした。HLA 遺伝子型 HLA-DQB1*06:02 が陽性であるか、CSF 中 OX/ヒポクレチン-1 濃度が 110 pg/mL 未満（又は健常群の 1/3 未満）であることを示す CSF 検査結果を有する者とした。

上記の基準に加えて、パート G は中国において組み入れられた中国人を対象とした。

**（3）PD 関連の評価項目**

PD の探索的評価項目（パート D 及び G）：

- MWT（各評価時点で 4 回実施）による平均睡眠潜時の Day 1、14 及び 28 におけるベースラインからの変化量
- ESS 合計スコアのベースラインからの変化量
- 患者報告睡眠 e-diary に基づく WCR のベースラインからの変化量
- Day 14 及び 28 における PGI-I 及び CGI-I スコア
- 患者報告睡眠 e-diary に基づく入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間覚醒を含む REM 睡眠関連症状の 1 週間あたりの発現頻度のベースラインからの変化量
- nPSG から得られた様々な睡眠指標のベースラインからの変化量

・EQ-5D-5L スコアの Day 28 におけるベースラインからの変化量

PD の探索的評価項目（パート D のみ）：

・持続的注意力、記憶力、ワーキングメモリ及び処理速度を含む認知機能検査（Sustained Attention to Response Test、CPAL、ONB、iDSST-s）で測定した様々な尺度のベースラインからの変化量

・Pilot NT1 Items（FIN/FINI の初期パイロット版評価スケール）スコアの Day 28 におけるベースラインからの変化量

PD の探索的評価項目（パート G のみ）：

・KSS で評価した主観的な日中の眠気

評価項目のすべての一覧は TAK-861-1001 CSR Section 9.5.3 に示した。

特定の評価項目の結果は 2.7.3.2 で考察した。

**（4）統計解析**

統計解析の詳細は SAP（TAK-861-1001 CSR, Appendix 16.1.9.3 及び TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Appendix 16.1.9.1）に記載した。

### 2.7.3.1.5.2 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）

**：添付資料番号：5.3.5.1-1（TAK-861-2001 試験）（評価）**
**5.3.5.1-2（TAK-861-3001 試験）（評価）**
**5.3.5.1-3（TAK-861-3002 試験）（参考）**

**（1）試験デザイン**

TAK-861-2001 試験は、第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、8 週間並行群間比較試験であり、以下の 4 つの oveporexton 経口投与群の有効性、安全性及び忍容性を評価した。

・3 つの oveporexton BID 群（0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群）、1 つの QD 群（7 mg QD 群）又はプラセボ群。

TAK-861-2001 試験では NT1 患者 112 例が無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された。

TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験は、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、12 週間並行群間比較試験であり、以下の 1 つ又は 2 つの oveporexton 経口投与群の有効性及び安全性を評価した。

・TAK-861-3001 試験：2 つの oveporexton BID 群（1 mg BID 群、2 mg BID 群）又はプラセボ群

・TAK-861-3002 試験：1 つの oveporexton BID 群（2 mg BID 群）又はプラセボ群

いかなる場合にも、処方された用量を超えて服用しないよう被験者に指示した。投与許容範囲内に投与できなかった場合は、その時点の投与は行わず、次回の投与予定時点まで投与しないこととした。いかなる場合にも、反復投与及び倍量投与は認めないこととした。

TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験で、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された NT1 患者数はそれぞれ 167 例及び 105 例であった。

投与期間を通じて治験薬投与を継続した被験者は、Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）の完了後、TAK-861-2003 試験（LTE 試験）への参加を選択できることとした。

LTE 試験に直ちに移行した被験者は、先行試験の後観察期来院を実施しなかった。

LTE 試験に参加しなかったいずれかの先行試験の被験者には、治験薬の最終投与から約 7 日及び 28 日後に後観察期来院を完了するように促した。早期中止した被験者については、できる限り早く早期中止来院時の評価を実施し、治験薬の最終投与から約 28 日後の後観察期来院を完了するよう最大限努めることとした。LTE 試験に参加しない被験者は、最初の後観察期来院若しくは早期中止来院（TAK-861-2001 試験）後、又は治験薬の最終投与 7 日後（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）に、併用制限薬（肝機能検査値上昇に関連する薬剤を除く）を再開可能とした。

詳細は、TAK-861-2001 CSR Section 9.1、Section 9.4.1、Section 10、TAK-861-3001 CSR Section 9.1、Section 9.4.1 及び TAK-861-3002 CSR Section 9.1、Section 9.4.1 に記載した。

### （2）試験対象集団

18 歳以上 70 歳以下の成人で、PSG（MSLT 併用の有無を問わない）の結果又は CSF 中 OX 濃度が 110 pg/mL 未満（TAK-861-2001 試験）／110 pg/mL 以下（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）若しくは同一の標準化された測定によって得られる健常群の平均値の 3 分の 1 未満であることにより、ICSD-3（TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）若しくは ICSD-3-TR（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）（American Academy of Sleep Medicine, 2023）に基づき NT1 と診断された者とした。被験者は HLA 遺伝子型 HLA-DQB1*06:02 陽性であるか、前述の CSF 中の OX 欠乏の基準を満たす者とした。各国の規制要件に基づき、日本（TAK-861-2001 試験）又は日本及び米国（TAK-861-3001 試験）では、16 歳及び 17 歳の被験者を組入れ可能とした。

試験対象集団は試験間で類似していた。第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験の対象集団の主な相違点は以下のとおりであった。

- スクリーニング時又は Day -1 に必要な ESS 合計スコア（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験：11 以上、TAK-861-2001 試験：12 超）
  また、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験では、スクリーニング時の ESS 合計スコアが 11 未満であった者がナルコレプシーの症状を治療するために薬剤を服用していた場合、薬剤の投与中止／漸減後、Day -2 の来院までに ESS 合計スコアの評価を再度実施することができることとした。
- PSG/MSLT 結果の許容期間（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験ではスクリーニング前 15 年以内、TAK-861-2001 試験ではスクリーニング前 10 年以内）

第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、被験者は 14 日間（スクリーニング期の Day -16～Day -3）の週平均として算出された、1 週間あたりの部分的及び／又は全身のカタプレキシーエピソード回数を示す WCR が 4 回以上であることとした。IRR は、oveporexton 群のプラセボ群に対するカタプレキシーエピソードの発現率の比と定義した。IRR<1 は、プラセボ群と比較して oveporexton 群の WCR が低いことを示す。

（3）有効性関連の評価項目

NT1 症状に対する oveporexton の効果を評価するため、十分に確立された主要評価項目及び副次評価項目を設定した。

NT1 の主症状である EDS は、MWT 及び ESS 合計スコアを用いて評価した。MWT は、眠気を誘う条件下で一定期間覚醒を維持する能力を評価する、承認申請に用いられる検証済みの重要な客観的尺度である（Sangal et al., 1992）。覚醒の生物学的指標はないため、MWT による睡眠潜時（脳波に基づく）で測定する入眠不能又は入眠遅延傾向により、間接的に測定する。平均睡眠潜時の正常範囲は 20 分以上（基準平均値±1 SD の範囲内）と定義し、ベースラインから 2 分を超える延長がみられた場合に、臨床的に意味のある改善とみなした（Krahn et al. 2021; Maski, et al. 2021）。ESS は十分に確立され、検証された主観的な自己記入式尺度であり、NT1 患者の EDS を測定する試験で重要な評価項目として広く用いられている（Rosenberg et al., 2022）。ESS 合計スコアの正常範囲は 10 以下と定義し、ベースラインから 2 ポイントの減少がみられた場合に、臨床的に意味のある改善とみなした（Johns and Hocking 1997; Maski et al. 2021）。Oveporexton の試験における ESS の実施に際しては、被験者に対し、ESS の 8 つの質問（様々な活動中にどの程度眠り込んでしまいそうか）について、直近の状況を想起期間として回答するように求めた。Solriamfetol、モダフィニル、armodafinil 及びピトリサントなどのいくつかの覚醒促進薬の有効性及び規制当局の承認は、ESS 合計スコアの低下によって裏づけられたものである（Black and Hirshkowitz 2005; Black et al. 2010; Dauvilliers et al., 2013; Harsh et al. 2006; Malhotra et al., 2020; Schweitzer et al. 2019; Szakacs et al., 2017; Thorpy et al., 2019; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group 2000）。

NT1 のもう一つの主症状であるカタプレキシーエピソード（部分的及び全身）の情報は、自己報告式の e-diary を用いて収集した。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。e-diary で収集した情報に基づき、1 日又は 1 週間あたりのカタプレキシーエピソードの発現頻度が 25%以上減少した場合に、臨床的に意味のある改善とみなした（Maski et al.2021）。

第 2 相試験及び第 3 相試験では、NT1 症状の重症度に対する oveporexton の有効性を評価するため、15 項目の自己記入式質問票である NSS-CT による評価を実施した。本質問票は、EDS、カタプレキシー、入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害などの従来の 5 症状を評価するものである（Dauvilliers et al., 2020; Dauvilliers et al., 2017）。

認知機能の客観的評価には、注意力（持続的注意力）を測定する PVT、記憶力（連合記憶）を測定する CPAL、実行機能（ワーキングメモリ及び処理速度）を測定する ONB 及び iDSST-s を含めた。さらに、第 3 相試験では、BC-CCI-E 及び FINI 認知機能ドメインを用いて、被験者の認知機能障害に対する認識を測定した。

PVT は、NT1 患者における注意力の指標として広く使用されており、十分に検証されている（Dinges and Powell 1985; Dorrian et al., 2005; Dworetz et al., 2023）（Performance Outcome Assessment Evidence Dossier: Psychomotor Vigilance Test）。申請者は、2 件の認知デブリーフィング試験でこの評価方法の有用性を確認した。これらの試験では、PVT が実臨床におけ

る NT1 患者の注意困難を捉え、PVT の結果と NT1 患者が注意を要する可能性のある日常生活動作が関連することが示された（Performance Outcome Assessment Evidence Dossier: Psychomotor Vigilance Test）。さらに、PVT で測定した注意力は、NT1 患者の日常生活における実行機能の自己報告結果と関連性があることが示された（Performance Outcome Assessment Evidence Dossier: Psychomotor Vigilance Test）。

FIN/FINI は、ナルコレプシーに特異的な自己報告式尺度であり、ナルコレプシーの機能的影響を評価する。FIN/FINI のスコアは 0～100 で評価され、100 が最も機能が低い状態を示す。この尺度は、FDA との協議の下、臨床専門家、睡眠医学及びナルコレプシー治療の専門家、並びに患者からのフィードバックを伴う、定性的及び定量的評価を含む複数の開発プロセスを通じて開発された。

- 第 2 相試験では、FIN を探索的評価項目とし、3 つのドメイン（社会的活動、日常活動、日常責任）におけるナルコレプシーの機能的影響を評価する 11 項目を設定した。
- 第 3 相試験では、FINI を副次評価項目とし、6 つのドメイン（疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動、日常責任）におけるナルコレプシーの機能的影響を評価する 28 項目を設定した（Patient-Reported Outcome Assessment Evidence Dossier: FINI）。

各 FINI ドメインの基準値は、正常範囲を幅広く考慮するために、平均値そのものではなく「基準平均値+1 SD」と定義した。これは、平均値を閾値とした場合、スコアが平均値をわずかに上回るが 1 SD の範囲内にある者が除外されてしまうためである。ここで用いた基準平均値は、EDS のない基準集団から算出された値である（Crawford et al. 2024）。

FINI 及び PVT の患者内の臨床的に意味のある変化は、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験の投与群を併合したデータを用いて個々に推定した。臨床的に意味のある変化の推定値は、主にアンカーとなる質問票を用いた方法で推定し、累積分布関数及び確率密度関数曲線（アンカーカテゴリー別）並びに分布に基づく推定値によって裏づけられた。第 3 相試験の終了後、患者内の臨床的に意味のある変化をレスポンダーの定義として FINI 及び PVT のレスポンダー解析に使用し、Week 12 で臨床的に意味のある変化が認められた被験者の割合を投与群とプラセボ（対照）群で比較した。これらの解析結果は、FINI 及び PVT の精神測定報告書の一部として PVT 及び FINI の申請資料に含めた（Performance Outcome Assessment Evidence Dossier: Psychomotor Vigilance Test and Patient-Reported Outcome Assessment Evidence Dossier: FINI）。

第 2 相及び／又は第 3 相試験では、副次又は探索的評価項目として、被験者及び介助者の報告による複数の全般印象尺度を用いて NT1 症状を評価した。CGI-S を用いてナルコレプシー症状の重症度に関する臨床医評価を収集し、CGI-C を用いて治療反応性（有効性及び治験薬と関連ありと判断された有害事象）に関する臨床医評価を収集した。CGI-S 及び CGI-C はいずれも、臨床医の診察及び被験者の認知機能、実行機能及び行動能力の全体的な評価に基づく全般印象尺度であり、評価時点の症状又は治験開始時からの症状変化の把握に広く用いられている。また、PGI-S を用いて全般的な NT1 症状に対する oveporexton の全体的な効果に対する被験者の印象度を評価し、さらに、PGI-C を用いて治験終了時における全体的な状態変化に関する被験者の印象度を評価した。なお、第 1 相及び第 2 相試験では PGI-I 及び CGI-I を用いて評価したが、第 3 相試験では PGI-C 及び CGI-C を用いた。これらの尺度は同

等であり、両者の違いは、これらの尺度は悪化と改善の両方を測定することから「改善」よりも「変化」の方がより適切な表現であると考えられ、その点のみ用語が変更されたことによるものである。

追加の QOL 評価として、SF-36 及び、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込みといった側面を評価する健康関連 QOL 評価ツールである EQ-5D-5L を用いた。SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの基準値については、集団平均よりやや低い患者も含めつつ、ベースラインから治療終了時までの改善を検出できるようにするため、いずれも 50（米国の平均スコア）より 0.5 SD 低い 45 を正常範囲の基準値（閾値）として設定した（Maruish 2011）。

すなわち、これらの試験における有効性関連の評価項目では、従来の 5 大症状、認知機能症状を含むすべての NT1 症状、並びに機能的及び QOL に対する影響を評価した。

第 2 相試験及び第 3 相試験の有効性評価項目の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。評価項目のすべての一覧は TAK-861-2001 CSR Section 8.0、TAK-861-3001 CSR Section 8.0 及び TAK-861-3002 CSR Section 8.0 に記載した。

特定の評価項目の結果は 2.7.3.2 で考察した。

表 2.7.3.1-1　第 2 相試験及び第 3 相試験における有効性関連評価項目の概要

| Trial Endpoints | TAK-861-2001 | TAK-861-3001/-3002 | TAK-861-2003 |
|---|---|---|---|
| **Primary** | Change from baseline to Week 8 in:<br>· MWT | Change from baseline to Week 12 in:<br>· MWT (ex-EU/EEA).<br>· ESS (EU/EEA). | - |
| **Secondary** | Change from baseline to Week 8 in:<br>· ESS.<br>Week 8 WCR. | Change from baseline to Week 12 in:<br>· ESS (ex-EU/EEA).<br>· MWT (EU/EEA).<br>· NSS-CT total score.<br>· FINI domain scores (tiredness, cognitive functioning, cataplexy, social activities, everyday activities, everyday responsibilities).<br>· Mean number of lapses on PVT.<br>· SF-36 mental and physical component summary scores.<br><br>Week 12: WCR, PGI-C score. | Change from parent trial baseline in MWT, ESS, and WCR. |

表 2.7.3.1-1　第 2 相試験及び第 3 相試験における有効性関連評価項目の概要（続き）

| Trial Endpoints | TAK-861-2001 | TAK-861-3001/-3002 | TAK-861-2003 |
|---|---|---|---|
| **Additional/ Exploratory** [a] | Change from baseline to Week 8 in:<br>· ESS total score, WCR, and sleep parameters (reported in the e-diary) 1 Week after discontinuation of trial intervention.<br>· PVT, CPAL, ONB, and iDSST-s.<br>· FIN domain scores (social activities, everyday activities, everyday responsibilities).<br>· Frequency of refreshing nocturnal sleeps, sleep paralysis, hypnagogic/hypnopompic hallucinations, and nocturnal awakenings reported in the daily e-diary.<br>· nPSG.<br>· Daily/nighttime activity measured by actigraphy (accelerometry) and HR (photoplethysmography).<br>· NSS-CT.<br>· EQ-5D-5L index score.<br>· SF-36 domain scores.<br><br>Week 8: CGI-I, PGI-I, and TSQM scores. | · CGI-C.<br>· PGI-S.<br>· CGI-S.<br>· PVT, CPAL, ONB, and iDSST-s.<br>· Total sleep time and response to daytime and nocturnal sleep quantity/sleep quality questions (reported in e-diary).<br>· nPSG measures, including nocturnal awakenings, and sleep efficiency.<br>· NSS-CT individual question scores.<br>· KSS.<br>· BC-CCI-E.<br>· TSQM.<br>· EQ-5D-5L.<br>· SF-36 domain scores.<br>· WPAI: SHP (TAK-861-3002 only). | Change from parent trial baseline in:<br>· PVT, CPAL, ONB, and iDSST-s.<br>· FINI [b].<br>· nPSG measures, including nocturnal awakenings, and sleep efficiency.<br>· Daily/nighttime activity metrics measured by actigraphy (accelerometry) and HR (photoplethysmography) (for participants enrolling from phase 2 trials only).<br>· NSS-CT.<br>· EQ-5D-5L.<br>· SF-36 domain and component summary scores.<br><br>Total sleep time and response to daytime and nocturnal sleep quantity/sleep quality questions (reported in e-diary);<br>PGI-C; CGI-C; CGI-S; PGI-S; TSQM; WPAI:SHP (TAK-861-3002 rollovers) scores. |

a. A selection of these additional/exploratory endpoints is discussed in the current module. For other analyses, refer to the individual CSRs.

b. FIN for participants rolling over from phase 2 and FINI for participants rolling over from phase 3.

Source: TAK-861-2001 CSR, Section 8.0; TAK-861-3001 Protocol Amendment 1, Section 3.1; TAK-861-3002 Protocol Amendment 1, Section 3.1., and TAK-861-2003 Protocol Amendment 3, Section 3.1

（4）統計解析

統計解析の詳細は SAP（TAK-861-2001 CSR, Appendix 16.1.9.1、TAK-861-2001 CSR, Appendix 16.1.9.2、TAK-861-2001 CSR, Appendix 16.1.9.3、TAK-861-2001 CSR, Appendix 16.1.9.4、TAK-861-3001 CSR, Appendix 16.1.9.1、TAK-861-3001 CSR, Appendix 16.1.9.2、TAK-861-3001 CSR, Appendix 16.1.9.3、TAK-861-3002 CSR, Appendix 16.1.9.1 及び TAK-861-3002 CSR, Appendix 16.1.9.2）に記載した。

### 2.7.3.1.5.3 第 2/3 相 LTE 試験（TAK-861-2003 試験）

：添付資料番号：5.3.5.2-1（評価）

（1）試験デザイン

TAK-861-2003 試験は実施中の第 2/3 相 LTE 試験であり、先行する第 1 相試験（TAK-861-1001 試験パート G）、第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）又は第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）を完了した NT1 患者を対象に、oveporexton の長期安全性及び忍容性を評価するよう計画されている。本申請では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の臨床データベースに基づき、本試験の有効性の中間解析結果を示した。

Oveporexton を用いて実施されたプラセボ対照試験の被験者で、先行試験と本 LTE 試験のスクリーニング期までの間の投与中断期間が 3 ヵ月以内の被験者（ただし TAK-861-1001 パート G の被験者は投与中断期間によらず登録可能）を適格とした。

NT2 患者を対象とした第 2 相試験（TAK-861-2002 試験）の被験者は、LTE 試験に移行可能であったが、TAK-861-2002 試験の結果からこの集団におけるベネフィットが示されなかったため、TAK-861-2002 試験から移行した被験者は試験中止となった。

本試験ではすべての被験者に oveporexton を投与する。被験者は、先行試験で割り当てられた同じ oveporexton 用量を継続する〔当該用量が LTE 試験の評価用量（oveporexton 1 mg BID 群又は 2 mg BID 群）でない場合を除く〕。プラセボ対照先行試験でプラセボ群に無作為化された被験者、又は LTE 試験で評価用量でない oveporexton 用量を投与された被験者は、LTE 試験の評価用量のいずれかに無作為化した。治験担当医師は、Week 8 又は Week 12 の時点で交付する oveporexton を増量又は減量することができ、この 2 時点以外での用量調整の可否は、個々の状況に応じて決定された。また、一部の用量群の投与中止により治験実施計画書改訂による用量変更が行われ、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。

詳細は TAK-861-2003 Protocol Amendment 3 Section 4.1 に記載した。

（2）試験対象集団

Oveporexton のプラセボ対照試験を完了した NT1 患者とした。

（3）有効性関連の評価項目

TAK-861-2003 試験の評価項目の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

評価項目のすべての一覧は、TAK-861-2003 Protocol Amendment 3 Section 3.1 に記載した。

特定の評価項目の結果は 2.7.3.2 で考察した。

（4）統計解析

統計解析の詳細は SAP（TAK-861-2003 interim CSR, Appendix 16.1.9.1、TAK-861-2003 interim CSR, Appendix 16.1.9.2、TAK-861-2003 interim CSR, Appendix 16.1.9.3 及び TAK-861-2003 interim CSR, Appendix 16.1.9.4）に記載した。

## 2.7.3.1.6 統計学的考察及び併合戦略

### 2.7.3.1.6.1 併合解析の概要

表 2.7.3.1-2 に詳述したとおり、臨床データを併合する。

- Phase 1 NT1 Pool の有効性の結果より、Day 1 の MWT、Week 1 の ESS 及び Week 2 の WCR に基づいた早期治療効果について評価可能である。
- Pivotal Trial Pool の有効性の結果より、より多くの被験者数で、人口統計学的特性及び内因性又は外因性要因に基づく部分集団における有効性について評価可能である。

表 2.7.3.1-2　併合試験の概要

| Pools | Description | Trials | Treatment Groups |
|---|---|---|---|
| Phase 1 NT1 Pool | Double-blind placebo-controlled cohorts | TAK-861-1001 Part D<br>TAK-861-1001 Part G | Placebo<br>Oveporexton 0.5 mg QD<br>Oveporexton 4 mg QD<br>Oveporexton 4 mg BID<br>Oveporexton Overall |
| Pivotal Trial Pool | Double-blind placebo-controlled studies | TAK-861-3001<br>TAK-861-3002 | Placebo<br>Oveporexton 1 mg BID<br>Oveporexton 2 mg BID<br>Oveporexton Overall |

### 2.7.3.1.6.2 併合解析対象集団

併合解析結果の要約には最大の解析対象集団を用いた。最大の解析対象集団は無作為化されたすべての被験者で構成した。

### 2.7.3.1.6.3 統計解析方法

（1）Phase 1 NT1 Pooled Analysis

MWT による睡眠潜時、ESS 及び WCR の要約統計量及びモデルに基づく結果を示した。

- 多重性の調整は行わなかった。
- すべて名目上の p 値を用いた。
- 収集されたすべてのデータを使用した。
- 欠測値の補完は行わなかった。

4 回の MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアは、対応する評価項目のベースラインからの変化量を応答変数とする MMRM を用いて解析した。MMRM では、コホート、評価時点（カテゴリカル変数）、投与群、投与群と評価時点の交互作用及び対応する評価項目のベースライン値（連続値の共変量）を固定効果とした。各評価時点及び各投与群の最小二乗平均値、SE 及び 95% CI を出力した。すべての oveporexton 群とプラセボ群との群間差、対応する最小二乗平均値、SE、95% CI 及び両側 p 値を出力した。

カタプレキシーエピソードの発現回数は、所定の 2 週間以内のカタプレキシーエピソードの発現回数を応答変数とする対数リンク関数を用いた負の二項分布に基づく一般化推定方程式により解析した。このモデルでは、WCR を推定するために、「所定の 2 週間の e-diary の欠測がない日数/7」の対数をオフセットとした。このモデルでは、コホート（TAK-861-1001 試験パート D 及び G）、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用及びベースラインの WCR を固定効果とした。このモデルより、すべての oveporexton 群について、1 週間あたりのカタプレキシーエピソードの推定発現率及びその 95% CI を、1 週間あたりのカタプレキシーエピソードの IRR（各 oveporexton 群／プラセボ群）並びに対応する 95% CI 及び両側 p 値と併せて出力した。

### （2）Pivotal Trial Pooled Analysis

Pivotal Trial Pooled Analysis の有効性評価項目（17 項目）を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3　Pivotal Trial Pooled Analysis に含めた有効性評価項目の概要

| Endpoint | Description |
|---|---|
| Primary | Globally except in EU and EEA: Change from baseline to Week 12 in mean sleep latency from the 4 MWT wake trials.<br>For the EU and EEA Only: Change from baseline to Week 12 in ESS total score. |
| Secondary | Globally except in EU and EEA: Change from baseline to Week 12 in ESS total score.<br>For the EU and EEA Only: Change from baseline to Week 12 in mean sleep latency from the 4 MWT wake trials.<br>Week 12 WCR.<br>Change from baseline to Week 12 in mean number of lapses on the PVT.<br>Week 12 PGI-C score (proportion reporting much or very much improved overall NT1 symptoms).<br>Change from baseline to Week 12 in NSS-CT total score.<br>Change from baseline to Week 12 in FINI domain scores: Tiredness, Cognitive Functioning, Cataplexy, Social Activities, Everyday Activities, and Everyday Responsibilities.<br>Change from baseline to Week 12 in SF-36 mental and physical component summary scores. |
| Exploratory | Change from baseline to Week 12 in CPAL number of errors.<br>Change from baseline to Week 12 in ONB speed of performance.<br>Change from baseline to Week 12 in iDSST-s number of correct responses. |

評価項目の導出については、各試験の SAP に記載した。Pivotal Trial Pooled Analysis について、各評価項目の要約統計量及びモデルに基づく結果を示した。

・多重性の調整は行わなかった。
・すべて名目上の p 値を用いた。
・中間事象発現前のデータのみを使用した。
・欠測値の補完は行わなかった。

併合データの解析では、試験を固定効果としてモデルに含めることによりメタアナリシスアプローチを実施し、試験内の被験者のクラスタリングを考慮した。

MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア、NSS-CT 合計スコア、6 つの FINI ドメイン、SF-36 の精神的側面及び身体的側面の各コンポーネントのサマリースコア、ONB における反応時間、iDSST-s における正答数は、対応する評価項目のベースラインからの変化量を応答変数とする MMRM に基づき解析した。MMRM では、試験、評価時点（カテゴリカ

ル変数）、投与群、投与群と評価時点の交互作用、対応する評価項目のベースライン値（連続値の共変量）及び EDC に基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とした。各評価時点及び各投与群の最小二乗平均値、SE 及び 95% CI を出力した。すべての oveporexton 群とプラセボ群との群間差、対応する最小二乗平均値、SE、95% CI 及び両側 p 値を出力した。

ベースライン時及び無作為化後の日中に 2 回実施した PVT の平均反応遅延回数及び CPAL での過誤数を、平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づき解析した。このモデルでは、無作為化によりベースライン時の投与群間の平均値が同程度であると仮定し、試験、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び EDC に基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とした。すべての oveporexton 群について、平方根変換前の尺度で推定したすべての oveporexton 群とプラセボ群との群間差を、対応する SE、95% CI 及び両側 p 値と併せて出力した。

カタプレキシーエピソードの発現回数は、所定の 2 週間以内のカタプレキシーエピソードの発現回数を応答変数とする対数リンク関数を用いた負の二項分布に基づく一般化推定方程式により解析した。このモデルでは、WCR を推定するために、「所定の 2 週間の e-diary の欠測がない日数/7」の対数をオフセットとした。このモデルでは、試験、評価時点、投与群、及び投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの WCR 及び EDC に基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を説明変数とした。このモデルより、すべての oveporexton 群について、1 週間あたりのカタプレキシーエピソードの推定発現率及びその 95% CI を、1 週間あたりのカタプレキシーエピソードの oveporexton 群のプラセボ群に対する IRR 並びに対応する 95% CI 及び両側 p 値と併せて出力した。

さらに、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及び各評価時点のベースラインからの変化量について、投与群別及び oveporexton 群全体の要約統計量を示した。上述の一般化推定方程式モデルで応答変数を所定の 2 週間のカタプレキシーエピソードの未発現日数としたモデルに基づき、各投与群の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及び対応する 95% CI も推定した。また、1 週間あたりのカタプレキシーエピソードの未発現日数の比（oveporexton 群／プラセボ群）も、対応する 95% CI 及び両側 p 値と併せて出力した。

PGI-C レスポンダー（「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告）は、レスポンダー指標（レスポンダーは 1、ノンレスポンダーは 0）を応答変数とする二項分布及びロジットリンク関数を用いた一般化推定方程式により解析した。このモデルでは、試験、評価時点、投与群及び投与群と評価時点の交互作用、ベースライン PGI-S（連続変数）及び EDC に基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を説明変数とした。各投与群における全般的 NT1 症状が「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告する推定割合（確率）及び対応する 95% CI を算出した。各評価時点のプラセボ群に対する各 oveporexton 群のオッズ比を対応する 95% CI 及び両側 p 値と併せて出力した。

Pivotal Trial Pool について、17 の評価項目を表 2.7.3.1-4 に示した部分集団ごとに要約した。

表 2.7.3.1-4　Pivotal Trial Pool の解析に含めた部分集団の概要

| Subgroup | Description |
|---|---|
| Age (years) | · 16-17 (US and Japan Only).<br>· ≥65. |
| Sex | · Male.<br>· Female. |
| Race | · White.<br>· Black or African American.<br>· Asian. |
| Geographic Region | · North America.<br>· Europe.<br>· Asia Pacific. |
| Prior use of narcolepsy medications | · Prior use of narcolepsy medications requiring washout: Yes/No<br>· Treatment-naïve: Yes/No |

統計解析は各投与群の被験者数が 5 例以上の場合にのみ実施した。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性を評価した試験について、主なデザイン特性を含む概要を表 2.7.3.8-1 に示した。

#### 2.7.3.2.1 第 1 相試験

##### 2.7.3.2.1.1 TAK-861-1001 試験

Oveporexton 投与により、投与開始後の初回評価時点（MWT：Day 1、ESS：Week 1）に臨床的に意味のある改善が認められ、早期の効果発現が示された。

本試験のパート D は米国及び日本の 20 施設（それぞれ 12 施設及び 8 施設）で実施し、パート G は中国の 4 施設で実施した。

本項に示すデータは TAK-861-1001 CSR 及び TAK-861-1001 Part G CSR Addendum からの要約であり、有効性の結果は MWT、ESS 及び WCR に関する評価項目の主解析に限定した（2.7.3.1.5.1（3））。感度分析及び補足的解析の結果は、TAK-861-1001 CSR Section 11.4.2 及び TAK-861-1001 Part G CSR Addendum Section 2.5.4.2 に記載した。

パート D では異なる 3 つの用法及び用量で oveporexton（0.5 mg QD、4 mg QD 及び 4 mg BID）及びプラセボを投与し、パート G では 1 つの用法及び用量で oveporexton（4 mg BID）及びプラセボを投与した。

**（1）被験者の内訳**

全体として、パート D 及び G でそれぞれ 18 例及び 13 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。（TAK-861-1001 CSR, Section 10.1; TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Section 2.4.1）。パート D では oveporexton 群（全用量群）の 13 例中 10 例（76.9%）及びプラセボ群の 5 例全例（100%）が治験薬投与を完了した（TAK-861-1001 CSR, Table 10.c）。パート G では oveporexton 4 mg BID 群の 9 例中 8 例（88.9%）及びプラセボ群の 4 例中 3 例（75.0%）が治験薬投与を完了した（TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Section 2.4.1）。

### （2）人口統計学的特性及びベースライン特性

各試験パート内で、人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性は投与群間で類似していた。被験者の年齢の中央値（範囲）は 33.0 歳〔パート D ：18～64 歳（TAK-861-1001 CSR, Table 11.c）、パート G：19～59 歳（TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Table 2.d）〕であった。

詳細は、TAK-861-1001 CSR Section 11.2（パート D）及び TAK-861-1001 Part G CSR Addendum Section 2.5.2（パート G）に記載した。

### （3）治験薬への曝露及び遵守状況

パート D の予定投与期間は 28 日間であった。投与期間の平均値は、0.5 mg QD 群で 28.2 日、4 mg QD 群で 19.0 日、4 mg BID 群で 23.6 日、プラセボ群で 28.0 日であった（TAK-861-1001 CSR, Section 12.1）。

パート G の予定投与期間は 28 日間であった。投与期間の平均値は、4 mg BID 群で 27.2 日、プラセボ群で 25.0 日であった（TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Section 2.6.1）。

### （4）有効性の主要評価項目

TAK-861-1001 試験は安全性を主要評価項目とした。有効性の結果は探索的評価項目とし、パート D 及び G で NT1 患者について評価した。MWT、ESS 及び WCR に関する評価項目の結果を以下に要約した。さらなる詳細、並びに感度分析及び補足的解析の結果は、TAK-861-1001 CSR Section 11.4.2 及び TAK-861-1001 Part G CSR Addendum Section 2.5.4.2 に記載した。

### （5）有効性の探索的評価項目

有効性は探索的評価項目であり、パート D 及び G で NT1 患者を対象に評価した。MWT、ESS 及び WCR に関連する評価項目の結果を以下に要約した。さらなる詳細、感度分析及び補足的解析の結果は TAK-861-1001 CSR Section 11.4.2 及び TAK-861-1001 Part G CSR Addendum Section 2.5.4.2 に、曝露－反応解析の結果は 2.7.2.3.5.3（1）に記載した。

#### 1）MWT による平均睡眠潜時（パート D 及び G）

パート D では、すべての oveporexton 群で Day 1 に臨床的に意味のある MWT による平均睡眠潜時の改善が認められた。Oveporexton 4 mg QD 群及び 4 mg BID 群では、Day 28 においても臨床的に意味のある MWT による平均睡眠潜時の改善が認められた。MWT による平均睡眠潜時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（95% CI）は、oveporexton 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群で、それぞれ 4.66（-2.79, 12.11）分（名目 P=0.1986）、12.71（3.47, 21.96）分（名目 p=0.0105）及び 20.55（12.66, 28.44）分（名目 p<0.0001）であった（表 2.7.3.2-1）。

パート G では、oveporexton 4 mg BID 群で Day 1 に臨床的に意味のある MWT による平均睡眠潜時の改善が認められ、Day 28 においても臨床的に意味のある MWT による平均睡眠潜時の改善が認められた。Oveporexton 4 mg BID 群の MWT による平均睡眠潜時のベースラ

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（95% CI）は 34.83（26.28, 43.38）分であった（名目 p=0.0001）（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1　線形混合効果モデルに基づく MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（パート D 及びパート G）（TAK-861-1001 試験）

| Visit | LS Mean Difference | | |
|---|---|---|---|
| Treatment Group, n | Estimate (SE) | 95% CI | P-value |
| Day 1 | | | |
| OVE 0.5 mg QD (D2), 5 | 16.86 (8.042) | (-0.40, 34.12) | 0.0548 |
| OVE 4 mg QD (D1), 3 | 36.84 (9.318) | (16.86, 56.83) | 0.0014 |
| OVE 4 mg BID (D3), 5 | 25.08 (8.094) | (7.73, 42.44) | 0.0078 |
| OVE 4 mg BID (G1), 8 | 38.23 (0.402) | (37.32, 39.14) | <0.0001 |
| Day 28 | | | |
| OVE 0.5 mg QD (D2), 5 | 4.66 (3.436) | (-2.79, 12.11) | 0.1986 |
| OVE 4 mg QD (D1), 2 | 12.71 (4.316) | (3.47, 21.96) | 0.0105 |
| OVE 4 mg BID (D3), 3 | 20.55 (3.673) | (12.66, 28.44) | <0.0001 |
| OVE 4 mg BID (G1), 8 | 34.83 (3.327) | (26.28, 43.38) | 0.0001 |

Source: TAK-861-1001 CSR, Table 11.hh and TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Table 2.i.
Average sleep latency was defined as the mean of the 4 MWTs at 2, 4, 6, and 8 hours at each day. For part G, if more than 2 results were missing, the average sleep latency was assigned to missing.
The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with change from baseline as dependent variable, and dosing group, visit (Days 1, 4, and 28), and dosing group-by-visits interaction as independent variables, baseline as covariate, and participants as a random effect. The unstructured covariance structure was used for the repeated statement.

### 2）ESS（パート D 及び G）

パート D では、すべての oveporexton 群で Week 1 に臨床的に意味のある ESS 合計スコアの改善が認められた。Oveporexton 4 mg QD 群及び 4 mg BID 群では、Day 28 においても臨床的に意味のある ESS 合計スコアの改善が認められた。ESS 合計スコア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（95% CI）は、oveporexton 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群でそれぞれ-2.25（-8.52, 4.01）（名目 p=0.4475）、-12.87（-21.14, -4.60）（名目 p=0.0054）及び-9.55（-16.23, -2.87）（名目 p=0.0087）であった（表 2.7.3.2-2）。

パート G では、oveporexton 4 mg BID 群で Week 1 に臨床的に意味のある ESS 合計スコアの改善が認められ、Day 28 においても臨床的に意味のある ESS 合計スコアの改善が認められた。Oveporexton 4 mg BID 群の ESS 合計スコア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（95% CI）は、-17.46（-21.27, -13.65）（名目 p<0.0001）であった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（パート D 及びパート G）（TAK-861-1001 試験）

| Visit | LS Mean Difference | | |
|---|---|---|---|
| Treatment Group, n | Estimate (SE) | 95% CI | P-value |
| Week 1 | | | |
| OVE 0.5 mg QD (D2), 5 | -7.25 (2.724) | (-13.19, -1.32) | 0.0207 |
| OVE 4 mg QD (D1), 2 | -13.77 (3.593) | (-21.60, -5.94) | 0.0024 |
| OVE 4 mg BID (D3), 5 | -5.91 (2.719) | (-11.84, 0.01) | 0.0504 |
| OVE 4 mg BID (G1), 9 | -14.27 (2.007) | (-18.74, -9.80) | <0.0001 |
| Day 28 | | | |
| OVE 0.5 mg QD (D2), 5 | -2.25 (2.869) | (-8.52, 4.01) | 0.4475 |
| OVE 4 mg QD (D1), 2 | -12.87 (3.785) | (-21.14, -4.60) | 0.0054 |
| OVE 4 mg BID (D3), 3 | -9.55 (3.090) | (-16.23, -2.87) | 0.0087 |
| OVE 4 mg BID (G1), 8 | -17.46 (1.653) | (-21.27, -13.65) | <0.0001 |

Source: TAK-861-1001 CSR, Table 11.ii and TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Table 2.j.
In Part D, the analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with change from baseline as dependent variable, and dosing group, visits, and dosing group-by-visits interaction as independent variables, baseline average sleep latency as covariate, and participants as a random effect. The unstructured covariance structure was used for the repeated statement.
In Part G, the analysis used an analysis of covariance model for each visit with change from baseline as dependent variable, and treatment group as independent variables, baseline scores as covariate. The unstructured covariance structure was used for the repeated statement.

### 3）WCR（パート D 及び G）

パート D では、ベースライン時の WCR の中央値は oveporexton 0.5 mg QD 群で 25.00、4 mg QD 群で 32.00、4 mg BID 群で 13.50 であったのに対し、プラセボ群では 23.69 であった（表 2.7.3.2-3）。Day 28 のベースラインからの変化率の中央値は、oveporexton 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群でそれぞれ-59.09%、-91.80%及び-78.93%であったのに対し、プラセボ群では-18.97%であった。

パート G では、ベースライン時の WCR の中央値は oveporexton 4 mg BID 群で 14.00、プラセボ群で 12.00 であった（表 2.7.3.2-4）。Day 28 におけるベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群が-56.56%であったのに対し、oveporexton 4 mg BID 群では-100%であった。

表 2.7.3.2-3　WCR の実測値及びベースラインからの変化量並びに変化率（パート D）（TAK-861-1001 試験）

| Visit / Statistic | Placebo (D) (N = 5) Actual Value | Placebo (D) (N = 5) Change From Baseline | Placebo (D) (N = 5) % Change From Baseline | OVE 0.5 mg QD (D2) (N = 5) Actual Value | OVE 0.5 mg QD (D2) (N = 5) Change From Baseline | OVE 0.5 mg QD (D2) (N = 5) % Change From Baseline | OVE 4 mg QD (D1) (N = 3) Actual Value | OVE 4 mg QD (D1) (N = 3) Change From Baseline | OVE 4 mg QD (D1) (N = 3) % Change From Baseline | OVE 4 mg BID (D3) (N = 5) Actual Value | OVE 4 mg BID (D3) (N = 5) Change From Baseline | OVE 4 mg BID (D3) (N = 5) % Change From Baseline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline [a] | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | | | 5 | | | 3 | | | 3 | | |
| Mean | 20.44 | | | 26.18 | | | 29.21 | | | 18.15 | | |
| (SD) | (10.575) | | | (19.546) | | | (6.637) | | | (14.587) | | |
| Median | 23.69 | | | 25.00 | | | 32.00 | | | 13.50 | | |
| Min, Max | 8.6, 29.0 | | | 3.8, 55.0 | | | 21.6, 34.0 | | | 6.5, 34.5 | | |
| Day 28 | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Mean | 19.67 | -0.77 | -21.81 | 16.50 | -14.83 | -29.41 | 2.65 | -30.35 | -91.80 | 3.50 | -20.50 | -78.93 |
| (SD) | (17.567) | (10.540) | (71.005) | (8.322) | (19.444) | (62.918) | (2.339) | (3.753) | (7.439) | (1.904) | (16.753) | (20.968) |
| Median | 23.50 | -5.50 | -18.97 | 20.00 | -18.00 | -59.09 | 2.65 | -30.35 | -91.80 | 3.50 | -20.50 | -78.93 |
| Min, Max | 0.5, 35.0 | -8.1, 11.3 | -94.2, 47.7 | 7.0, 22.5 | -32.5, 6.0 | -72.0, 42.9 | 1.0, 4.3 | -33.0, -27.7 | -97.1, -86.5 | 2.2, 4.8 | -32.3, -8.7 | -93.8, -64.1 |

Source: TAK-861-1001 CSR, Table 11.jj.

For change from baseline column, n is the number of participants with a nonmissing result at baseline and at the visit.

At least 11 of 14 nonmissing diary days in the cataplexy/evening diary were required at each time point to calculate the WCR.

a. Baseline is defined as the average number of cataplexy obtained at screening period before the first dose.

表 2.7.3.2-4　WCR の実測値及びベースラインからの変化量並びに変化率（パート G）（TAK-861-1001 試験）

| | Placebo (G) (N = 4) | | | OVE 4 mg BID (G1) (N = 9) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Visit** / **Statistic** | **Actual Value** | **Change From Baseline** | **% Change From Baseline** | **Actual Value** | **Change From Baseline** | **% Change From Baseline** |
| Baseline [a] | | | | | | |
| N | 4 | | | 9 | | |
| Mean (SD) | 12.602 (2.3509) | | | 14.680 (7.9202) | | |
| Median | 12.000 | | | 14.000 | | |
| Min, Max | 10.50, 15.91 | | | 6.50, 29.00 | | |
| Day 28 | | | | | | |
| N | 4 | 4 | 4 | 9 | 9 | 9 |
| Mean (SD) | 4.854 (3.8959) | -7.748 (2.5021) | -63.611 (25.5703) | 0.944 (1.6094) | -13.736 (8.6165) | -89.602 (19.9205) |
| Median | 5.042 | -6.538 | -56.556 | 0.000 | -14.000 | -100.000 |
| Min, Max | 0.00, 9.33 | -11.50, -6.42 | -100.00, -41.33 | 0.00, 4.00 | -28.50, -3.58 | -100.00, -47.25 |

Source: TAK-861-1001 Part G CSR Addendum, Table 2.k.

n = number of participants with a non-missing result at that visit; for CHG and PCHG column n was the number of participants with non-missing result at baseline and at the visit.

a. Baseline was defined as the average number of cataplexy obtained at screening period prior to the first dose.

### 2.7.3.2.2 第 2 相試験及び第 3 相試験

#### 2.7.3.2.2.1 TAK-861-2001 試験

本試験は、米国（10 施設）、スペイン（6 施設）、日本（4 施設）、ドイツ（3 施設）、イタリア及びスイス（各 2 施設）、オーストラリア、フィンランド、フランス、ノルウェー、スウェーデン及びオランダ（各 1 施設）の 12 ヵ国の 33 施設で実施した（TAK-861-2001 CSR, Section 6.1）。

本項に示すデータは TAK-861-2001 CSR 及び TAK-861-2001 CSR Addendum から要約したものであり、有効性の結果は特定の評価項目の主解析に限定した。感度分析及び補足的解析の結果は TAK-861-2001 CSR 及び TAK-861-2001 CSR Addendum に記載した。

**（1）被験者の内訳**

全体として、112 例（プラセボ群 22 例、oveporexton 0.5 mg BID 群 23 例、2 mg BID 群 21 例、2 mg/5 mg 群 23 例、7 mg QD 群 23 例）が無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された。3 例を除く全例が試験を完了した。これらの 3 例は治験実施計画書からの逸脱により試験を中止した（TAK-861-2001 CSR, Section 10.1）。

本試験を完了した 109 例のうち、104 例（95.4%）が LTE 試験に移行した（TAK-861-2001 CSR, Section 10.1）。

**（2）人口統計学的特性及びベースライン特性**

人口統計学的特性は投与群間で類似していた。被験者の人種はほとんどが白人（85.7%）であり、性別は約半数が女性（51.8%）であった。

被験者の年齢の中央値は 34.0 歳（範囲：18～59 歳）であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.2.1）。

NT1 診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の中央値を含む原疾患のベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。ベースライン時の平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR は投与群間で偏りはなかった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.2.2）。

**（3）治験薬への曝露及び遵守状況**

合計 90 例が oveporexton の投与を受け、22 例がプラセボの投与を受けた。投与期間の中央値は、すべての投与群で 56.0 日であった（TAK-861-2001 CSR, Section 12.1）。

治験薬の交付数及び返却数により評価したところ、ほとんどの被験者が治験薬の投与を遵守していた（oveporexton 群全体の 83.3%及びプラセボ群の 86.4%が 70%～100%遵守）。服薬遵守率の中央値は、oveporexton 2 mg BID 群では 100%、プラセボ群では 98.8%であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.3）。

さらに、すべての臨床アウトカム評価について遵守率は 90%を上回った（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.3.1）。部分的及び全身のカタプレキシーエピソードは、試験期間を通じて e-diary で収集した。カタプレキシーe-diary の遵守率は全体的に概ね高く、oveporexton 群の 90.8%及びプラセボ群の 90%が Week 8 まで 2 週間あたり 7 日以上の記入を遵守した（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.2.2）。

## （4） 有効性の結果

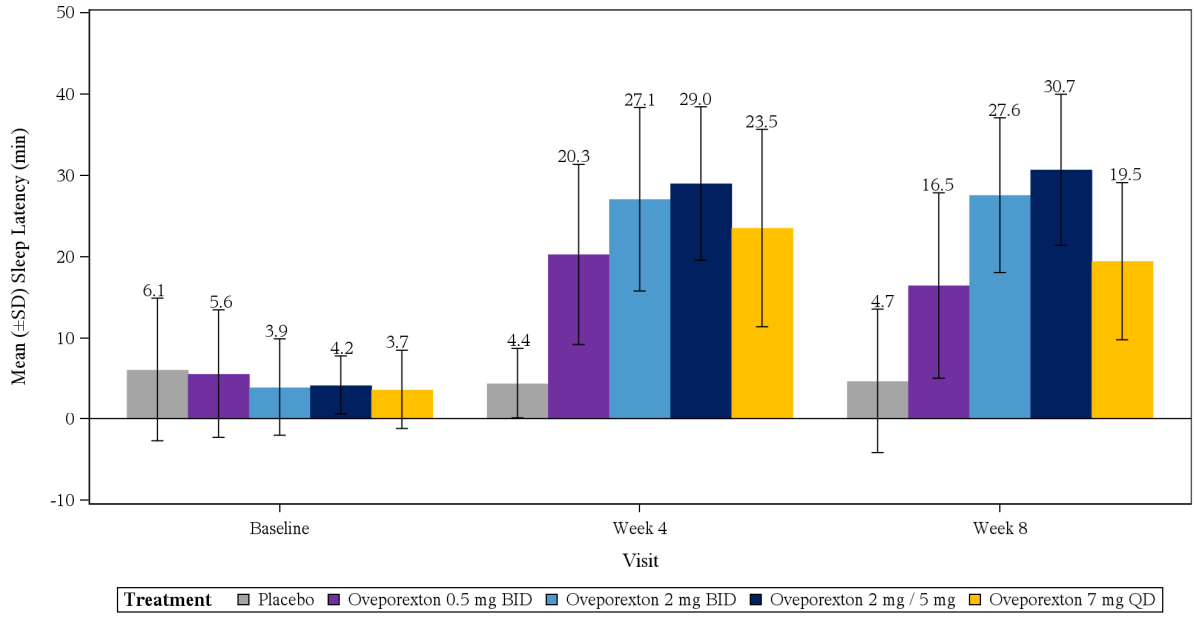
### 1） 有効性の主要評価項目（検証的解析結果）

主要評価項目の p 値は主要評価項目及び副次評価項目（ESS 及び WCR）と用量群に対する検定の多重性の調整済みである。補足のため、この多重性を調整した検定結果に「検証的な解析項目」と付記する。

#### ① MWT による平均睡眠潜時

Week 8 において、すべての oveporexton 群で、MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（いずれも p≤0.001）かつ臨床的に意味のある延長が認められた。

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の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ 13.65（7.74, 19.57）分、24.67（18.87, 30.46）分、26.58（20.81, 32.35）分及び 16.13（10.49, 21.76）分であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.1）。MWT による平均睡眠潜時の改善は Week 4（投与開始後の初回評価時点）に認められ、Week 8 まで持続した（図 2.7.3.2-1）。




Source: TAK-861 Additional Baseline Tables and Phase 2 Figures, Figure 15.2.1.10

図 2.7.3.2-1　MWT による平均睡眠潜時の推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験）

ベースライン時に MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者の割合は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群、7 mg QD 群及びプラセボ群でそれぞれ 13.0%、4.8%、0%、0%及び 13.6%であった。Week 8 において MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者の割合は、プラセボ群では 4.8%であったのに対し、

oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ 36.8%、81.0%、81.0%及び 60.9%であった（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.1.2.1）。

### 2）有効性の副次評価項目（検証的解析結果）

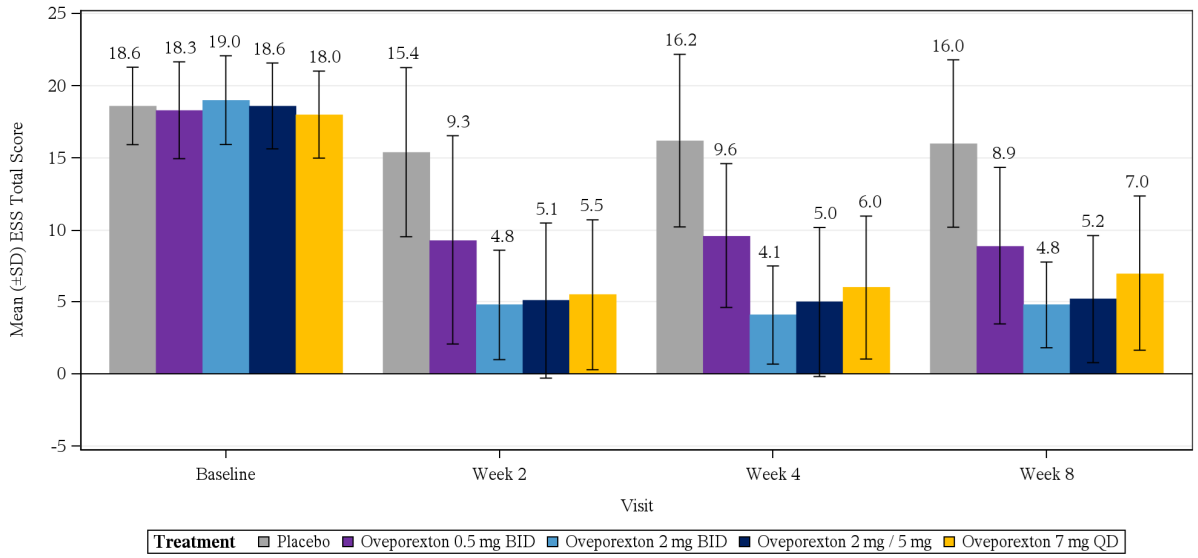
副次評価項目（ESS 及び WCR）の p 値は主要評価項目及び副次評価項目（ESS 及び WCR）と用量群に対する多重性の調整済みである。補足のため、この多重性を調整した検定結果に「検証的な解析項目」と付記する。

#### ① ESS

Week 8 において、すべての oveporexton 群で、ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（0.5 mg BID 群：p=0.004、その他のすべての oveporexton 群：p<0.001）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

ESS 合計スコアの Week 8 における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（95% CI）は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ-6.42（-9.53, -3.32）、-11.30（-14.44, -8.16）、-10.31（-13.35, -7.27）及び-8.79（-11.84, -5.75）であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.2.1）。

ESS 合計スコアの改善は、すべての oveporexton 群で Week 2（投与開始後の初回評価時点）に認められ、Week 8 まで持続した（図 2.7.3.2-2）




Source: TAK-861 Additional Baseline Tables and Phase 2 Figures, Figure 15.2.2.9

**図 2.7.3.2-2　ESS 合計スコアの推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験）**

ベースライン時に ESS 合計スコアが 10 以下であった被験者はいなかった。Week 8 において、ESS 合計スコアが 10 以下であった被験者の割合は、プラセボ群では 19.0%であったの

に対し、oveporexton 0.5 mg BID 群では 66.7%、2 mg BID 群では 95.2%、2 mg/5 mg 群では 81.8%、7 mg QD 群では 73.9%であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.2.1）。

② WCR

Week 8 において、oveporexton 2 mg BID 群及び 2 mg/5 mg 群で、WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）（検証的な解析項目）に統計学的に有意（調整 $p<0.05$）かつ臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.7.3.2-3）。

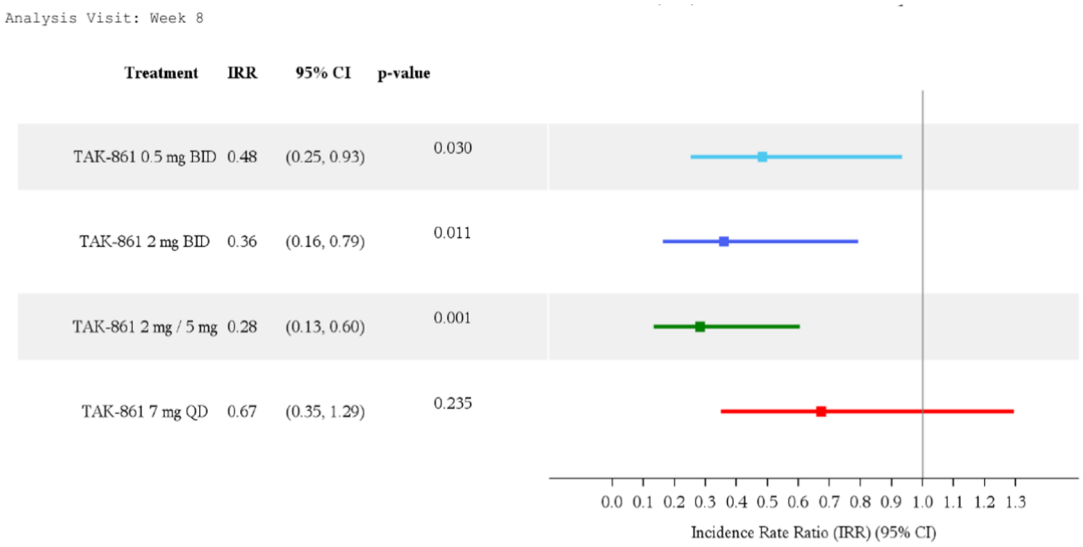
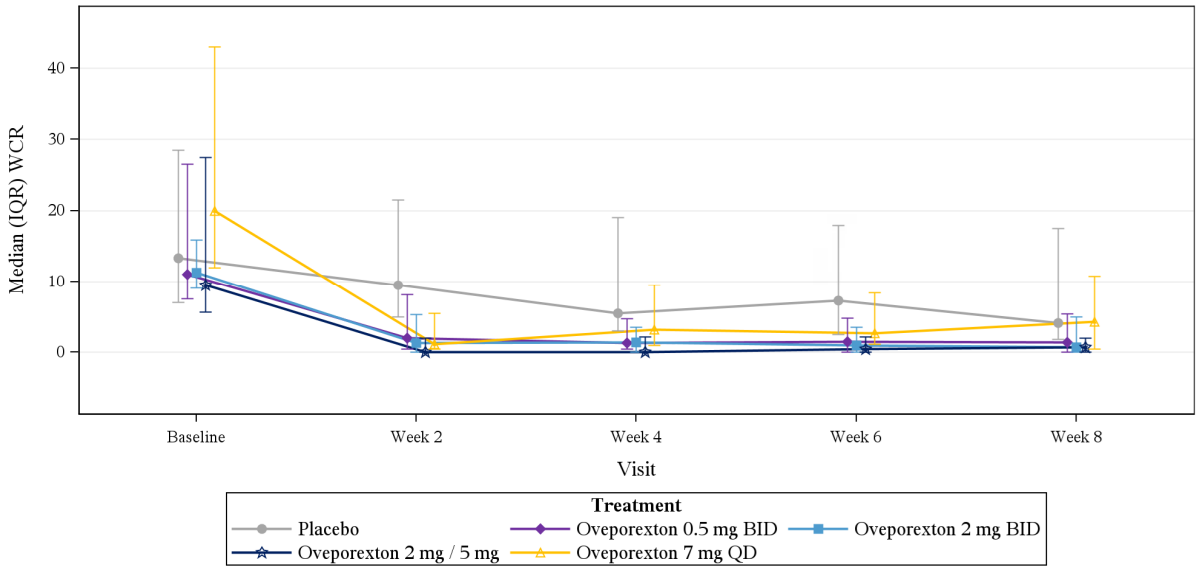



Figure shows nominal p-values, not adjusted p-values. Only the oveporexton 2 mg BID and 2 mg/5 mg groups achieved statistical significance with adjusted p-values < 0.05 (TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.2.2).
Source: TAK-861-2001 CSR, Figure 15.3.1.

**図 2.7.3.2-3　Week 8 における WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）のフォレストプロット（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験）**

ベースライン時の WCR の中央値は、プラセボ群では 13.3 であったのに対し、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ 11.0、11.3、9.5 及び 20.0 であった（図 2.7.3.2-4）（TAK-861-2001 CSR, Section 11.2.2）。Week 8 における WCR のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群では-51.1%であったのに対して、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群ではそれぞれ-84.0%、-94.2%、-95.7%及び-81.0%であった（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.14.2）。WCR の改善は初回評価時点である 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〕に認められ、投与期間を通じて持続した（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.14.2）。




Source: TAK-861 Additional Baseline Tables and Phase 2 Figures, Figure 15.2.3.11

図 2.7.3.2-4　WCR の中央値の推移（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験）

Week 8 において、すべての oveporexton 群で、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プラセボ群と比較して増加した。ベースライン時の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の中央値は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ 1 週間あたり 0.5 日／週、0.5 日／週、1.5 日／週及び 0.5 日／週であり、プラセボ群では 0.8 日／週であった。Oveporexton 群では Week 8 において、1 週間あたりの未発現日数の中央値はそれぞれ 5.6 日／週、6.4 日／週、6.4 日／週及び 4.5 日／週に増加したのに対し、プラセボ群では 3.5 日／週であった（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.14.6）

### 3）有効性の探索的評価項目

第 2 相試験で探索的評価項目とされ、その後第 3 相試験で副次評価項目とされた評価項目について以下に記載した。

探索的評価項目は名目上の p 値を用いた。

#### ① PGI-I

ベースライン時においては、ほとんどの被験者が NT1 症状の全般的重症度を「中等度」又は「重度」と評価した（PGI-S）（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.2.1）。

Week 8 の PGI-I による評価において、全般的 NT1 症状が「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者の割合は、プラセボ群（14.3%）と比較して oveporexton（0.5 mg BID 群：85.7%、2 mg BID 群：85.7%、2 mg/5 mg 群：86.4%、7 mg QD 群：73.9%）で高かった。Firth 回帰モデルに基づく解析において、すべての oveporexton 群で $p \leq 0.001$ であった（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.4.2.1）。

② NSS-CT

NSS-CT 合計スコアの改善を指標とした評価において、すべての oveporexton 群で、全般的 NT1 症状（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臨床的に重要な改善が認められた（いずれも p<0.001）（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.2.2）。

ベースライン時に「重度」又は「非常に重度」の重症度カテゴリーに分類された被験者の割合は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ 60.9%、47.6%、47.8%及び 65.2%、プラセボ群で 54.5%であった。ベースライン時に「軽度」に分類された被験者の割合は、いずれの投与群でも 5%未満であった（0.5 mg BID 群：4.3%、2 mg BID 群：4.8%、2 mg/5 mg 群：4.3%、7 mg QD 群：0%、プラセボ群：0%）（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.5.3）。

Week 8 において、oveporexton 群では NSS-CT で「非常に重度」に分類された被験者はいなかったのに対し、プラセボ群では 9.5%が「非常に重度」に分類された。また、oveporexton 群ではほとんどの被験者（80.7%）が「軽度」に分類されたのに対し、プラセボ群では「軽度」に分類された被験者は 9.5%であった（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.5.3）。

NSS-CT のドメイン別スコアでは、Week 8 に EDS（項目 1～7）、カタプレキシー（項目 8～10）、入眠時／出眠時幻覚（項目 11～12）及び睡眠麻痺（項目 13～14）について、oveporexton 2 mg BID 群でプラセボ群と比較して名目上の有意水準 5%の改善が認められた（いずれも名目 p≤0.006）（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.5.4）。夜間睡眠障害（項目 15）については、統計学的に名目上有意な改善は認められなかった。

③ FIN

Week 8 において、すべて oveporexton 群で、第 2 相試験で評価した NT1 症状の影響を受ける 3 つのドメインすべてにプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。

第 2 相試験では、FIN は 3 つのドメイン（社会的活動、日常活動、日常責任）におけるナルコレプシーの機能的影響を測定する 11 項目から構成されていた（2.7.3.1.5.2（3））。

ベースライン時及び Week 8 の FIN のドメインスコアの平均値（SD）を表 2.7.3.2-5 に示した。FIN の 3 つのすべてのドメインで Week 4（投与開始後の初回評価時点）に改善が認められ、Week 8 まで持続した。

表 2.7.3.2-5 FIN のドメインスコアの概略（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験）

| | Mean (SD) Domain Score | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | OVE | | | | |
| Domain Visit[a] | Placebo (N=22) | 0.5 mg BID (N=23) | 2 mg BID (N=21) | 2 mg / 5 mg (N=23) | 7 mg QD (N=23) | Overall (N=90) |
| Social Activities | | | | | | |
| Baseline | 54.8 (26.37) | 51.4 (23.38) | 49.1 (31.58) | 50.3 (26.68) | 49.5 (26.58) | 50.1 (26.66) |
| Week 8 | 46.1 (26.03) | 18.2 (17.44) | 12.8 (19.11) | 6.5 (13.01) | 20.4 (26.46) | 14.5 (20.14) |
| Everyday Activities | | | | | | |
| Baseline | 79.0 (12.28) | 72.0 (19.75) | 72.0 (15.64) | 73.1 (15.13) | 72.6 (19.29) | 72.4 (17.32) |
| Week 8 | 65.8 (24.81) | 32.4 (18.61) | 18.8 (12.02) | 16.2 (18.77) | 30.2 (26.63) | 24.4 (20.76) |
| Everyday Responsibilities | | | | | | |
| Baseline | 67.4 (27.08) | 61.2 (22.56) | 59.1 (28.12) | 58.0 (28.48) | 58.3 (29.41) | 59.2 (26.82) |
| Week 8 | 61.9 (32.12) | 23.8 (23.61) | 8.3 (13.44) | 4.9 (10.18) | 25.0 (30.57) | 15.6 (22.76) |

Source: TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.7.1

a. for Baseline: placebo n=22; oveporexton 0.5 mg BID n=23; 2 mg BID n=21; 2 mg / 5 mg n=23; 7 mg QD n=23; overall n=90. For Week 8: placebo n=21; oveporexton 0.5 mg BID n=21; 2 mg BID n=21; 2 mg / 5 mg n=22; 7 mg QD n=23; overall n=87.

Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

0 indicates the best health and 100 the worst health.

④ SF-36

Week 8 において、すべての oveporexton 群で、SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの各サマリースコアにプラセボ群と比較して臨床的に重要な改善が認められた（精神的コンポーネントのサマリースコア：いずれも $p<0.001$、身体的コンポーネントのサマリースコア：0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ $p=0.004$、$p=0.001$、$p=0.013$ 及び $p=0.002$）（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.8.2）。

ベースライン時の精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は oveporexton 群全体で 41.1（10.77）、プラセボ群で 37.6（11.88）であり、身体的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は oveporexton 群全体で 47.6（8.45）、プラセボ群で 48.3（10.46）であった。Week 8 における精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は oveporexton 群全体で 50.9（6.79）、プラセボ群で 39.7（11.48）、身体的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は oveporexton 群全体で 53.8（7.72）、プラセボ群で 48.8（10.69）であった（TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.8.1）。

これらの改善は Week 4（投与開始後の初回評価時点）に認められ、Week 8 まで持続した（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.2.4）。

⑤ 認知機能検査（注意力）－PVT

Week 8 において、すべての oveporexton 群で、プラセボ群と比較して日中に 2 回実施した PVT の推定平均反応遅延回数が減少し、臨床的に意味のある注意力の改善が認められた（$p\leq0.007$）。

ベースライン時の日中に 2 回実施した PVT の平均反応遅延回数（SD）は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ 15.6（17.53）回、17.2（18.41）回、15.9（21.63）回及び 11.5（13.70）回であり、プラセボ群では 15.2

（17.38）回であった（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.10.3.1）。Week 8 において、日中に 2 回実施した PVT の推定平均反応遅延回数のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群で、それぞれ-10.77（-16.74, -4.79）、-9.45（-15.66, -3.24）、-8.60（-14.84, -2.36）及び-8.69（-14.90, -2.47）であった（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.10.6.6）。

Week 8 に PVT における反応遅延回数が 6 回以下となった被験者の割合は、プラセボ群では 28.6%であったのに対し、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群ではそれぞれ 68.2%、66.7%、63.6%及び 78.3%であった（TAK-861 Benefits and Risks, Table: Key Benefits Effects Table Based on Study TAK-861-2001）。

さらに、ベースライン時並びに Week 8 の投与後 1 時間及び 7 時間の PVT の平均反応遅延回数は投与群間で同程度であり、PVT における oveporexton の治療効果は 1 日を通して持続することが示された（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.1.1）。

### ⑥ 認知機能検査（記憶力、実行機能）－CPAL、ONB、iDSST-s

Week 8 において、注意力に認められた臨床的に意味のある改善は、記憶力（CPAL により評価）及び実行機能（ONB 及び iDSST-s により評価）の改善によって裏づけられ、NT1 に関連する認知機能症状全体の改善とも整合していた。

ベースライン時の CPAL での過誤数の平均値（SD）は、oveporexton 群全体で 36.7（32.28）、プラセボ群で 38.0（28.17）であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.1.2）。Week 8 において、CPAL での過誤数のベースラインからの推定変化量の平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ-22.52（-34.95, -10.10）、-16.92（-30.12, -3.71）、-15.51（-28.82, -2.21）及び-17.59（-30.50, -4.68）であった（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.10.6.7）。

ベースライン時の ONB での反応時間の平均値（SD）は、oveporexton 群全体で 2.94 $\log_{10}$ ms（0.11）、プラセボ群で 2.96 $\log_{10}$ ms（0.10）であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.1.2）。Week 8 において、ONB での反応時間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（95% CI）は oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 及び 7 mg QD 群でそれぞれ-0.05（-0.10, -0.01）、-0.07（-0.12, -0.02）、-0.07（-0.12, -0.02）及び-0.05（-0.10, 0.00）であった（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.10.6.8）。

ベースライン時の iDSST-s での正答数の平均値（SD）は、oveporexton 群全体で 46.7（11.53）、プラセボ群で 43.1（10.24）であった（TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.1.2）。Week 8 において、iDSST-s での正答数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（95% CI）は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群でそれぞれ 4.72（-1.38, 10.83）、7.33（1.06, 13.61）、7.85（1.75, 13.95）及び 11.82（5.75, 17.89）であった（TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.10.6.8）。

⑦ 終了時調査

患者報告による NT1 症状並びに仕事、社会活動等への影響の改善は、2023 年 6 月から 10 月に米国、スペイン、ドイツ、イタリア及び日本の 10 施設で、TAK-861-2001 試験を完了した 25 例の被験者を対象に Week 8 に実施した定性的インタビューによって、さらに裏づけられた（Exit Interview 及び Crawford et al. 2025）。これらのインタビューでは、被験者自身が認識するナルコレプシー症状及びその影響の変化を評価し、自己報告式評価尺度におけるレスポンダー定義の設定に反映した。ベースライン時点において、高頻度で報告され、かつ優先して改善する必要のあるとされた症状は、EDS、カタプレキシー、夜間睡眠障害及び認知機能障害であった。NT1 に伴う症状は、仕事、社会活動、QOL、自立性及び気分に重大な影響を及ぼしていた。oveporexton を投与した被験者は、数日から 1 週間以内に意味のある症状の改善を報告した。認知デブリーフィングにより、PGI-S 及び PGI-I が十分に理解され、適切に使用されていることが確認され、自己報告式評価尺度の解釈のグローバルアンカーとして妥当性が支持された。ほとんどの被験者（91%）が oveporexton の使用を推奨したことから、oveporexton のベネフィットに対する認識及び患者経験に対する有用性が裏づけられた。

### 2.7.3.2.2.2 TAK-861-3001 試験

本試験は、日本及び米国（各 9 施設）、スペイン（5 施設）、フランス（4 施設）、カナダ及びスイス（各 3 施設）、ドイツ、イタリア及びノルウェー（各 2 施設）、英国及びオランダ（各 1 施設）の 11 ヵ国 41 施設で実施した。

投与群として、2 つの oveporexton 群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）及びプラセボ群を設定した。

本項に示すデータは TAK-861-3001 CSR から要約したものであり、有効性の結果は主要評価項目、副次評価項目及び特定の探索的評価項目の主解析に限定した。感度分析及び補足的解析の結果は CSR に記載した。

#### （1）被験者の内訳

組み入れられた 168 例全例が無作為化され（プラセボ群 41 例、oveporexton 1 mg BID 群 61 例、2 mg BID 群 66 例）、このうち 167 例が治験薬を 1 回以上投与された。1 例は無作為化されたが治験薬を投与されなかった。この被験者は投与前の PK 評価用検体の採取を完了せず、その後追跡不能となった（TAK-861-3001 CSR, Section 10.1）。

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 167 例のうち、10 例が試験を完了しなかった。これらの 10 例は以下の理由で試験を中止した。

- 有害事象：4 例
- 治験実施計画書からの逸脱：3 例
- 被験者による中止：3 例

試験を完了した 157 例のうち、150 例（95.5%）が LTE 試験に移行した（TAK-861-3001 CSR, Section 10.1）。

### （2）人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性は投与群間で概して類似していた。被験者の人種は約 3 分の 1（35.1%）が白人であり、約 3 分の 1（35.1%）が不明（実施国の規制のため未収集）であった。無作為化された 168 例中 26 例（15.5%）がアジア人であった（日本人：14.9%、不明：<1%）。登録された女性被験者の割合は男性被験者と比較してわずかに高く、女性の割合は oveporexton 群全体で 58.3%及びプラセボ群で 58.5%であった。被験者の年齢の中央値は 28 歳（範囲：16～65 歳）であった（TAK-861-3001 CSR, Section 10.4.1）。

NT1 診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の中央値を含む原疾患のベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。ベースライン時の平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の平均値は投与群間で偏りはなかった（TAK-861-3001 CSR, Section 10.4.2）。

すべての被験者が、PSG/MSLT の結果及び HLA が陽性であることに基づき NT1 の診断が確定している（95.8%）、又は CSF 中オレキシン濃度が 110 pg/mL 以下であったことが記録されている（44.6%）のいずれかに合致し、本試験の選択基準を満たしていた（TAK-861-3001 CSR, Section 10.4.2）。

### （3）治験薬への曝露及び遵守状況

合計 126 例が oveporexton の投与を受け、41 例がプラセボの投与を受けた。投与期間の中央値は、すべての投与群（oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群）で 84.0 日であった（TAK-861-3001 CSR, Section 12.1）。

治験薬の交付数及び返却数により評価したところ、ほとんどの被験者が治験薬の投与を遵守しており、遵守率が 70%未満であった被験者は oveporexton 群では認められず、プラセボ群でも 4.9%のみであった。服薬遵守率の中央値は、oveporexton 群全体では 99.7%、プラセボ群では 98.8%であった（TAK-861-3001 CSR, Section 10.5）。

さらに、すべての臨床アウトカム評価について遵守率は 98%を上回った。カタプレキシーe-diary の遵守率は高く、2 週間あたり 10 日以上の記入を遵守した被験者の割合は、oveporexton 群全体で 94.3%～99.2%、プラセボ群で 86.5%～100%であった。

### （4）有効性の結果

本項では、以下を含む広範な NT1 症状に対する oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の総合的なベネフィットを示すデータを記載した。

- EDS 及びカタプレキシーの早期かつ持続的な改善
- NT1 に伴う認知機能症状（注意力、記憶力、実行機能）、NT1 の機能的影響及び QOL の改善
- 入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害の減少

主要評価項目及び副次評価項目の p 値は主要評価項目及び副次評価項目と用量群に対する検定の多重性の調整済みである。補足のため、この多重性を調整した検定結果に「検証的な解析項目」と付記する。

1）有効性の主要評価項目（検証的解析結果）

① MWT による平均睡眠潜時

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（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。

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の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、それぞれ 13.83（10.23, 17.44）分及び 17.20（13.66, 20.73）分であった（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6　線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| Treatment group | LS Mean Difference from Placebo | (95% CI) | p-value | adjusted p-value |
|---|---|---|---|---|
| OVE 1 mg BID (N=61) | 13.83 | (10.23, 17.44) | <0.001 | <0.001 |
| OVE 2 mg BID (N=66) | 17.20 | (13.66, 20.73) | <0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.1.

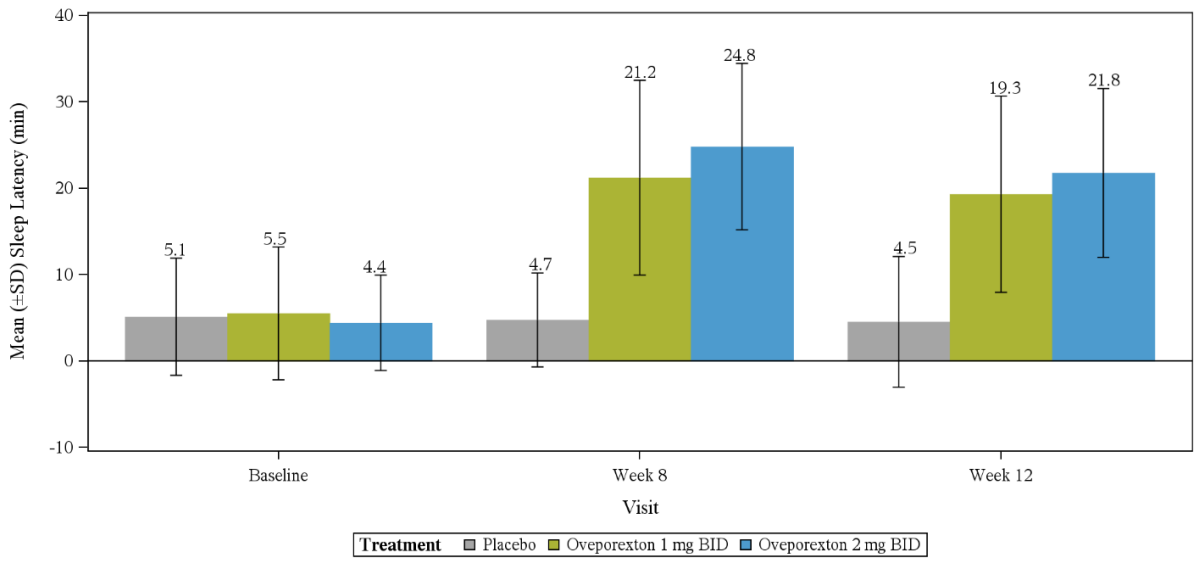
Mean sleep latency: mean of the sleep latency from the 4 MWT sessions.

The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout, treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.

Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

MWT による平均睡眠潜時の改善は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で Week 8（投与開始後の初回評価時点）に認められ、Week 12 まで持続した（図 2.7.3.2-5）。




Source: TAK-861-3001 CSR, Figure 15.2.1.10.

図 2.7.3.2-5　MWT による平均睡眠潜時の推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

ベースライン時に MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者の割合は oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 6.8%、3.0%及び 4.9%であった。Week 12 において、MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者の割合は、プラセボ群では 5.6%であったのに対し、oveporexton 1 mg BID 群では 48.2%、2 mg BID 群では 56.5%であった（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.1.1）。

### 2）有効性の副次評価項目（検証的解析結果）及び特定の探索的評価項目

#### ① ESS

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（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。

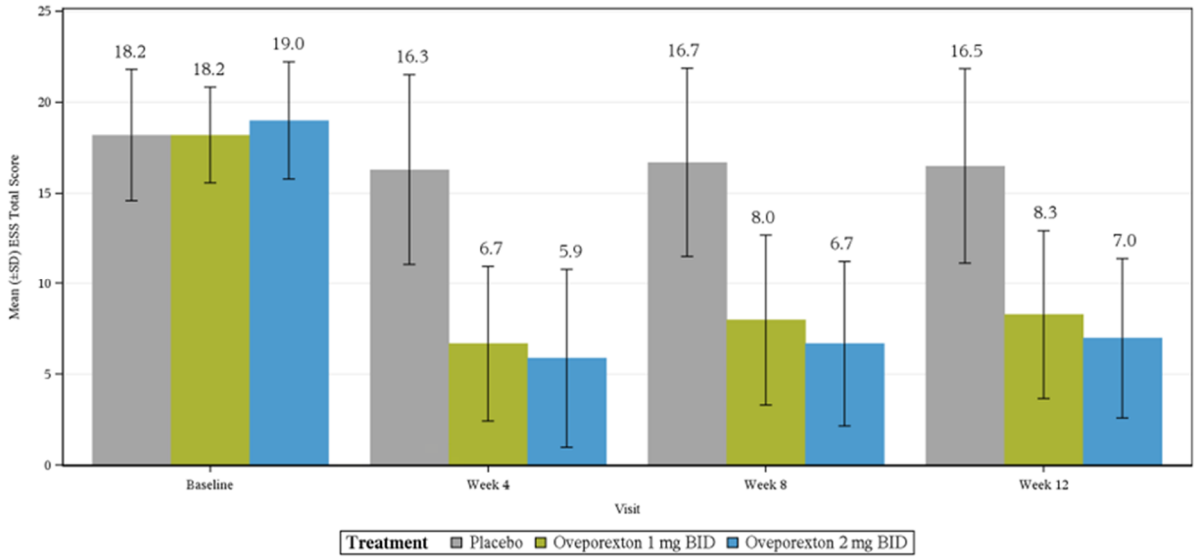
ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、それぞれ-8.00（-9.87, -6.13）及び-9.75（-11.59, -7.90）であった（表 2.7.3.2-7）。

表 2.7.3.2-7　線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| Treatment group | LS Mean Difference from Placebo | (95% CI) | p-value | adjusted p-value |
|---|---|---|---|---|
| OVE 1 mg BID (N=61) | -8.00 | (-9.87, -6.13) | <0.001 | <0.001 |
| OVE 2 mg BID (N=66) | -9.75 | (-11.59, -7.90) | <0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-3001 CSR, Table 11.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout, treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

ESS 合計スコアの改善は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で Week 4（投与開始後の初回評価時点）及び Week 8 に認められ、Week 12 まで持続した（図 2.7.3.2-6）。



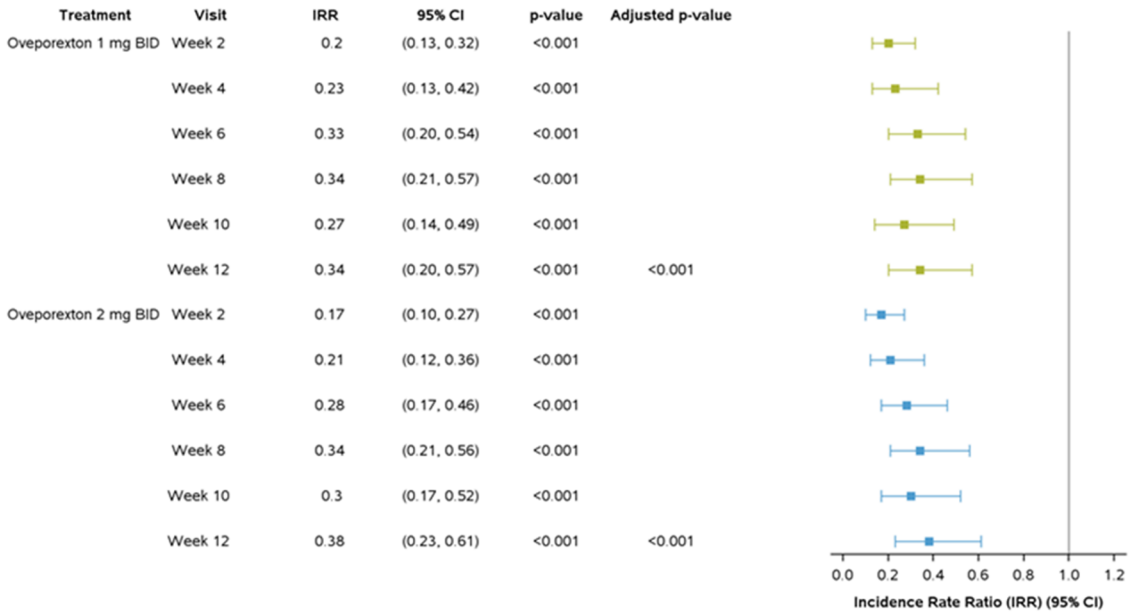

Source: TAK-861-3001 CSR, Figure 15.2.2.9

**図 2.7.3.2-6　ESS 合計スコアの推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）**

ベースライン時に ESS 合計スコアが 10 以下であった被験者の割合は、oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 0%、1.5%及び 4.9%であった。Week 12 において、ESS 合計スコアが 10 以下であった被験者の割合は、プラセボ群では 16.7%であったのに対し、oveporexton 1 mg BID 群では 66.7%、2 mg BID 群では 82.8%であった（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.1.2）。

② WCR

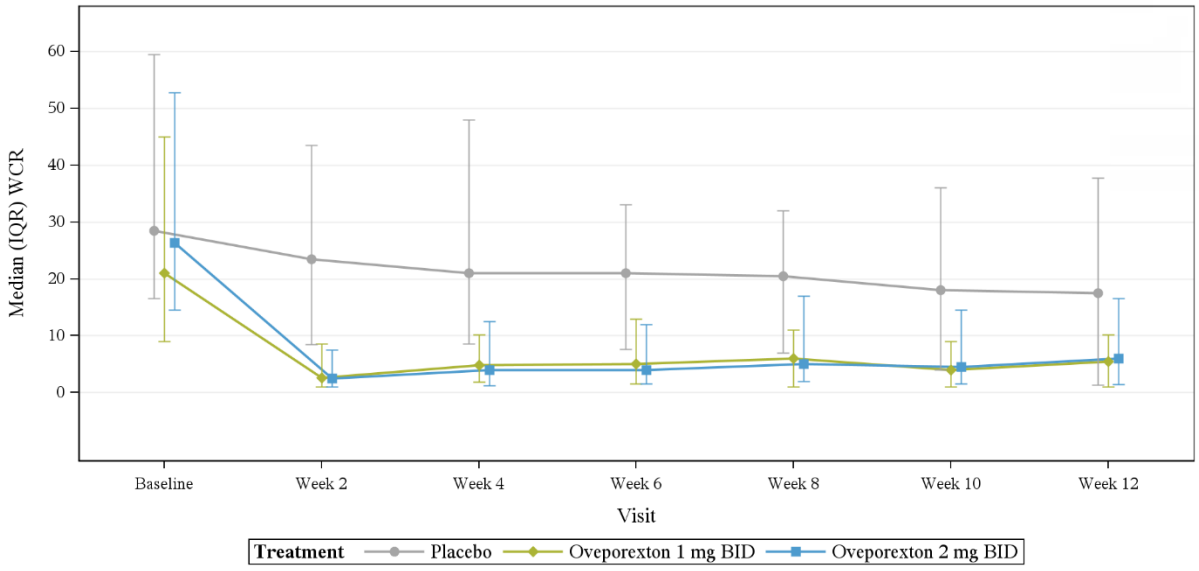
Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、WCR の oveporexton 群のプラセボ群に対する IRR（検証的な解析項目）はそれぞれ 0.34 及び 0.38 であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意（いずれも $p<0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.7.3.2-7）。




Source: TAK-861-3001 CSR, Figure 15.2.3.10.

**図 2.7.3.2-7　来院別の WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）のフォレストプロット（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）**

ベースライン時の WCR の中央値（Q1、Q3）は、プラセボ群では 28.5（16.5、59.5）であったのに対して、oveporexton 1 mg BID 群では 21.0（9.0、45.0）、2 mg BID 群では 26.3（14.5、52.8）であった（TAK- 861- 3001 CSR, Table 15.2.3.2）。Week 12 における WCR のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群では-27.7%であったのに対して、oveporexton 1 mg BID 群では-82.6%、2 mg BID 群では-79.0%であった （図 2.7.3.2-8）。WCR の改善は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、初回評価時点〔最初の 2 週間（Day 1～14）に報告されたカタプレキシーエピソード数から算出〕に認められ、投与期間を通じて持続した。




Source: TAK-861-3001 CSR, Figure 15.2.3.11.

図 2.7.3.2-8　WCR の中央値の推移（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、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プラセボ群と比較して増加した。ベースライン時の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の中央値は、oveporexton 群及びプラセボ群ともに 0.0 日／週であった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.3.7）。Oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群では Week 12 において、1 週間あたりの未発現日数の中央値がそれぞれ 3.8 日／週及び 4.0 日／週に増加したのに対し、プラセボ群では 0.5 日／週であった。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の比（oveporexton 群／プラセボ群）は名目上有意であった（いずれも $p<0.05$）（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.1）。

また、カタプレキシーの改善は FINI のカタプレキシードメインの改善によって裏づけられた（2.7.3.2.2.2（4）2）⑦）。

### ③ 認知機能症状（注意力）－PVT

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、プラセボ群と比較して日中に 2 回実施した PVT の推定平均反応遅延回数（検証的な解析項目）が減少し、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注意力の改善が認められた（表 2.7.3.2-8）。

表 2.7.3.2-8　平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| Treatment group | Estimate of Difference from Placebo | (95% CI) | p-value | adjusted p-value |
|---|---|---|---|---|
| OVE 1 mg BID (N=61) | -9.68 | (-13.61, -5.75) | <0.001 | <0.001 |
| OVE 2 mg BID (N=66) | -10.51 | (-14.41, -6.62) | <0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.2.
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
The PVT average number of lapses is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.
Results from multiple imputed data sets were imputed using Rubin's rules.

ベースライン時の日中に 2 回実施した PVT による平均反応遅延回数（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ 17.30（15.166）回及び 16.08（16.732）回であり、プラセボ群では 16.40（16.725）回であった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.13.2.1）。Week 12 において、日中に 2 回実施した PVT による推定平均反応遅延回数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（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、それぞれ-9.68（-13.61, -5.75）及び-10.51（-14.41, -6.62）であった（表 2.7.3.2-8）。

Week 12 に、PVT による反応遅延回数が正常範囲内となった被験者の割合は、プラセボ群では 19.4%であったのに対し、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ 63.2%及び 68.8%であった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.13.12）。

PVT の評価は眠気の程度に影響される可能性があるため、PVT の改善のうちどの程度が各 PVT 評価前に KSS により測定した眠気の改善を介さない oveporexton 自体の直接的な効果によるものかを評価するために、媒介分析を実施した。解析の結果、PVT の改善に対する oveporexton の効果は主に直接的な効果であり、KSS により測定した眠気に対する治療効果に起因しないことが示された。PVT に対する oveporexton の直接的な効果の割合（95% CI）は、1 mg BID 群で 96.5（81.7, 112.6）%、2 mg BID 群で 96.3%（81.8, 109.7）%であった。KSS の代わりに MWT 及び ESS を媒介因子として用いた追加解析でも、PVT に対する直接的な効果の割合は同程度であった（いずれも 80%超）。解析結果は TAK-861 Mediation Analysis Tables and Figures に示した。

さらに、ベースライン時並びに Week 8 及び Week 12 において、いずれの投与群でも投与後 1 時間及び 7 時間の PVT の平均反応遅延回数は同程度であり、PVT における oveporexton の治療効果は 1 日を通して持続することが示された（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.2）。

また、注意力、記憶力及び実行機能の改善は FINI の認知機能ドメインの改善によって裏づけられた（2.7.3.2.2.2（4）2）⑦）。

④ 認知機能症状（記憶力、実行機能）－CPAL、ONB、iDSST-s

Week 12 において、注意力に認められた統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善は、探索的評価項目である記憶力（CPAL により評価）及び実行機能（ONB 及び iDSST-s により評価）の改善によって裏づけられ、NT1 に関連する認知機能症状全体の改善とも整合していた（表 2.7.3.2-9 及び表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-9　平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| Treatment group | Estimate of Difference from Placebo | (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| OVE 1 mg BID (N=55) | -15.34 | (-24.12, -6.56) | <0.001 |
| OVE 2 mg BID (N=62) | -14.36 | (-23.36, -5.91) | 0.001 |

Source: TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.3.5.
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout.
The CPAL number of errors is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.
No imputation for missing data is applied.

表 2.7.3.2-10　線形混合効果モデルに基づく Week 12 における iDSST での正答数及び ONB での反応時間の平均値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| Treatment group | LS Mean Difference from Placebo | (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| **iDSST-s Number of Correct Responses** | | | |
| OVE 1 mg BID (N=56) | 12.54 | (8.12, 16.95) | <0.001 |
| OVE 2 mg BID (N=61) | 13.17 | (8.83, 17.51) | <0.001 |
| **ONB Speed of Performance** | | | |
| OVE 1 mg BID (N=56) | -0.09 | (-0.12, -0.05) | <0.001 |
| OVE 2 mg BID (N=60) | -0.10 | (-0.14, -0.07) | <0.001 |

Source: TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.3.5.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
No imputation for missing data is applied.

⑤ PGI-C

Week 12 の PGI-C による評価において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で全般的 NT1 症状に臨床的に意味のある改善が認められ、「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者（レスポンダー）のプラセボ群に対するオッズ比（検証的な解析項目）は 8.44 及び 62.17 であり、いずれも統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.3）。

ベースライン時においては、ほとんどの被験者が NT1 症状の全般的重症度を「中等度」、「重度」又は「非常に重度」と評価した（PGI-S）。Week 12 の PGI-C による評価において、全般的 NT1 症状の改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群（22.2%）と比較

して oveporexton 群（1 mg BID 群：73.7%、2 mg BID 群：96.9%）で高かった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.5.3）。

⑥ NSS-CT

Week 12 の NSS-CT 合計スコア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、全般的 NT1 症状（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（いずれも p<0.001）かつ臨床的に重要な改善が認められた。

NSS-CT 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量（検証的な解析項目）の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ-14.37（-17.81, -10.93）及び-16.88（-20.24, -13.52）であった（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.4）。これらの改善は、臨床的に意味のある改善とされる閾値（4 ポイント）を大きく上回っていた（Dauvilliers et al. 2025）。

ベースライン時に「重度」及び「非常に重度」の重症度カテゴリーに分類された被験者の割合は、oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 62.3%、71.2%及び 56.1%であった（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.4）。ベースライン時に「軽度」に分類された被験者は、いずれの群でも 5%未満であった（oveporexton 1 mg BID 群：1.6%、2 mg BID 群：3%、プラセボ群：4.9%）（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.6.2）。

Week 12 において、「重度」及び「非常に重度」の重症度カテゴリーに分類された被験者の割合は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ 3.5%及び 0%であったのに対し、プラセボ群では 50.0%であった（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.4）。また、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではほとんどの被験者が（それぞれ 70.2%及び 79.7%）が「軽度」に分類されたのに対し、プラセボ群では「軽度」に分類された被験者は 25.0%であった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.6.2）。

NSS-CT のドメイン及び各項目のスコアに関する考察は TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.3.2 に記載した。

⑦ FINI

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、NT1 症状の影響を受ける機能ドメイン（疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動、日常責任）のベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（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。

ベースライン時及び Week 12 の FINI の機能ドメインスコアの平均値（SD）を表 2.7.3.2-11 に示した。ドメインスコアが低いほど健康状態が良好であることを示している。

Week 12 において、FINI の機能ドメインのスコアが基準集団の基準値（基準平均値+1 SD）以下であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で高かった（oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ、疲労：75.4%、90.6%及び 22.2%、認知機能：70.2%、75.0%及び 8.3%、社会的活動：75.4%、85.9%及び 44.4%、日常活動：40.4%、59.4%及び 2.8%、日常責任：64.9%、67.2%及び 27.8%）（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.5）。

表 2.7.3.2-11 FINI のドメインスコアの要約（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| | Mean (SD) Domain Score | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Domain** | **Placebo** | **OVE 1 mg BID** | **OVE 2 mg BID** | **OVE Overall** |
| **Visit[a]** | **(N=41)** | **(N=61)** | **(N=66)** | **(N=127)** |
| Tiredness | | | | |
| Baseline | 73.3 (19.12) | 65.9 (22.33) | 73.4 (23.42) | 69.8 (23.12) |
| Week 12 | 67.4 (24.18) | 28.3 (24.14) | 21.0 (17.84) | 24.4 (21.26) |
| Cognitive Functioning | | | | |
| Baseline | 57.2 (24.88) | 46.6 (25.33) | 54.9 (27.28) | 50.9 (26.58) |
| Week 12 | 54.4 (26.59) | 16.9 (20.52) | 15.4 (19.52) | 16.1 (19.93) |
| Cataplexy | | | | |
| Baseline | 44.9 (17.84) | 41.6 (22.72) | 43.6 (24.16) | 42.6 (23.41) |
| Week 12 | 40.4 (23.77) | 19.2 (20.44) | 17.0 (19.97) | 18.1 (20.14) |
| Social Activities | | | | |
| Baseline | 50.9 (23.11) | 49.5 (28.10) | 52.2 (27.85) | 50.9 (27.89) |
| Week 12 | 45.1 (27.75) | 18.4 (22.76) | 14.6 (21.19) | 16.4 (21.94) |
| Everyday Activities | | | | |
| Baseline | 73.5 (14.97) | 68.0 (20.42) | 72.7 (19.54) | 70.5 (20.02) |
| Week 12 | 65.8 (23.60) | 28.3 (20.19) | 21.1 (17.83) | 24.5 (19.24) |
| Everyday Responsibilities | | | | |
| Baseline | 66.7 (23.64) | 58.7 (28.07) | 63.0 (24.64) | 61.0 (26.33) |
| Week 12 | 54.9 (30.30) | 23.4 (24.67) | 18.8 (21.00) | 20.9 (22.82) |

Source: TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.8.1

a. For Baseline: placebo n=41; oveporexton 1 mg BID n=61; oveporexton 2 mg BID n=66; oveporexton overall n=127. For Week 12: placebo n=36; oveporexton 1 mg BID n=57; oveporexton 2 mg BID n=64; oveporexton overall n=121.

Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

0 indicates the best health and 100 the worst health.

⑧ SF-36

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの各サマリースコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（いずれも $p<0.001$）かつ臨床的に重要な改善が認められた。

ベースライン時の精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）はすべての投与群で 45（基準値-0.5 SD）未満であり、oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 41.0（11.19）、40.1（9.50）及び 38.8（10.69）であった。Week 12 における精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 47.1（9.50）、49.2（7.63）及び 38.2（12.87）であり、oveporexton 1 mg BID 群では 5.2 ポイント、2 mg BID 群では 9.0 ポイントの臨床的に重要な改善が認められた（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.6）。Week 8 及び Week 12 の oveporexton 群の精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値は基準集団と同程度であった。

ベースライン時の身体的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）はすべての投与群で 45（基準値-0.5 SD）に近く、oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 46.9（9.06）、48.6（7.46）及び 48.1（7.83）であった。Week 12 における身体的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID

群及びプラセボ群でそれぞれ 54.7（6.20）、55.8（4.32）及び 49.1（6.50）であり、oveporexton 1 mg BID 群で 7.3 ポイント、2 mg BID 群で 6.8 ポイントの臨床的に重要な改善が認められた（TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.6）。

SF-36 の各質問のスコアに関する考察は TAK-861-3001 CSR Section 11.1.3.10 に記載した。

### 3）有効性のその他の探索的評価項目

その他の探索的評価項目の結果は TAK-861-3001 CSR Section 11.1.3 に記載した。

## 2.7.3.2.2.3 TAK-861-3002 試験

本試験は、ベルギー及びフランス（各 5 施設）、中国（4 施設）、イタリア及び韓国（各 3 施設）、フィンランド及びスペイン（各 2 施設）、オーストラリア、オーストリア、ポーランド及びスウェーデン（各 1 施設）の 11 ヵ国 28 施設で実施した。

投与群として、1 つの oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群を設定した。

本項に示すデータは TAK-861-3002 CSR からの要約であり、有効性の結果は主要評価項目、副次評価項目及び特定の探索的評価項目の主解析に限定した。感度分析及び補足的解析の結果は CSR に記載した。

### （1）被験者の内訳

組み入れられた 105 例全例が無作為化され（プラセボ群 35 例、oveporexton 2 mg BID 群 70 例）、治験薬を 1 回以上投与された（TAK-861-3002 CSR, Section 10.1）。

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 105 例のうち、5 例が試験を完了しなかった。これらの 5 例は以下の理由で試験を中止した。

- 有害事象：2 例
- 被験者による中止：2 例
- その他の理由：1 例（治験薬投与を完了し、LTE 試験に参加しないことを選択したが、追跡調査来院を実施しなかった）

治験薬投与期間を完了した 101 例のうち、計 100 例（99.0%）が LTE 試験に移行した（TAK-861-3002 CSR, Section 10.1）。

### （2）人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性は投与群間で概して類似していた。被験者の人種は約半数（44.8%）が白人であり、約 1/3（35.2%）が不明であった（実施国の規制のため未収集）。無作為化された 105 例のうち、21 例（20%）がアジア人であった（中国人：13.3%、韓国人：6.7%）。性別は oveporexton 群では概ね偏りがなかったが、プラセボ群では男性が多く、女性の割合は TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 52.9%及び 37.1%であった。被験者の年齢の中央値は 27 歳（範囲：18～62 歳）であった。18 歳未満の被験者は組み入れられなかった（TAK-861-3002 CSR, Section 10.4.1）。

NT1 診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の中央値を含む原疾患のベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。ベースライン時の平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の平均値は投与群間で偏りはなかった（TAK-861-3002 CSR, Section 10.4.2）。

すべての被験者が、PSG/MSLT の結果及び HLA が陽性であることに基づき NT1 の診断が確定している（98.1%）、又は CSF 中オレキシン濃度が 110 pg/mL 以下であったことが記録されている（44.8%）のいずれかに合致し、本試験の選択基準を満たしていた（TAK-861-3002 CSR, Section 10.4.2）。

### （3）治験薬への曝露及び遵守状況

合計 70 例が oveporexton の投与を受け、35 例がプラセボの投与を受けた。投与期間の中央値は、両群（oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群）で 84.0 日であった（TAK-861-3002 CSR, Section 12.1）。

治験薬の交付数及び返却数により評価したところ、ほとんどの被験者が治験薬の投与を遵守しており、遵守率が 70%未満であった被験者は oveporexton 群及びプラセボ群で認められなかった。服薬遵守率の中央値は、oveporexton 2 mg BID 群で 99.4%、プラセボ群で 98.8%であった（TAK-861-3002 CSR, Section 10.5）。

さらに、すべての臨床アウトカム評価について遵守率は 97%を上回った。カタプレキシーe-diary の遵守率は高く、2 週間あたり 10 日以上記録した被験者の割合は、oveporexton 群で 92.3%～100%、プラセボ群で 91.4%～97.1%であった。

### （4）有効性の結果

本項では、以下を含む広範な NT1 症状に対する oveporexton 2 mg BID の総合的なベネフィットを示すデータを記載した。

- EDS 及びカタプレキシーの早期かつ持続的な改善
- NT1 に伴う認知機能症状（注意力、記憶力、実行機能）、NT1 の機能的影響及び QOL の改善
- 入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害の減少

主要評価項目の p 値は主要評価項目及び副次評価項目に対する検定の多重性の調整済みである。補足のため、この多重性を調整した検定結果に「検証的な解析項目」と付記する。

#### 1）有効性の主要評価項目（検証的解析結果）

##### ① MWT による平均睡眠潜時

Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群で、MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（$p<0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

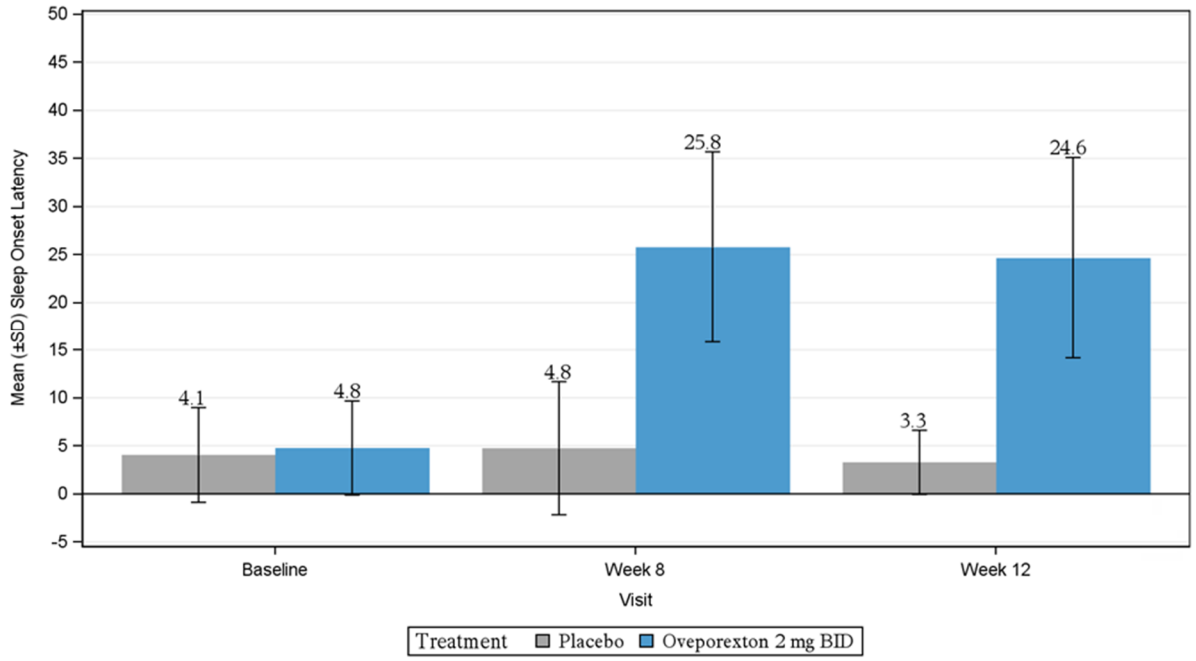
Oveporexton 2 mg BID 群の MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、20.09（16.57, 23.61）分であった（表 2.7.3.2-12）。

表 2.7.3.2-12　線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

| Treatment group | LS Mean Difference from Placebo | (95% CI) | p-value | adjusted p-value |
|---|---|---|---|---|
| OVE 2 mg BID (N=70) | 20.09 | (16.57, 23.61) | <0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.1.
Mean sleep latency: mean of the sleep latency from the 4 MWT sessions.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator prior use of NT1 medications requiring washout, treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

MWT による平均睡眠潜時の改善は、oveporexton 2 mg BID 群で Week 8（投与開始後の初回評価時点）に認められ、Week 12 まで持続した（図 2.7.3.2-9）。




Source: TAK-861-3002 CSR, Figure 15.2.1.10

図 2.7.3.2-9　MWT による平均睡眠潜時の推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

ベースライン時に MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者の割合は oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.4%及び 5.7%であった。Week 12 において、MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者の割合は、プラセボ群では 0%であったのに対し、oveporexton 2 mg BID 群では 68.7%であった（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.1.1）。

### 2）有効性の副次評価項目（検証的解析結果）及び特定の探索的評価項目

#### ① ESS

Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群で、ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

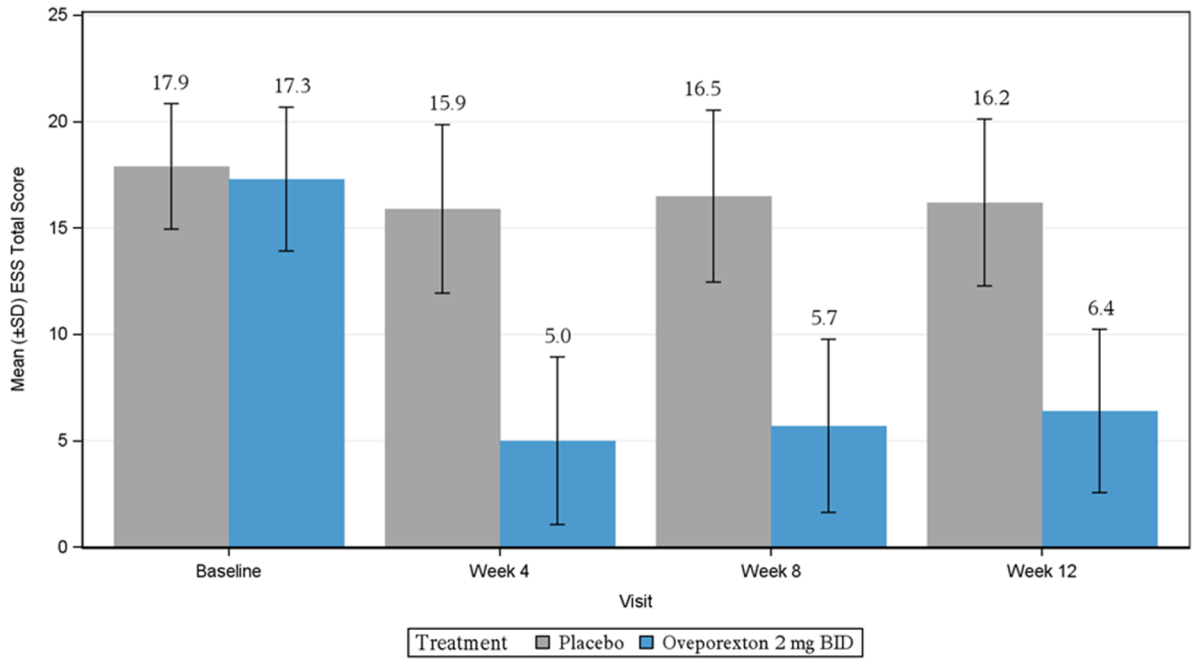
Week 12 における oveporexton 2 mg BID 群の ESS 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、-9.53（-11.10, -7.97）であった（表 2.7.3.2-13）。

表 2.7.3.2-13　線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

| Treatment group | LS Mean Difference from Placebo | (95% CI) | p-value | adjusted p-value |
|---|---|---|---|---|
| OVE 2 mg BID (N=70) | -9.53 | (-11.10, -7.97) | <0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-3002 CSR, Table 10.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator prior use of NT1 medications requiring washout, treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

ESS 合計スコアの改善は、oveporexton 2 mg BID 群で Week 4（投与開始後の初回評価時点）及び Week 8 に認められ、Week 12 まで持続した（図 2.7.3.2-10）。



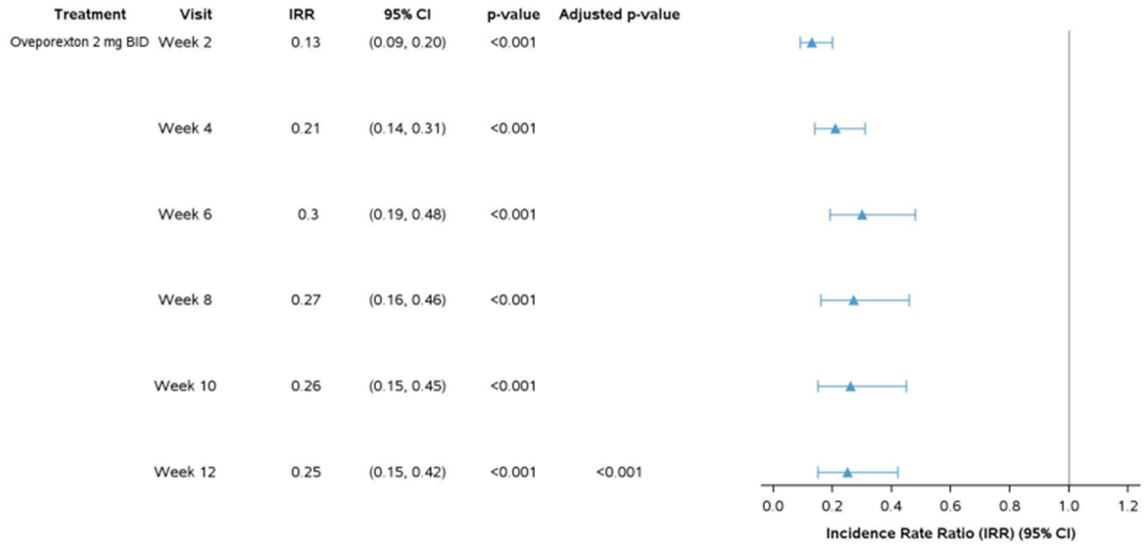

Source: TAK-861-3002 CSR, Figure 4

図 2.7.3.2-10　ESS 合計スコアの推移（棒グラフ）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

ベースライン時に ESS 合計スコアが 10 以下であった被験者の割合は、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.9%及び 0%であった。Week 12 において、ESS 合計スコアが 10 以下であった被験者の割合は、プラセボ群では 11.8%であったのに対し、oveporexton 2 mg BID 群では 83.6%であった（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.1.2）。

② WCR

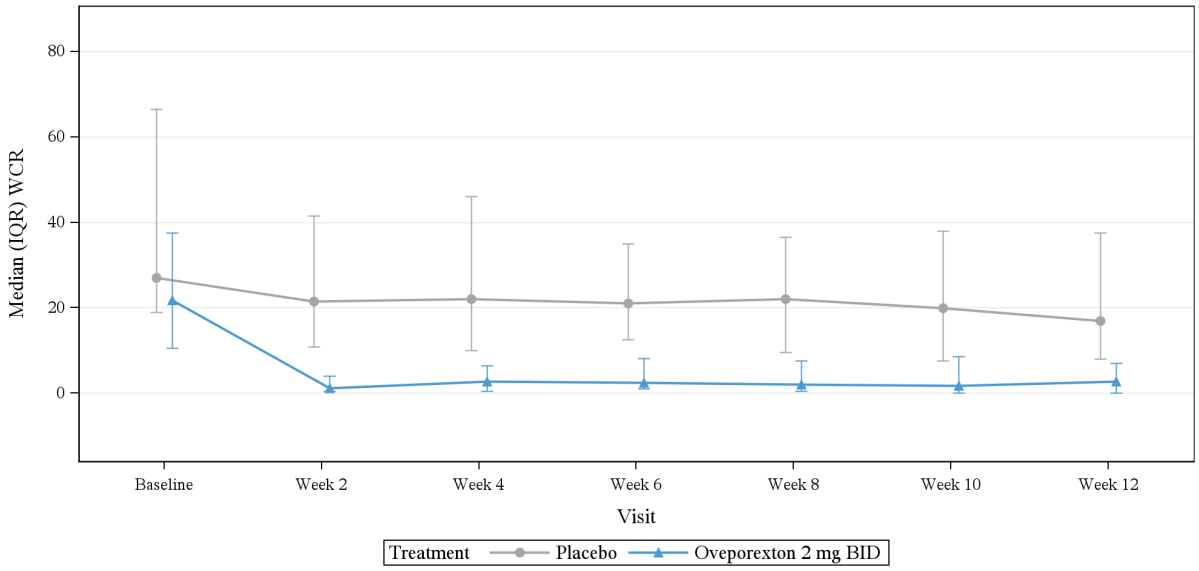
Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群で、WCR の oveporexton 群のプラセボ群に対する IRR（検証的な解析項目）は 0.25 であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.7.3.2-11）。




Source: TAK-861-3002 CSR, Figure 15.2.3.10.

**図 2.7.3.2-11　来院別の WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）のフォレストプロット（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）**

ベースライン時の WCR の中央値（Q1、Q3）は、プラセボ群では 27.0（19.0、66.5）であったのに対して、oveporexton 2 mg BID 群では 21.8（10.5、37.5）であった（TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.3.2）。Week 12 における WCR のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群では-39.1%であったのに対して、oveporexton 2 mg BID 群では-88.8%であった（図 2.7.3.2-12）。WCR の改善は、oveporexton 群で、初回評価時点〔最初の 2 週間（Day 1～14）に報告されたカタプレキシーエピソード数から算出〕に認められ、投与期間を通じて持続した。




Source: TAK-861-3002 CSR, Figure 15.2.3.11.

**図 2.7.3.2-12　WCR の中央値の推移（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）**

Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群で、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プラセボ群と比較して増加した（名目 p<0.001）。ベースライン時の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の中央値は、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群ともに 0.0 日／週であった（TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.3.7）。Oveporexton 2 mg BID 群では Week 12 において、1 週間あたりの未発現日数の中央値が 5.1 日／週に増加したのに対し、プラセボ群で 0.0 日／週であった。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の比（oveporexton 群／プラセボ群）は名目上有意であった（p<0.001）。

また、カタプレキシーの改善は FINI のカタプレキシードメインの改善によっても裏づけられた（2.7.3.2.2.3（4）2）⑦）。

### ③ 認知機能検査（注意力）－PVT

Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群で、プラセボ群と比較して日中に 2 回実施した PVT の推定平均反応遅延回数（検証的な解析項目）が減少し、統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意味のある注意力の改善が認められた（表 2.7.3.2-14）。

表 2.7.3.2-14　平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

| Treatment group | Estimate of Difference from Placebo | (95% CI) | p-value | adjusted p-value |
|---|---|---|---|---|
| OVE 2 mg BID (N=70) | -8.82 | (-12.70, -4.94) | <0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.2.
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
The PVT average number of lapses is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.
Results from multiple imputed data sets were imputed using Rubin's rules.

ベースライン時の日中に 2 回実施した PVT の平均反応遅延回数（SD）は、oveporexton 2 mg BID 群では 12.28（11.07）回であり、プラセボ群では 14.96（15.37）回であった（TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.13.2.1）。Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群の日中に 2 回実施した PVT による平均反応遅延回数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（95% CI）は、-8.82（-12.70, -4.94）であった（表 2.7.3.2-14）。

Week 12 に、PVT による反応遅延回数が正常範囲内となった被験者の割合は、プラセボ群では 23.5%であったのに対し、oveporexton 2 mg BID 群では 59.1%であった（TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.13.12）。

PVT の評価は眠気の程度に影響される可能性があるため、PVT の改善のうちどの程度が各 PVT 評価前に KSS により測定した眠気の改善を介さない oveporexton 自体の直接的な効果によるものかを評価するために、媒介分析を実施した。解析の結果、PVT の改善に対する oveporexton の効果は主に直接的な効果であり、KSS により測定した眠気に対する治療効果に起因しないことが示された。oveporexton 2 mg BID 群の PVT に対する直接的な効果の割合（95% CI）は、97.4（73.0, 119.2）%であった。KSS の代わりに MWT による平均睡眠潜時及び ESS を媒介因子として用いた追加解析でも、PVT に対する直接的な効果の割合は同程度であった（いずれも 80%超）。解析結果は TAK-861 Mediation Analysis Tables and Figures に示した。

さらに、ベースライン時並びに Week 8 及び Week 12 において、いずれの投与群でも投与後 1 時間及び 7 時間の PVT の平均反応遅延回数は同程度であり、PVT における oveporexton の治療効果は 1 日を通して持続することが示された（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.2）。

また、注意力、記憶力及び実行機能の改善は FINI の認知機能ドメインの改善によって裏づけられた（2.7.3.2.2.3（4）2）⑦）。

### ④ 認知機能症状（記憶力、実行機能）－CPAL、ONB、iDSST

Week 12 において、注意力に認められた統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善は、探索的評価項目である記憶力（CPAL により測定）及び実行機能（ONB 及び iDSST-s により測定）の改善によって裏づけられ、NT1 に関連する認知機能症状全体の改善とも整合していた（表 2.7.3.2-15 及び表 2.7.3.2-16）。

表 2.7.3.2-15　平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

| Treatment group | Estimate of Difference from Placebo | (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| OVE 2 mg BID (N=66) | -25.17 | (-36.70, -13.64) | <0.001 |

Source: TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.3.5.
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout.
The CPAL number of errors is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.
No imputation for missing data is applied.

表 2.7.3.2-16　線形混合効果モデルに基づく Week 12 における iDSST での正答数及び ONB での反応時間の平均値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

| Treatment group | LS Mean Difference from Placebo | (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| **iDSST-s Number of Correct Responses** | | | |
| OVE 2 mg BID (N=66) | 17.87 | (12.93, 22.82) | <0.001 |
| **ONB Speed of Performance** | | | |
| OVE 2 mg BID (N=66) | -0.09 | (-0.13, -0.05) | <0.001 |

Source: TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.3.5.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
No imputation for missing data is applied.

⑤ PGI-C

Week 12 の PGI-C による評価において、oveporexton 2 mg BID 群で全般的 NT1 症状に臨床的に意味のある改善が認められ、「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者（レスポンダー）のプラセボ群に対するオッズ比（検証的な解析項目）は 51.2 であり、統計学的に有意であった（p<0.001）（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.3）。

ベースライン時においては、ほとんどの被験者が NT1 症状の全般的重症度を「中等度」、「重度」又は「非常に重度」と評価した（PGI-S）。Week 12 の PGI-C による評価において、全般的 NT1 症状の改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群（14.7%）と比較して、oveporexton 2 mg BID 群（91.0%）で高かった（TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.5.3）。

⑥ NSS-CT

Week 12 の NSS-CT 合計スコアの改善を指標とした評価において、oveporexton 2 mg BID 群で、全般的 NT1 症状（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（p<0.001）かつ臨床的に重要な改善が認められた。

Week 12 における oveporexton 2 mg BID 群の NSS-CT 合計スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、-18.11（-21.25, -14.96）であった（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.4）。これらの改善は、臨床的に意味のある改善とされる閾値（4 ポイント）を大きく上回っていた。ベースライン時に

「軽度」に分類された被験者は、いずれの群でも 5%未満であった（oveporexton 2 mg BID 群：4.3%、プラセボ群：0%）（TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.6.2）

ベースライン時に「重度」及び「非常に重度」の重症度カテゴリーに分類された被験者の割合は、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 61.5%及び 65.7%であった（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.4）。

Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群では「重度」及び「非常に重度」の重症度カテゴリーに分類された被験者が見られなかったのに対し、プラセボ群では 47.0%が「重度」及び「非常に重度」に分類された。また、oveporexton 2 mg BID 群ではほとんどの被験者（76.1%）が「軽度」に分類されたのに対し、プラセボ群では「軽度」に分類された被験者は 8.8%であった（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.4）。

NSS-CT のドメイン及び各項目のスコアに関する考察は TAK-861-3002 CSR Section 11.1.3.2 に記載した。

⑦ FINI

Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群で、NT1 症状の影響を受ける機能ドメイン（疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動、日常責任）のベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（$p<0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

ベースライン時及び Week 12 の FINI のドメインスコアの平均値（SD）を表 2.7.3.2-17 に示した。

Week 12 において、FINI の機能ドメインのスコアが基準集団の基準値（基準平均値+1 SD）以下であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して oveporexton 2 mg BID 群で高かった（oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ、疲労：79.1%及び 11.8%、認知機能：67.2%及び 20.6%、社会的活動：83.6%及び 26.5%、日常活動：59.7%及び 2.9%、日常責任：68.7%及び 8.8%）（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.5）。

表 2.7.3.2-17 FINI のドメインスコアの要約（最大の解析対象集団）（TAK-861-3002 試験）

| | Mean (SD) Domain Score | |
|---|---|---|
| **Domain** | **Placebo** | **OVE 2 mg BID** |
| **Visit[a]** | **(N=35)** | **(N=70)** |
| Tiredness | | |
| Baseline | 69.5 (18.05) | 67.2 (21.31) |
| Week 12 | 63.8 (24.10) | 21.5 (17.32) |
| Cognitive Functioning | | |
| Baseline | 51.1 (23.27) | 49.0 (26.70) |
| Week 12 | 46.2 (26.86) | 15.6 (17.98) |
| Cataplexy | | |
| Baseline | 45.0 (23.67) | 40.7 (24.59) |
| Week 12 | 36.5 (20.58) | 15.4 (17.94) |
| Social Activities | | |
| Baseline | 53.0 (22.40) | 47.9 (28.07) |
| Week 12 | 51.5 (25.56) | 13.6 (20.03) |
| Everyday Activities | | |
| Baseline | 68.8 (15.08) | 68.4 (18.70) |
| Week 12 | 62.7 (21.51) | 20.9 (16.98) |
| Everyday Responsibilities | | |
| Baseline | 63.1 (22.07) | 58.7 (24.55) |
| Week 12 | 59.3 (26.81) | 18.7 (22.24) |

Source: TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.8.1

a. For Baseline: placebo n=35; oveporexton 2 mg BID n=70. For Week 12: placebo n=34; oveporexton 2 mg BID n=67.

Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.

0 indicates the best health and 100 the worst health.

⑧ SF-36

Week 12 において、oveporexton 2 mg BID 群で、SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの各サマリースコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）にプラセボ群と比較して統計学的に有意（$p<0.001$）かつ臨床的に重要な改善が認められた。

ベースライン時の精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）はすべての投与群で 45（基準値-0.5 SD）未満であり、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 38.9（9.66）及び 38.3（8.05）であった。Week 12 における oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群の精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）はそれぞれ 48.3（7.42）及び 38.5（9.60）であり、oveporexton 2 mg BID 群で 9.4 ポイントの臨床的に重要な改善が認められた（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.6）。Week 8 及び Week 12 の oveporexton 群の精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値は基準集団と同程度であった。

ベースライン時の身体的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）はすべての投与群で 45（基準値-0.5 SD）に近く、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 50.5（7.91）及び 48.8（8.31）であった。Week 12 における身体的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 54.9（6.25）及び 49.1（7.77）であり、oveporexton 2 mg BID 群で 4.4 ポイントの臨床的に重要な改善が認められた（TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.6）。

SF-36 の各質問のスコアに関する考察は TAK-861-3002 CSR Section 11.1.3.10 に記載した。

### 3）有効性のその他の探索的評価項目

その他の探索的評価項目の結果は TAK-861-3002 CSR Section 11.1.3 に記載した。

## 2.7.3.2.2.4 TAK-861-2003 試験

重複記載を避けるため、本項では本 LTE 試験の結果の要約のみを示し、詳細は 2.7.3.5 に記載した。

本項に示すデータは TAK-861-2003 試験の interim CSR（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から要約したものであり、有効性の結果は MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア、WCR の主要な中間解析に限定した。

### （1）被験者の内訳

被験者の内訳は TAK-861-2003 interim CSR Section 10.1 に記載した。

2.7.3.1.5.3（1）に記載したように、NT2 患者を対象とした第 2 相試験（TAK-861-2002 試験）の被験者は、試験開始当初は、本 LTE 試験への移行可能であったが、TAK-861-2002 試験の結果からこの集団におけるベネフィットが示されなかったため、TAK-861-2002 試験から LTE 試験に移行した NT2 患者計 58 例が、治験実施計画書改訂版 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）の施行に伴い試験中止となった（TAK-861-2002 Abbreviated CSR, Section 10.1）。被験者の内訳、有効性及び安全性の結果は、NT1 患者についてのみ記載した。

プラセボ対照試験から LTE 試験への移行率は高く、TAK-861-2001 試験を完了した 109 例中 104 例（95.4%）、TAK-861-3001 試験を完了した 157 例中 150 例（95.5%）及び TAK-861-3002 試験を完了した 101 例中 100 例（99%）が、LTE 試験に移行した。TAK-861-1001 試験の完了から LTE 試験に移行可能となるまでの期間が長かったため、TAK-861-1001 試験のパート G からの移行例数は 2 例であった。全体として、ほとんどの被験者（97.8%）が投与を中断することなく移行した。

LTE 試験開始時は、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群を設定していたが、第 2 相試験の結果を受け、oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群を中止し、1 mg BID 群を追加した。oveporexton 0.5 mg BID 群のすべての被験者は 1 mg BID 群に切り替え、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群のすべての被験者は 2 mg BID 群に切り替えた。

全体として、アジア太平洋地域（22 施設）、欧州（50 施設）及び北米（21 施設）の計 93 施設で合計 356 例が登録され、治験薬を 1 回以上投与された。

データカットオフ時点で、最初の被験者が本試験に登録されてから 2 年超が経過しており、40 例（11.2%）を除く全例が試験を継続していた。中止した 40 例のうち、25 例は 6 ヵ月以内に中止し、さらに 8 例がその後の 6 ヵ月（7～12 ヵ月）以内に中止した（12 ヵ月以内の中止は合計 33 例）。2 年以内に合計 40 例が中止に至った。これら 40 例の中止理由は以下のとおりである。

・有害事象：17 例（4.8%）

さらに 1 例が TEAE（重度のカタプレキシー）のため試験を中止し、TEAE に関連する中止の割合は 5.1%であった。ただしこの被験者については、EDC の Disposition ページ

では主な中止の理由が「被験者による中止」と記録されていた一方で、Adverse Event ページでは「TEAE による中止」と記録されていた。

- 被験者による中止：13 例（3.7%）
- 死亡、追跡不能及び治験実施計画書からの逸脱：各 1 例（<1%）
- その他の理由：7 例（2.0%）

### （2）被験者背景

人口統計学的特性は投与群間で類似していた。被験者の人種は約半数が白人（52.2%）であり、性別は約半数が女性（52.5%）であった。被験者の年齢の中央値は 29.0 歳（範囲：17～65 歳）であった。

### （3）既往歴及び他の基準値の特性

アルコール摂取は 166 例（46.6%）から報告され、158 名（44.4%）は飲酒歴がなかった。73 例（20.5%）から喫煙していることが報告され、243 例（68.3%）は喫煙歴がなかった。

TEAE が 2 回記録されないようにするため、LTE 試験の既往歴には先行試験終了時に継続中の医学的状態及び TEAE（回復及び継続中の両方）を含めた。主な（いずれかの PT で 5%以上）SOC は、精神障害（不眠症、34.8%）、腎および尿路障害（頻尿、19.4%、尿意切迫、10.4%）、感染症および寄生虫症（上咽頭炎、8.7%）、神経系障害（頭痛、8.7%）及び胃腸障害（流涎過多、6.2%）であった。

先行試験の終了時に継続しており、既往歴として記録された不眠症及び尿関連の TEAE を TAK-861-2003 interim CSR Section 12.2.1.1 に記載した。

### （4）治験薬への曝露及び遵守状況

投与期間の中央値は 185.0 日であった。データカットオフ時点における LTE 試験での oveporexton 投与期間別の被験者数（%）は、6 ヵ月以上が 190 例（53.4%）、12 ヵ月以上が 87 例（24.4%）、18 ヵ月以上が 85 例（23.9%）、24 ヵ月以上が 35 例（9.8%）であった。

治験薬の交付数及び返却数で評価したところ、ほとんどの被験者が治験薬の投与を遵守しており、遵守率が 70%未満であった被験者数は 6 例であった。服薬遵守率の中央値は 96.4%であった。

カタプレキシーe-diary の遵守率は高く、試験期間を通じてほとんどの 2 週間期間において、被験者の 80%超が各 2 週間期間中に 10 日以上記録していた（TAK-861-2003 interim CSR, Table 15.2.3.3）。

### （5）有効性の主要評価項目

TAK-861-2003 試験は安全性を主要評価項目とし、有効性の結果は副次評価項目とした。

### （6）副次評価項目

重複記載を避けるため、LTE 試験の結果を以下に要約し、実際のデータは 2.7.3.5 に示した。

1）MWT による平均睡眠潜時

Month 6（LTE 試験で唯一の MWT 評価時点）において、被験者の大部分で MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった。先行試験で認められた平均睡眠潜時の改善は、すべての oveporexton 投与群で LTE 試験の Month 6 まで持続した。

2）ESS

LTE 試験の Month 24 において、被験者の大部分で ESS 合計スコアが 10 以下であった。

3）WCR

LTE 試験中の WCR は先行試験のベースライン時と比較して約半分に低下し、臨床的に意味のある改善が引き続き認められた。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.3.1 第 2 相試験及び第 3 相試験の個々の試験結果の比較（試験間比較）

本項では、推奨用法・用量である oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID 投与を評価した第 2 相試験及び第 3 相試験の集団特性及び有効性の結果を詳細に比較する。TAK-861-2001 試験（2 mg BID 群）、TAK-861-3001 試験（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）及び TAK-861-3002 試験（2 mg BID 群）のデータを試験毎に記載した。Oveporexton 0.5 mg BID 群、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群の結果は TAK-861-2001 CSR に記載した。

##### 2.7.3.3.1.1 試験対象集団

（1）被験者の内訳

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者数は、TAK-861-2001 試験（プラセボ群及び oveporexton 2 mg BID 群）、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験で、それぞれ 43 例、167 例及び 105 例であった。

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。

TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験の被験者の完了・中止状況の詳細はそれぞれ 2.7.3.2.2.1（1）、2.7.3.2.2.2（1）及び 2.7.3.2.2.3（1）に記載した。

（2）人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性は 3 試験間で概して類似していた（表 2.7.3.3-1）。

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。TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験では、TAK-861-2001 試験と比較して、ベースライン時の WCR 及びウォッシュアウトを必要とするナルコレプシー治療薬の使用歴を有する被験者の割合が高かった。2.7.3.1.5.2（3）に記載したとおり、第 2 相試験と第 3 相試験間でカタプレキシーe-diary の形式が変更された。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性の試験間比較（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) 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, Section 10.4.1 and 10.4.2; TAK-861-3002 CSR, Section 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).

### 2.7.3.3.1.2 有効性の結果

2.7.3.2 では、第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）及び第 3 相試験（TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験）の個々の結果を主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目（第 2 相試験）の順で記載した。本項（試験間比較）では結果を症状別にまとめた。

本項では、以下を含む広範な NT1 症状に対する oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID 投与の総合的なベネフィットを示すデータを記載した。

- EDS 及びカタプレキシーの早期かつ持続的な改善
- NT1 に伴う認知機能症状（注意力、記憶力、実行機能）の改善
- 入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害の減少
- NT1 の影響を受ける機能ドメイン及び QOL の改善

#### （1）EDS

いずれの第 3 相試験においても、第 2 相試験の結果と同様に、MWT 及び ESS 合計スコア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。

Week 12（第 3 相試験）において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアのベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して統計学的に有意（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（表 2.7.3.3-2）。これらの結果は、第 2 相試験の Week 8 において、oveporexton 2 mg BID 群で同様に、ベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して統計学的に有意（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結果と整合していた（表 2.7.3.3-2）。これらの平均睡眠潜時の改善は、MWT 及び ESS 合計スコアの投与開始後の初回評価時点〔MWT：Week 4（第 2 相試験）及び Week 8（第 3 相試験）、ESS：Week 2（第 2 相試験）及び Week 4（第 3 相試験）〕で認められ、Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）まで持続した。

**表 2.7.3.3-2　線形混合効果モデルに基づく MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| **MWT** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | 24.67 (18.87, 30.46) | 13.83 (10.23, 17.44) | 17.20 (13.66, 20.73) | 20.09 (16.57, 23.61) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **ESS Total Score** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | -11.30 (-14.44, -8.16) | -8.00 (-9.87, -6.13) | -9.75 (-11.59, -7.90) | -9.53 (-11.10, -7.97) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |

Source: TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.1 and 11.4.1.2.1; TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.1.1 and 11.1.1.2; TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.1.1 and 11.1.1.2.
Mean sleep latency: mean of the sleep latency from the 4 MWT sessions.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
No imputation for missing data was applied in phase 2. Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules (phase 3).

さらに、3 試験を通じて oveporexton 群に無作為化された被験者では、48.2%～81.0%で MWT による平均睡眠潜時が正常範囲内に改善し、66.7%～95.2%で ESS 合計スコアが正常範囲内に改善しており、全体として多くの被験者で EDS の正常化が達成された（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3 MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアが正常範囲に改善した被験者の割合の試験間比較（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 Week 8 | | TAK-861-3001 Week 12 | | | TAK-861-3002 Week 12 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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) |
| | | | | % | | | |
| MWT ≥20 minutes [a] | 4.8 | 81.0 | 5.6 | 48.2 | 56.5 | 0 | 68.7 |
| ESS total score ≤10[b] | 19.0 | 95.2 | 16.7 | 66.7 | 82.8 | 11.8 | 83.6 |

Source: TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.1.2.1; TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.2.1; TAK-861-3001 CSR, Sections 11.1.1.1 and 11.1.1.2; TAK-861-3002 CSR, Sections 11.1.1.1 and 11.1.1.2.

a. Normative non-NT1 MWT sleep latencies defined as ≥20 minutes (Krahn et al. 2021).

b. Normative non-NT1 ESS total score defined as ≤10 (Johns and Hocking 1997).

第 3 相試験の投与後 1 時間及び 7 時間の KSS、NSS-CT の EDS ドメインスコア（項目 1～7）及び Week 12 を含む投与期間中に e-diary で報告された昼寝のデータは、EDS の改善を支持する結果であった。第 3 相試験の Week 8 及び Week 12 の KSS において、oveporexton 群で、日中を通して臨床的に重要な眠気の軽減が一貫して認められた（いずれも名目 p≤0.017）。第 2 相試験では KSS による評価を実施しなかった。Week 8（第 2 相試験）及び Week 12（第 3 相試験）の NSS-CT の EDS ドメインスコア（項目 1～7）において、oveporexton 群で一貫して改善が認められた（いずれも名目 p<0.001）（2.7.3.3.1.2（4））。さらに、Week 12 において、oveporexton 群でプラセボ群と比較して週あたりの昼寝の回数が少なく、1 日の昼寝の合計時間が減少し、また週あたりの昼寝をしなかった日数が多かった。

### （2）カタプレキシー

いずれの第 3 相試験においても、第 2 相試験の結果と同様に、カタプレキシーエピソードの発現率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。

Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、統計学的に有意（p≤0.011）かつ臨床的に意味のある WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）が認められた（表 2.7.3.3-4）。

WCR の改善は初回評価時点〔最初の 2 週間（Day 1～14）に報告されたカタプレキシーエピソード数から算出〕に認められ、Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）まで持続した。

表 2.7.3.3-4　一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく WCR の試験間比較（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 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| IRR (95% CI) | 0.36 (0.16, 0.79) | 0.34 (0.20, 0.57) | 0.38 (0.23, 0.61) | 0.25 (0.15, 0.42) |
| p-value (adjusted p-value) | 0.011 (0.034) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |

Source: TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.2.2; TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.1; TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.1.
If a diary for a given day reports ≥0 cataplexy episodes, the day was counted as non-missing diary day.
The analysis used a generalized estimating equations model featuring a negative binomial distribution and a log link function. The model included visit, treatment, treatment-by- visit interaction, baseline WCR, age (TAK-861-2001 only), and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout) as explanatory variables.
An IRR <1 indicates a lower WCR with oveporexton compared with placebo.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
No imputation for missing data was applied in phase 2. Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules (phase 3).

さらに、3 試験を通じて、Week 8（第 2 相試験）及び Week 12（第 3 相試験）の来院前の 2 週間において、oveporexton 群でプラセボ群と比較してカタプレキシーエピソードの未発現日数が増加した（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　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の中央値の試験間比較（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 Week 8 | | TAK-861-3001 Week 12 | | | TAK-861-3002 Week 12 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 number of cataplexy-free days per week | 3.5 | 6.4 | 0.5 | 3.8 | 4.0 | 0.0 | 5.1 |

Source: TAK-861-2001 CSR, Table 15.2.14.6; TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.1; TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.1

Week 8 及び Week 12 において、oveporexton 群で FINI のカタプレキシードメイン及び NSS-CT のカタプレキシードメインスコア（項目 8～10）に一貫した改善が認められたことから（いずれも名目 p<0.001）、WCR の低下が裏づけられた（2.7.3.3.1.2（4））。

### （3）注意力、記憶力及び実行機能

いずれの第 3 相試験においても、第 2 相試験の結果と同様に、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、記憶力及び実行機能に臨床的に重要な改善が認められた。

Week 12（第 3 相試験）において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、日中に 2 回実施した PVT の推定平均反応遅延回数がプラセボ群と比較して減少し、注意力に統計学的に有意（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（表 2.7.3.3-6）。

これらの結果は、第 2 相試験の Week 8 において oveporexton 2 mg BID 群で同様に、日中に 2 回実施した PVT による推定平均反応遅延回数がプラセボ群と比較して減少し、注意力に臨床的に意味のある改善が認められた結果と整合していた（表 2.7.3.3-6）。

また、Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、記憶力（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 での正答数により評価）に臨床的に重要な改善が認められた（表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-6　平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく PVT での平均反応遅延回数及び CPAL での過誤数のベースラインからの変化量の試験間比較（TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）

| | TAK-861-2001 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| **PVT Mean Number of Lapses** | | | | |
| Estimate difference from placebo (95% CI) | -9.45 (-15.66, -3.24) | -9.68 (-13.61, -5.75) | -10.51 (-14.41, -6.62) | -8.82 (-12.70, -4.94) |
| p-value (adjusted p-value) | 0.003 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **CPAL Number of Errors**[a] | | | | |
| Estimate difference from placebo (95% CI) | -16.92 (-30.12, -3.71) | -15.34 (-24.12, -6.56) | -14.63 (-23.36, -5.91) | -25.17 (-36.70, -13.64) |
| p-value | 0.012 | <0.001 | 0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Tables 15.2.10.6.6 and Table 15.2.10.6.7; TAK-861-3001 CSR, Sections 11.1.2.2 and 11.1.3.5; TAK-861-3002 CSR, Sections 11.1.2.2 and 11.1.3.5.

a. For CPAL, N= 55 for TAK-861-3001 OVE 1 mg BID, N=62 for TAK-861-3001 OVE 2 mg BID, and N=66 for TAK-861-3002. The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout.

Adjusted p-value (phase 3): smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.

The PVT average number of lapses and CPAL number of errors are square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.

No imputation for missing data is applied (PVT in phase 2; CPAL in phase 2 and 3); results from multiple imputed data sets were imputed using Rubin's rules for PVT in phase 3.

表 2.7.3.3-7　線形混合効果モデルに基づく ONB での反応時間及び iDSST-s での正答数のベースラインからの変化量の試験間比較（TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）

| | TAK-861-2001 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=56) | OVE 2 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) |
| **ONB Speed of Performance**[a] | | | | |
| LS mean difference | -0.07 | -0.09 | -0.10 | -0.09 |
| from placebo (95% CI) | (-0.12, -0.02) | (-0.12, -0.05) | (-0.14, -0.07) | (-0.13, -0.05) |
| p-value | 0.006 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| **iDSST-s Number of Correct Responses** | | | | |
| LS mean difference | 7.33 | 12.54 | 13.17 | 17.87 |
| from placebo (95% CI) | (1.06, 13.61) | (8.12, 16.95) | (8.83, 17.51) | (12.93, 22.82) |
| p-value | 0.022 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Source: TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.10.6.8; TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.3.5; TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.3.5.

a. For ONB, N=60 for TAK-861-3001 OVE 2 mg BID

The MMRM model included fixed effects for the baseline value, treatment, visit, and treatment by visit interaction, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout.

第 3 相両試験において、PVT での反応遅延回数が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）の割合は、oveporexton 群でプラセボ群と比較して名目上有意に高く、臨床的に意味のある注意力の改善が示された（Performance Outcome Assessment Evidence Dossier: Psychomotor Vigilance Test）。さらに、3 試験を通じて、oveporexton 群の被験者の 59.1%～68.8%で PVT での反応遅延回数が正常化したことから（表 2.7.3.3-8）、oveporexton が NT1 患者の認知機能を回復させることが示された。

表 2.7.3.3-8　PVT での反応遅延回数が正常化した又は臨床的に意味のある被験者内変動の閾値を達成した被験者の割合の試験間比較（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 Week 8 | | TAK-861-3001 Week 12 | | | TAK-861-3002 Week 12 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | OVE 2 mg BID (N=21) | PBO (N=36) | OVE 1 mg BID (N=57) | OVE 2 mg BID (N=64) | PBO (N=34) | OVE 2 mg BID (N=66) |
| | | | | % | | | |
| MWPC: decrease of ≥2 lapses | N/A | N/A | 25.7 | 71.9 | 62.5 | 17.6 | 57.6 |
| ≤6 lapses on PVT [a] | 28.6 | 66.7 | 19.4 | 63.2 | 68.8 | 23.5 | 59.1 |

Source: Performance Outcome Assessment Evidence Dossier: Psychomotor Vigilance Test, Appendix A: COS Psychometric Evidence Report of Phase 3 TAK-861 (TAK-861-3001 and TAK-861-3002), Table 26; TAK-861 Benefits and Risks, Table: Key Benefits Effects Table Based on Study TAK-861-2001; TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.13.12; TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.13.12

a. Normative non-NT1 number of lapses on PVT ≤6

さらに、患者報告による認知機能障害（BC-CCI-E で評価）は、第 3 相試験において Week 12 に一貫して臨床的に重要な改善を示した。

### （4）睡眠関連 NT1 症状

いずれの第 3 相試験においても、第 2 相試験の結果と同様に、睡眠麻痺、入眠時／出眠時幻覚及び夜間睡眠障害を含む睡眠関連 NT1 症状に臨床的に重要な改善が認められた。EDS 及びカタプレキシードメインスコアの改善（2.7.3.3.1.2（1）、2.7.3.3.1.2（2））に加えて、Week 12（第 3 相試験）において、oveporexton の両用量群で、全被験者を対象とした NSS-CT の入眠時／出眠時幻覚（項目 11～12）及び睡眠麻痺（項目 13～14）のドメインスコアにプラセボ群と比較して有意水準 5%で名目上有意な改善が認められた（いずれも名目 p≤0.002）。これらの結果は、第 2 相試験の Week 8 において、oveporexton 2 mg BID 群で同様に、全被験者を対象とした NSS-CT の入眠時／出眠時幻覚（項目 11～12）及び睡眠麻痺（項目 13～14）のドメインスコアがプラセボ群と比較して改善し、有意水準 5%で名目上有意であった（いずれも名目 p≤0.006）結果と整合していた。

Week 12 において、第 3 相両試験の oveporexton 2 mg BID 群で、NSS-CT の夜間睡眠障害のドメインスコア（項目 15）にプラセボ群と比較して改善が認められたが（名目 p=0.008 及び p=0.028）、TAK-861-2001 試験の oveporexton 2 mg BID 群及び TAK-861-3001 試験の oveporexton 1 mg BID 群では改善は認められなかった（それぞれ名目 p=0.076 及び名目 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。

睡眠関連 NT1 症状における改善は、第 2 相試験及び第 3 相試験の oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、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 睡眠の割合が減少したことによって裏づけられた。第 3 相試験において、夜間の総 REM 睡眠割合にも軽度の減少が認められたが、Week 12 において約 4%の減少であり、年齢相応の基準値（Ohayon et al. 2004）をわずかに下回るものであった。

### （5）全般的 NT1 症状及び重症度

いずれの第 3 相試験においても、第 2 相試験の結果と同様に、全般的 NT1 症状及び重症度に臨床的に意味のある改善が認められた。

Week 12（第 3 相試験）において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、全般的 NT1 症状に臨床的に意味のある改善が認められ、PGI-C で評価したレスポンダーのプラセボ群に対するオッズ比は統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）（表 2.7.3.3-9）。これらの結果は、第 2 相試験の Week 8 において、oveporexton 2 mg BID 群で同様に、PGI-I で評価したレスポンダーのプラセボ群に対するオッズ比が統計学的に有意であった結果と整合していた（表 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-9　一般化推定方程式（二項分布）に基づく PGI-C レスポンダーの試験間比較（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 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| **PGI-I/C Responders (Much or Very Much Improved)** [a] | | | | |
| Responder rate estimate | 0.86 | 0.69 | 0.94 | 0.90 |
| (95% CI) | (0.63, 0.95) | (0.55, 0.83) | (0.88, 1.01) | (0.82, 0.97) |
| Odds ratio (95% CI) | 33.35 (5.65, 197.06) | 8.44 (3.22, 22.12) | 62.17 (16.40, 235.60) | 51.21 (14.14, 185.42) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |

Source: TAK-861-2001 CSR Erratum, TLFs Table 15.2.4.2.2, TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.3; TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.3.

a. As mentioned in Section 2.7.3.1.5.2 (3), severity of NT1 symptoms in TAK-861-2001 was assessed using the PGI-I and CGI-I scales, while in TAK-861-3001 and -3002, the terminology was updated to PGI-C and CGI-C, respectively. These measures are equivalent.

Responders are the participants reporting “1=very much improved” or “2=much improved” on PGI-I/C.

The analysis used a generalized estimating equations model featuring a binomial distribution and a logit link function. The model included visit, treatment, treatment-by-visit interaction, baseline PGI-S, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout as explanatory variables.

The odds of being a responder in a treatment group represent the ratio of the probability of being a responder to the probability of being a nonresponder. The odds ratio compares the odds of being a responder between oveporexton and placebo. An odds ratio >1 indicates a higher probability of responding with oveporexton compared with placebo.

Adjusted p-value (phase 3): smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.

No imputation for missing data was applied in phase 2. Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin’s rules (phase 3).

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 及び CGI-S 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、NSS-CT 合計スコア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（表 2.7.3.3-10）。

表 2.7.3.3-10　線形混合効果モデルに基づく NSS-CT 合計スコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | -17.53 (-22.60, -12.47) | -14.37 (-17.81, -10.93) | -16.88 (-20.24, -13.52) | -18.11 (-21.25, -14.96) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |

Source: TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.2.2; TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.4; TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.4.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout (phase 3 only), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity (TAK-861-3001 and -3002).
No imputation for missing data was applied in phase 2. Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules (phase 3).

### （6）NT1 症状の影響を受ける機能、QOL 及び治療満足度

いずれの第 3 相試験においても、第 2 相試験の結果と同様に、NT1 症状の影響を受ける機能ドメイン及び QOL の改善が認められ、治療に対する高い治療満足度が示された。

#### 1）FINI

第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、上述の NT1 症状及び全般的重症度の変化は、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）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。第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）で評価した FINI の疲労、認知機能及びカタプレキシードメインスコアにおいて、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で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（2.7.3.3.1.2（2）、2.7.3.3.1.2（3））。さらに、第 3 相試験では Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、3 試験を通じて評価した NT1 に影響を受ける他の 3 つの機能ドメイン（社会的活動、日常活動、日常の責任）に統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）（表 2.7.3.3-11）。これら 3 つの機能ドメインの改善は第 2 相試験でも認められた（いずれも p<0.001）。FINI ドメインにおけるこれらの改善は、投与開始後の初回評価時点〔Week 4（第 2 相試験）又は Week 8（第 3 相試験）〕に認められ、Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）まで持続した。

表 2.7.3.3-11　線形混合効果モデルに基づく FINI ドメインスコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| **Cognitive Functioning** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | NA | -30.70 (-39.21, -22.19) | -37.92 (-46.17, -29.66) | -30.17 (-38.50, -21.84) |
| p-value (adjusted p-value) | NA | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **Cataplexy** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | NA | -18.18 (-26.01, -10.34) | -22.43 (-30.09, -14.77) | -19.10 (-26.06, -12.14) |
| p-value (adjusted p-value) | NA | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **Tiredness** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | NA | -33.09 (-41.84, -24.33) | -46.02 (-54.53, -37.52) | -40.77 (-48.60, -32.94) |
| p-value (adjusted p-value) | NA | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **Social Activities** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | -32.77 (-44.36, -21.19) | -25.50 (-34.29, -16.11) | -31.14 (-40.07, -22.22) | -36.11 (-44.83, -27.38) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **Everyday Activities** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | -46.49 (-59.95, -33.04) | -32.09 (-40.61, -23.56) | -43.30 (-51.62, -34.97) | -41.17 (-49.21, -33.14) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **Everyday Responsibilities** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | -50.37 (-64.15, -36.60) | -26.90 (-37.19, -16.62) | -34.34 (-44.41, -24.27) | -39.22 (-48.82, -29.62) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |

Source: TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.2.5; TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.5; TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.5.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout (phase 3 only), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
No imputation for missing data was applied in phase 2. Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules (phase 3).

さらに、第 3 相試験全体を通じて（第 2 相試験のデータなし）、FINI の疲労、認知機能、社会的活動、日常活動及び日常責任の各機能ドメインにおいて、EDS のない基準集団から算出した基準値（基準平均値+1 SD）以下のスコアを示した被験者の割合は、プラセボ群と比較して oveporexton 群で高かった（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-12　FINI ドメインスコアが正常範囲の閾値以下であった被験者の割合の試験間比較（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）

| | TAK-861-3001 Week 12 | | | TAK-861-3002 Week 12 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=41) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | PBO (N=35) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| | % of Participants with Score within the Normative Mean + 1 SD | | | | |
| Tiredness (≤42) | 22.2 | 75.4 | 90.6 | 11.8 | 79.1 |
| Cognitive Functioning (≤20) | 8.3 | 70.2 | 75.0 | 20.6 | 67.2 |
| Social Activities (≤33) | 44.4 | 75.4 | 85.9 | 26.5 | 83.6 |
| Everyday Activities (≤24) | 2.8 | 40.4 | 59.4 | 2.9 | 59.7 |
| Everyday Responsibilities (≤27) | 27.8 | 64.9 | 67.2 | 8.8 | 68.7 |

TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.8.4; TAK-861-3002 CSR, Table 15.2.8.4.
Normative non-NT1 FINI scores defined by (Crawford et al. 2024).

また、いずれの第 3 相試験でも、6 つの FINI ドメインすべてについて、患者内の臨床的に意味のある変化量に基づいて定義したレスポンダー割合に、名目上有意な差が認められ、臨床的に意味のある改善が達成されていることを支持する結果が得られた（表 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-13　投与群別の Week 12 における FINI ドメインのレスポンダーの割合〔TAK-861-3001 試験 PRP（N=167）及び TAK-861-3002 試験 PRP（N=105）〕

| | | | | | Oveporexton Treatment Arms | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FINI Domain | MWPC | Study | Status | Placebo | 1 mg BID | 2 mg BID |
| Tiredness | -35 | 3001 | n | 36 | 57 | 64 |
| | | | Improved, n (%) | 3 (8.3%) | 31 (54.4%) | 50 (78.1%) |
| | | | OR (CI) | - | 13.12 (3.60, 47.78) | 39.29 (10.47, 147.38) |
| | | | p-value | - | <0.0001 | <0.0001 |
| | | 3002 | n | 34 | - | 67 |
| | | | Improved, n (%) | 4 (11.8%) | - | 47 (70.1%) |
| | | | OR (CI) | - | - | 17.63 (5.49, 56.63) |
| | | | p-value | - | - | <0.0001 |
| Cognitive Functioning | -30 | 3001 | n | 36 | 57 | 64 |
| | | | Improved, n (%) | 3 (8.3%) | 30 (52.6%) | 41 (64.1%) |
| | | | OR (CI) | - | 12.22 (3.36, 44.45) | 19.61 (5.41, 71.06) |
| | | | p-value | - | <0.0001 | <0.0001 |
| | | 3002 | n | 34 | - | 67 |
| | | | Improved, n (%) | 7 (20.6%) | - | 38 (56.7%) |
| | | | OR (CI) | - | - | 5.05 (1.93, 13.22) |
| | | | p-value | - | - | 0.0007 |

表 2.7.3.3-13　投与群別の Week 12 における FINI ドメインのレスポンダーの割合〔TAK-861-3001 試験 PRP（N=167）及び TAK-861-3002 試験 PRP（N=105）〕（続き）

| | | | | | Oveporexton Treatment Arms | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **FINI Domain** | **MWPC** | **Study** | **Status** | **Placebo** | **1 mg BID** | **2 mg BID** |
| Cataplexy | -20 | 3001 | n | 36 | 57 | 64 |
| | | | Improved, n (%) | 8 (22.2%) | 30 (52.6%) | 42 (65.6%) |
| | | | OR (CI) | - | 3.89 (1.52, 9.98) | 6.68 (2.61, 17.10) |
| | | | p-value | - | 0.0048 | <0.0001 |
| | | 3002 | n | 34 | - | 67 |
| | | | Improved, n (%) | 9 (26.5%) | - | 40 (59.7%) |
| | | | OR (CI) | - | - | 4.12 (1.67, 10.17) |
| | | | p-value | - | - | 0.0018 |
| Social Activities | -25 | 3001 | n | 36 | 57 | 64 |
| | | | Improved, n (%) | 6 (16.7%) | 32 (56.1%) | 44 (68.8%) |
| | | | OR (CI) | - | 6.40 (2.31, 17.76) | 11.00 (3.95, 30.61) |
| | | | p-value | - | 0.0002 | <0.0001 |
| | | 3002 | n | 34 | - | 67 |
| | | | Improved, n (%) | 4 (11.8%) | - | 46 (68.7%) |
| | | | OR (CI) | - | - | 16.43 (5.13, 52.62) |
| | | | p-value | - | - | <0.0001 |
| Everyday Activities | -35 | 3001 | n | 36 | 57 | 64 |
| | | | Improved, n (%) | 4 (11.1%) | 35 (61.4%) | 48 (75.0%) |
| | | | OR (CI) | - | 12.73 (3.96, 40.94) | 24.00 (7.35, 78.37) |
| | | | p-value | - | <0.0001 | <0.0001 |
| | | 3002 | n | 34 | - | 67 |
| | | | Improved, n (%) | 3 (8.8%) | - | 47 (70.1%) |
| | | | OR (CI) | - | - | 24.28 (6.65, 88.70) |
| | | | p-value | - | - | <0.0001 |
| Everyday Responsibilities | -30 | 3001 | n | 36 | 57 | 64 |
| | | | Improved, n (%) | 9 (25.0%) | 36 (63.2%) | 46 (71.9%) |
| | | | OR (CI) | - | 5.14 (2.04, 12.99) | 7.67 (3.02, 19.44) |
| | | | p-value | - | 0.0006 | <0.0001 |
| | | 3002 | n | 34 | - | 67 |
| | | | Improved, n (%) | 6 (17.6%) | - | 48 (71.6%) |
| | | | OR (CI) | - | - | 11.79 (4.21, 33.00) |
| | | | p-value | - | - | <0.0001 |

PRP: the subset of the FAS population that gave a response to at least 1 FINI item at Baseline.
Source: Patient-Reported Outcome Assessment Evidence Dossier: FINI, Appendix A: Phase 3 FINI Psychometric Validation (TAK-861-3001 and TAK-861-3002), Table 31

### 2）SF-36、EQ-5D-5L 及び TSQM

第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、上述の NT1 症状及び疾患全体の重症度の変化は SF-36 及び EQ-5D-5L の健康関連 QOL ドメインで認められた改善にも反映されていた。

Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）において、oveporexton 1 及び 2 mg BID 群で、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プラセボ群と比較して臨床的に重要な改善が認められた（TAK-861-2001 試験：名目上 $p \leq 0.001$、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験 $p < 0.001$）（表 2.7.3.3-14）。

各ドメインスコアもこれらの結果を反映しており、Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）において、評価された 8 つのドメイン〔身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康〕のうち 7 ドメインで、プラセボ群と比較して臨床的に重要な改善が認められた（第 3 相試験ではいずれも名目 p≤0.006）（TAK-861-3001, Table 15.2.9.4 及び TAK-861-3002, Table 15.2.9.4）。

表 2.7.3.3-14 線形混合効果モデルに基づく SF-36 の各コンポーネントのサマリースコアのベースラインからの変化量の試験間比較（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 Week 8 | TAK-861-3001 Week 12 | | TAK-861-3002 Week 12 |
|---|---|---|---|---|
| | OVE 2 mg BID (N=21) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=66) | OVE 2 mg BID (N=70) |
| **Mental component summary** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | 11.69 (7.25, 16.13) | 6.79 (3.05, 10.53) | 10.11 (6.50, 13.72) | 9.32 (6.00, 12.64) |
| p-value (adjusted p-value) | <0.001 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |
| **Physical component summary** | | | | |
| LS mean difference from placebo (95% CI) | 6.71 (2.76, 10.66) | 5.54 (3.40, 7.67) | 6.26 (4.17, 8.35) | 5.01 (2.55, 7.46) |
| p-value (adjusted p-value) | 0.001 (NA) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) | <0.001 (<0.001) |

Source: TAK-861-2001 CSR, Section 11.4.1.3.2.4; TAK-861-3001 CSR, Section 11.1.2.6 TAK-861-3002 CSR, Section 11.1.2.6.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications requiring washout (phase 3 only), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
No imputation for missing data was applied in phase 2. Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules (phase 3).

EQ-5D-5L インデックススコア及び視覚的アナログ尺度のスコアが改善し、また TSQM で高い治療満足度が得られたことから、QOL の改善が示された。

### 2.7.3.3.2 併合解析

#### 2.7.3.3.2.1 第 1 相試験の併合解析（Phase 1 NT1 Pool）

第 1 相試験では、oveporexton 0.5 mg QD、4 mg QD 及び 4 mg BID の用法及び用量において、MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR に投与開始後の初回評価時点（それぞれ Day 1、Week 1、Week 2）から改善が認められ、EDS 及びカタプレキシーに対する早期の効果発現が示された。これらの結果から、NT1 に対する oveporexton の早期の有効性が裏づけられた。

## （1）併合集団

### 1）解析対象集団

Phase 1 NT1 Pool の最大の解析対象集団は、TAK-861-1001 試験のパート D 及びパート G で無作為化されたすべての被験者合計 31 例〔oveporexton 群 22 例（0.5 mg BID 群：5 例、4 mg QD 群：3 例、4 mg BID 群：14 例）及びプラセボ群 9 例〕で構成した（ISE, Table 2.2.1）。

### 2）被験者の内訳

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 31 例のうち 5 例が、被験者による中止〔3 例（9.7%）〕及び有害事象〔2 例（6.5%）〕のため、試験を中止した（ISE, Table 2.1.1）。

### 3）人口統計学的特性及びベースライン特性

TAK-861-1001 試験のパート D 及びパート G の人口統計学的特性は、投与群間で概して類似していた（ISE, Table 2.3.1）。被験者の人種は 58.1%がアジア人、32.3%が白人であった。

被験者の年齢の中央値は 31.0 歳（範囲：18～64 歳）であった。

TAK-861-1001 試験のパート D 及びパート G を通じて、診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の中央値を含め、原疾患のベースライン特性は投与群間で概して類似していた（ISE, Table 2.4.1）。ベースライン時の平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR は投与群間で偏りはなかった。

## （2）有効性の結果

以下の解析はすべて名目上の p 値を用いた。

### 1）EDS

Oveporexton は投与初日に速やかに効果を発現する。

ベースライン時の MWT による平均睡眠潜時（SD）は、oveporexton 0.5 mg QD 群で 3.78（2.476）分、oveporexton 4 mg QD 群で 1.58（1.528）分、oveporexton 4 mg BID 群で 4.17（3.018）分、プラセボ群で 3.76（2.825）分であった（ISE, Table 2.5.1.1）。MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者は、oveporexton 各用法及び用量群並びにプラセボ群のいずれにも認められなかった（ISE, Table 2.5.2.1）。

Day 1 において、oveporexton 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群で、MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して改善が認められ、速やかな効果発現が示された（表 2.7.3.3-15）。

Week 4 において、oveporexton 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群で、MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して改善が認められた（名目 $p \leq 0.0375$）（表 2.7.3.3-15）。MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上（正常範囲内）であった被験者の割合は、oveporexton 4 mg BID 群では被験者の 90.9%であったのに対し、oveporexton の他の用量群及びプラセボ群では 20 分以上に達した被験者は認められなかった（ISE, Table 2.5.2.1）。

表 2.7.3.3-15 Phase 1 NT1 Pool：線形混合効果モデルに基づく MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

| Visit<br>Parameter | Placebo<br>(N=9) | Oveporexton<br>0.5 mg QD<br>(N=5) | Oveporexton<br>4 mg QD<br>(N=3) | Oveporexton<br>4 mg BID<br>(N=14) |
|---|---|---|---|---|
| Day 1 | | | | |
| n | 9 | 5 | 3 | 13 |
| LS mean (SE) | -0.47 (3.291) | 19.79 (4.616) | 39.28 (5.908) | 32.24 (2.729) |
| 95% CI | (-7.23, 6.30) | (10.34, 29.25) | (27.17, 51.39) | (26.64, 37.84) |
| Difference from placebo | | | | |
| LS mean (SE) | | 20.26 (5.629) | 39.75 (6.746) | 32.71 (4.281) |
| 95% CI | | (8.71, 31.81) | (25.91, 53.59) | (23.91, 41.50) |
| p-value | | 0.0013 | <0.0001 | <0.0001 |
| Week 2 | | | | |
| n | 9 | 5 | 2 | 11 |
| LS mean (SE) | 2.55 (3.636) | 6.09 (5.061) | 14.21 (7.712) | 24.75 (3.287) |
| 95% CI | (-5.02, 10.12) | (-4.39, 16.58) | (-1.70, 30.11) | (17.94, 31.57) |
| Difference from placebo | | | | |
| LS Mean (SE) | | 3.54 (6.196) | 11.65 (8.516) | 22.20 (4.911) |
| 95% CI | | (-9.32, 16.41) | (-5.93, 29.24) | (12.01, 32.40) |
| p-value | | 0.5734 | 0.1840 | 0.0002 |
| Week 4 | | | | |
| n | 8 | 5 | 2 | 11 |
| LS mean (SE) | -1.16 (1.922) | 6.14 (2.827) | 13.58 (3.945) | 26.83 (1.675) |
| 95% CI | (-5.13, 2.81) | (0.30, 11.98) | (5.48, 21.68) | (23.39, 30.28) |
| Difference from placebo | | | | |
| LS mean (SE) | | 7.30 (3.310) | 14.74 (4.315) | 27.99 (2.601) |
| 95% CI | | (0.46, 14.14) | (5.87, 23.61) | (22.64, 33.34) |
| p-value | | 0.0375 | 0.0021 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.5.3.1

Mean sleep latency = mean of the sleep latency from the 4 MWT sessions.

The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, cohort, treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

ベースライン時の ESS 合計スコアの平均値（SD）は、oveporexton 0.5 mg QD 群で 18.8（1.79）、oveporexton 4 mg QD 群で 18.3（4.04）、oveporexton 4 mg BID 群で 19.1（3.58）、プラセボ群で 17.9（3.55）であった（ISE, Table 2.6.1.1）。ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）であった被験者は、oveporexton 各用法及び用量群並びにプラセボ群のいずれにも認められなかった（ISE, Table 2.6.2.1）。

Week 1 において、oveporexton 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群で、ESS 合計スコアのベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、速やかな効果発現が示された（名目 p≤0.0019）（表 2.7.3.3-16）。

Week 4 において、oveporexton 4 mg QD 群及び 4 mg BID 群で、ESS 合計スコアのベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して改善が認められた（名目 p≤0.0004）（表 2.7.3.3-16）。また、ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）であった被験者の割合は、プラセボ群では 12.5%であったのに対し、oveporexton 0.5 mg BID 群では 20.0%、4 mg QD 群では 100%、4 mg BID 群では 100%であった（ISE, Table 2.6.2.1）。

表 2.7.3.3-16 Phase 1 NT1 Pool：線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

| Visit<br>Parameter | Placebo<br>(N=9) | Oveporexton<br>0.5 mg QD<br>(N=5) | Oveporexton<br>4 mg QD<br>(N=3) | Oveporexton<br>4 mg BID<br>(N=14) |
|---|---|---|---|---|
| Week 1 | | | | |
| n | 9 | 5 | 2 | 14 |
| LS mean (SE) | -2.22 (1.419) | -10.97 (2.108) | -17.82 (3.125) | -12.79 (1.162) |
| 95% CI | (-5.15, 0.71) | (-15.31, -6.63) | (-24.26, -11.38) | (-15.19, -10.40) |
| Difference from placebo | | | | |
| LS mean (SE) | | -8.75 (2.512) | -15.60 (3.401) | -10.57 (1.858) |
| 95% CI | | (-13.92, -3.57) | (-22.61, -8.58) | (-14.41, -6.74) |
| p-value | | 0.0019 | 0.0001 | <0.0001 |
| Week 2 | | | | |
| n | 8 | 5 | 2 | 13 |
| LS mean (SE) | -1.47 (1.665) | -9.17 (2.331) | -16.82 (3.498) | -13.47 (1.341) |
| 95% CI | (-4.91, 1.96) | (-13.97, -4.37) | (-24.04, -9.59) | (-16.24, -10.71) |
| Difference from placebo | | | | |
| LS mean (SE) | | -7.69 (2.843) | -15.35 (3.850) | -12.00 (2.157) |
| 95% CI | | (-13.55, -1.84) | (-23.29, -7.40) | (-16.45, -7.56) |
| p-value | | 0.0120 | 0.0005 | <0.0001 |
| Week 3 | | | | |
| n | 8 | 5 | 2 | 12 |
| LS mean (SE) | -1.27 (1.455) | -9.37 (2.093) | -17.32 (3.100) | -13.87 (1.209) |
| 95% CI | (-4.30, 1.77) | (-13.73, -5.01) | (-23.80, -10.84) | (-16.39, -11.35) |
| Difference from placebo | | | | |
| LS mean (SE) | | -8.10 (2.504) | -16.05 (3.384) | -12.60 (1.918) |
| 95% CI | | (-13.33, -2.87) | (-23.13, -8.97) | (-16.60, -8.61) |
| p-value | | 0.0042 | 0.0001 | <0.0001 |
| Week 4 | | | | |
| n | 8 | 5 | 2 | 11 |
| LS mean (SE) | -1.52 (1.502) | -5.37 (2.148) | -16.32 (3.193) | -13.58 (1.263) |
| 95% CI | (-4.65, 1.62) | (-9.84, -0.89) | (-22.99; -9.64) | (-16.20, -10.95) |
| Difference from placebo | | | | |
| LS mean (SE) | | -3.85 (2.579) | -14.80 (3.490) | -12.06 (1.987) |
| 95% CI | | (-9.24, 1.54) | (-22.11, -7.50) | (-16.19, -7.93) |
| p-value | | 0.1515 | 0.0004 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.6.3.1

The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, cohort, treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

### 2）カタプレキシー

Oveporexton の作用は速やかに発現し、WCR の改善は初回評価時点〔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〕で認められた。

Week 4 において、oveporexton 4 mg QD 群及び 4 mg BID 群で、WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）に改善が認められた。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、すべての oveporexton 群で WCR の改善が認められた（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17 Phase 1 NT1 Pool：一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく WCR（最大の解析対象集団）

| Visit<br>Parameter | Placebo<br>(N=9) | Oveporexton<br>0.5 mg QD<br>(N=5) | Oveporexton<br>4 mg QD<br>(N=3) | Oveporexton<br>4 mg BID<br>(N=14) |
|---|---|---|---|---|
| Week 2 | | | | |
| n | 9 | 5 | 3 | 14 |
| Incidence rate | 11.08 | 3.77 | 1.24 | 2.13 |
| 95% CI | (7.52, 16.33) | (2.25, 6.31) | (0.29, 5.32) | (1.08, 4.20) |
| IRR (OVE vs placebo) | | | | |
| Estimate | | 0.34 | 0.11 | 0.19 |
| 95% CI | | (0.18, 0.63) | (0.03, 0.50) | (0.09, 0.43) |
| p-value | | 0.0006 | 0.0042 | <0.0001 |
| Week 4 | | | | |
| n | 9 | 5 | 2 | 13 |
| Incidence rate | 8.65 | 5.76 | 1.04 | 1.81 |
| 95% CI | (5.47, 13.66) | (2.81, 11.78) | (0.40, 2.68) | (0.95, 3.46) |
| IRR (OVE vs placebo) | | | | |
| Estimate | | 0.67 | 0.12 | 0.21 |
| 95% CI | | (0.28, 1.58) | (0.04, 0.35) | (0.10, 0.46) |
| p-value | | 0.3576 | <0.0001 | 0.0001 |

Source: ISE, Table 2.7.2.1

The analysis used a generalized estimating equations model featuring a negative binomial distribution and a log link function. The model includes cohort, visit, treatment, treatment-by-visit interaction, and baseline WCR as explanatory variables. The response variable in the model is the total number of episodes within a given 2-week period, and the log of (the number of non-missing diary days in the given period / 7) is included as offset in the model in order to estimate the WCR. An IRR < 1 indicates a lower WCR with Oveporexton compared to placebo.

### 2.7.3.3.2.2 Pivotal 試験の併合解析（Pivotal Trial Pool）

TAK-861-3001 試験と TAK-861-3002 試験の併合解析は、個々の試験では症例数が限られている重要な部分集団間の比較を可能にするため実施した。第 3 相臨床試験では、世界的に広い地理的分布を有し、性別、合併症、人種／民族及び前治療歴の面で多様かつ NT1 患者を代表する被験者集団を組み入れた。全体として、併合解析の結果は個々の試験で認められた知見をさらに裏づけるものであった。併合解析の主要な結果を以下に示す。

#### （1）併合集団

##### 1）解析対象集団

Pivotal Trial Pool の最大の解析対象集団は、Pivotal 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）で無作為化されたすべての被験者〔oveporexton 群 273 例（1 mg BID 群：61 例、2 mg BID 群：136 例）及びプラセボ群 76 例〕で構成した（ISE, Table 2.2.2）。

##### 2）被験者の内訳

合計 273 例が無作為化され、このうち 272 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた（ISE, Table 2.1.2）。1 例（TAK-861-3001 試験）は無作為化されたが治験薬を投与されなかった。この被験者は投与前の PK 評価用検体の採取を完了せず、その後追跡不能となった（TAK-861-3001 CSR, Section 10.1）。

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 272 例のうち 15 例が、有害事象〔6 例（2.2%）〕、被験者による中止〔5 例（1.8%）〕、治験実施計画書からの逸脱〔3 例（1.1%）〕、又はその他の理由〔1 例（1%未満）〕のため、試験を中止した（ISE, Table 2.1.2）。

### 3）人口統計学的特性及びベースライン特性

第 3 相試験全体で、人口統計学的特性は投与群間で概して類似していた（ISE, Table 2.3.2）。被験者の人種は約 3 分の 1 が白人（38.8%）であり、5.5%が不明（未収集）であった。

被験者の年齢の中央値は 27 歳（範囲：16～65 歳）であった。65 歳の組入れは [redacted] であった（oveporexton 1 mg BID 群）（ISE, Table 2.3.2）。

NT1 診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の平均値を含む原疾患のベースライン特性は、第 3 相試験全体を通じて投与群間で類似していた（ISE, Table 2.4.2）。ベースライン時の平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の中央値は投与群間で概ね同程度であった。

## （2）有効性の結果

以下の解析はすべて名目上の p 値を用いた。

### 1）EDS

個々の第 3 相試験の結果と同様に、併合解析でも、Week 12 においてすべての oveporexton 群で、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアに臨床的に意味のある改善が認められた。

Week 12 において、oveporexton 1 mg 及び 2 mg BID 群で、MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた（いずれも名目 p<0.0001）（表 2.7.3.3-18）。

Week 12 における MWT による平均睡眠潜時（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群で 19.30（11.362）分、2 mg BID 群で 23.26（10.202）分、プラセボ群で 3.92（5.896）分であった（ISE, Table 2.5.1.2）。

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の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ 15.90（12.65, 19.15）分及び 19.16（16.65, 21.68）分であった（表 2.7.3.3-18）。

MWT による平均睡眠潜時の改善は、oveporexton 1 mg 群又は 2 mg BID 群で Week 8（投与開始後の初回評価時点）に認められ、Week 12 まで持続した（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18　Pivotal Trial Pool：線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

| Parameter | Placebo (N=76) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=136) |
|---|---|---|---|
| n | 70 | 54 | 129 |
| LS mean (SE) | -1.14 (1.079) | 14.76 (1.367) | 18.02 (0.856) |
| 95% CI | (-3.27, 0.98) | (12.06, 17.45) | (16.33, 19.70) |
| Difference from placebo | | | |
| LS mean (SE) | | 15.90 (1.648) | 19.16 (1.277) |
| 95% CI | | (12.65, 19.15) | (16.65, 21.68) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.5.3.2
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, trial, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit, and treatment-by-visit interaction.

ベースライン時に平均睡眠潜時が 20 分以上（正常範囲内）であった被験者の割合は、oveporexton 1 mg BID 群、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 6.8%、2.2%及び 5.3%であった。Week 12 において、MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上であった被験者の割合は、プラセボ群では 2.9%であったのに対し、oveporexton 1 mg BID 群では 48.2%、2 mg BID 群では 62.8%であった（ISE, Table 2.5.2.2）。

MWT の改善は、性別、人種別、地域別及びナルコレプシー治療薬の使用歴の有無別のすべての部分集団解析で一貫していた（2.7.3.3.2.3）。

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、ESS 合計スコアのベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた（いずれも p<0.0001）（表 2.7.3.3-19）。Week 12 における ESS 合計スコアの平均値（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群で 8.3（4.64）、2 mg BID 群で 6.7（4.13）、プラセボ群で 16.4（4.67）であった（ISE, Table 2.6.1.2）。

ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群で-8.27（-9.82, -6.73）、2 mg BID 群で-9.71（-10.92, -8.50）であった（表 2.7.3.3-19）。

ESS 合計スコアにみられたこれらの改善は、Week 4（投与開始後の初回評価時点）に認められ、Week 8（第 2 相試験）又は Week 12（第 3 相試験）まで持続した（ISE, Table 2.6.1.2）。

表 2.7.3.3-19　Pivotal Trial Pool：線形混合効果モデルに基づく Week 12 における ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

| Parameter | Placebo (N=76) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=136) |
|---|---|---|---|
| n | 70 | 57 | 131 |
| LS mean (SE) | -1.74 (0.521) | -10.01 (0.651) | -11.44 (0.409) |
| 95% CI | (-2.76, -0.71) | (-11.29, -8.73) | (-12.25, -10.64) |
| Difference from placebo | | | |
| LS mean (SE) | | -8.27 (0.785) | -9.71 (0.614) |
| 95% CI | | (-9.82, -6.73) | (-10.92, -8.50) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.6.3.2
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, trial, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit, and treatment-by-visit interaction.

ベースライン時に ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）であった被験者の割合は、oveporexton 1 mg BID 群で 0%、oveporexton 2 mg BID 群で 2.2%、プラセボ群で 2.6%であった。Week 12 に ESS 合計スコアが 10 以下であった被験者の割合は、プラセボ群では 14.3%であったのに対し、oveporexton 1 mg BID 群では 66.7%、2 mg BID 群では 83.2%であった（ISE, Table 2.6.2.2）。

臨床的に意味のある ESS 合計スコアの改善は、性別、人種別、地域別及びナルコレプシー治療薬の使用歴の有無別のすべての部分集団解析で一貫していた（2.7.3.3.2.3）。

### 2）カタプレキシー

個々の第 3 相試験の結果と同様に、併合解析でも、Week 12 においてすべての oveporexton 群でカタプレキシー発現率に臨床的に意味のある改善が認められた。

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、臨床的に意味のある WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）が認められた（表 2.7.3.3-20）。

Week 12 において、WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でいずれも 0.4 未満であった（いずれも p<0.0001）（ISE, Table 2.7.2.2）。Week 12 における WCR のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ群では-28.3%であったのに対して、oveporexton 1 mg BID 群では-82.6%、2 mg BID 群では-82.1%であった（ISE, Table 2.7.1.2）。

臨床的に意味のある IRR は初回評価時点〔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〕に認められ、Week 12 まで持続した（ISE, Table 2.7.2.2）。

表 2.7.3.3-20 Pivotal Trial Pool：一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく Week 12 における WCR（最大の解析対象集団）

| Parameter | Placebo (N=76) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=136) |
|---|---|---|---|
| n | 70 | 57 | 130 |
| Incidence Rate | 27.89 | 7.81 | 8.95 |
| 95% CI | (21.89, 35.53) | (5.65, 10.80) | (6.99, 11.47) |
| IRR (OVE vs placebo) | | 0.28 | 0.32 |
| 95% CI | | (0.19, 0.41) | (0.23, 0.45) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.7.2.2
If a diary for a given day reported ≥0 cataplexy episodes, the day was counted as non-missing diary day.
The analysis used a generalized estimating equations model featuring a negative binomial distribution and a log link function. The model includes trial, visit, treatment, treatment-by-visit interaction, baseline WCR, and EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout) as explanatory variables.
An IRR < 1 indicates a lower WCR with oveporexton compared to placebo.

さらに、個々の第 3 相試験の結果と同様に、Week 12 において、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は、oveporexton 併合群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）でプラセボ群と比較して増加した（いずれも名目 p<0.05）（ISE, Table 2.7.3.2）。Week 12 の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の中央値は、プラセボ群では 0.0 日／週であったのに対し、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ 3.8 日／週及び 4.7 日／週であった（ISE, Table 2.7.3.1）。

WCR の臨床的に意味のある改善は、性別、人種、地理的地域及びナルコレプシー治療薬の使用歴の有無別のすべての部分集団解析で一貫していた（2.7.3.3.2.3）。

### 3）認知機能：注意力、記憶力及び実行機能

個々の第 3 相試験の結果と同様に、併合解析でも、注意力に臨床的に意味のある改善が認められ、記憶力及び実行機能に臨床的に重要な改善が認められた。

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、日中 2 回実施した PVT の推定平均反応遅延回数がプラセボ群と比較して減少し、臨床的に意味のある注意力の改善が認められた（表 2.7.3.3-21）。Week 12 において、日中 2 回実施した PVT による推定平均反応遅延回数のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ-10.29（-13.27, -7.32）及び-10.07（-12.80, -7.34）であった。

また、Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、記憶力（CPAL での過誤数により評価）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）にプラセボ群と比較して臨床的に重要な改善が認められた（いずれも名目 p<0.0001）（表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-23）。

CPAL での過誤数のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 8 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ-19.96（31.645）、-14.48（32.046）であったのに対し、プラセボ群では-1.83（41.042）であった。Week 12 でも同様に、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ-19.48（38.343）、-17.96（35.650）で

あったのに対し、プラセボ群は 1.68（51.826）であり、いずれの時点でも oveporexton 群でプラセボ群より大きな減少が認められた（ISE, Table 2.12.2）。

ONB での反応時間のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 8 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ-0.07（0.093）$log_{10}$ ms 及び-0.06（0.111）$log_{10}$ ms であったのに対し、プラセボ群では 0.01（0.106）$log_{10}$ ms であった。Week 12 でも同様に、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ではそれぞれ-0.09（0.089）$log_{10}$ ms 及び-0.08（0.105）$log_{10}$ ms であったのに対し、プラセボ群では 0.02（0.110）$log_{10}$ ms であり、いずれの時点でも oveporexton 群でプラセボ群より大きな低下が認められた（ISE, Table 2.12.2）。

iDSST-s での正答数のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、Week 8 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群では、それぞれ 7.70（10.221）及び 10.44（12.490）であったのに対し、プラセボ群では 1.14（12.864）であった。Week 12 でも同様に、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群では、それぞれ 11.66（11.199）及び 12.24（13.532）であったのに対し、プラセボ群は-3.13（13.783）であり、いずれの時点でも oveporexton 群でプラセボ群より大きな増加が認められた（ISE, Table 2.12.2）。

**表 2.7.3.3-21 Pivotal Trial Pool：平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）**

| Parameter | Placebo (N=76) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=136) |
|---|---|---|---|
| n | 70 | 57 | 130 |
| LS mean (SE) | 2.96 (1.297) | -7.33 (0.971) | -7.11 (0.772) |
| 95% CI | (0.42, 5.50) | (-9.24, -5.43) | (-8.62, -5.60) |
| Difference from placebo | | | |
| LS mean (SE) | | -10.29 (1.517) | -10.07 (1.393) |
| 95% CI | | (-13.27, -7.32) | (-12.80, -7.34) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.12.3

The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline, with fixed effects for trial, visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout).

The PVT number of lapses is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.

表 2.7.3.3-22 Pivotal Trial Pool：平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

| Parameter | Placebo (N=76) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=136) |
|---|---|---|---|
| n | 67 | 55 | 128 |
| LS mean (SE) | 3.37 (3.463) | -16.66 (2.818) | -16.40 (2.189) |
| 95% CI | (-3.42, 10.16) | (-22.18, -11.13) | (-20.69, -12.11) |
| Difference from placebo | | | |
| LS mean (SE) | | -20.03 (4.024) | -19.77 (3.576) |
| 95% CI | | (-27.91, -12.14) | (-26.78, -12.76) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.12.5

The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline, with fixed effects for trial, visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout).

The CPAL number of errors is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.

表 2.7.3.3-23 Pivotal Trial Pool：線形混合効果モデルに基づく Week 12 における ONB での反応時間及び iDSST-s での正答数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

| Cognitive Test Parameter | Placebo (N=76) | OVE 1 mg BID (N=61) | OVE 2 mg BID (N=136) |
|---|---|---|---|
| ONB Speed of Performance | | | |
| n | 66 | 56 | 126 |
| LS mean (SE) | 0.02 (0.011) | -0.06 (0.013) | -0.08 (0.009) |
| 95% CI | (0.00, 0.04) | (-0.09, -0.04) | (-0.09, -0.06) |
| Difference from placebo | | | |
| LS mean (SE) | | -0.08 (0.016) | -0.10 (0.013) |
| 95% CI | | (-0.12, -0.05) | (-0.12, -0.07) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |
| iDSST-s Number of Correct Responses | | | |
| n | 69 | 56 | 127 |
| LS mean (SE) | -3.79 (1.368) | 10.58 (1.673) | 11.62 (1.061) |
| 95% CI | (-6.48, -1.09) | (7.29, 13.87) | (9.53, 13.71) |
| Difference from placebo | | | |
| LS mean (SE) | | 14.37 (2.059) | 15.41 (1.628) |
| 95% CI | | (10.31, 18.42) | (12.20, 18.61) |
| p-value | | <0.0001 | <0.0001 |

Source: ISE, Table 2.12.7

The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, trial, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit, and treatment-by-visit interaction.

ONB speed of performance is presented as a $\log_{10}$ transformed value.

注意力、記憶力及び実行機能の改善は、性別、人種、地域及びナルコレプシー治療薬の使用歴の有無に関するすべての部分集団解析で一貫して認められた（2.7.3.3.2.3）。

#### 4）全般的 NT1 症状、重症度、機能、QOL

個々の第 3 相試験の結果と同様に、併合解析でも、全般的 NT1 症状、重症度、機能、QOL に臨床的に重要な改善が認められた。

これらの評価の併合結果は ISE Table 2.8.1～Table 2.8.2（PGI-C）、Table 2.9.1～Table 2.9.2（NSS-CT）、Table 2.10.1～Table 2.10.2（FINI）、Table 2.11.1～Table 2.11.4（SF-36）に示した。

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、FINI のすべてのドメイン（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）に臨床的に意味のある改善が認められた（ISE, Table 2.10.2）。さらに、FINI の疲労、認知機能、社会的活動、日常活動及び日常責任の機能ドメインのスコアが、EDS のない基準集団の基準値（基準平均値+1 SD）以下であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して oveporexton 群で高かった。

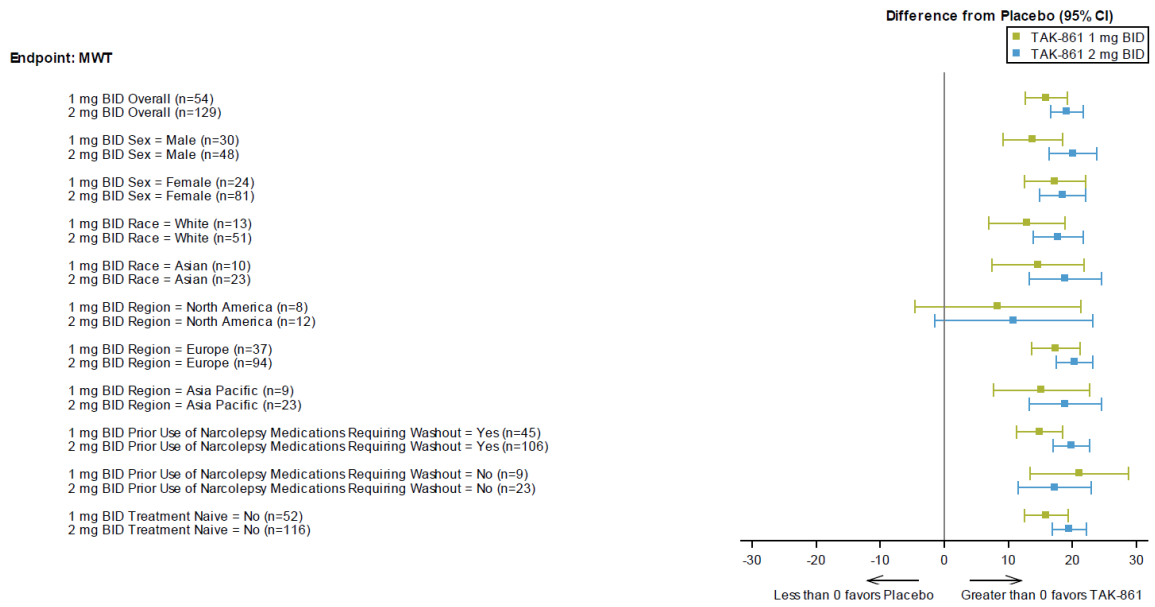
Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの各サマリースコアに臨床的に重要な改善が認められた（ISE, Table 2.11.2）。Week 12 の精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群で 47.1（9.50）、2 mg BID 群で 48.8（7.51）、プラセボ群で 38.3（11.32）であった。身体的コンポーネントのサマリースコアの平均値（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群で 54.7（6.20）、2 mg BID 群で 55.3（5.39）、プラセボ群で 49.1（7.09）であった（ISE, Table 2.11.1）。Week 12 の oveporexton 群における精神的コンポーネントのサマリースコアの平均値は基準集団と同程度であった。

### 2.7.3.3.2.3 部分集団における結果の比較

個々の試験の被験者数が比較的少なく、解釈に限界があった可能性のある重要な部分集団における治療効果を検討するため、特定の部分集団を対象に併合解析を実施した。性別、人種別、地域別及びナルコレプシー治療薬の使用歴の有無別によるすべての部分集団解析で、oveporexton 群のすべての評価項目で名目上有意な改善が認められた。

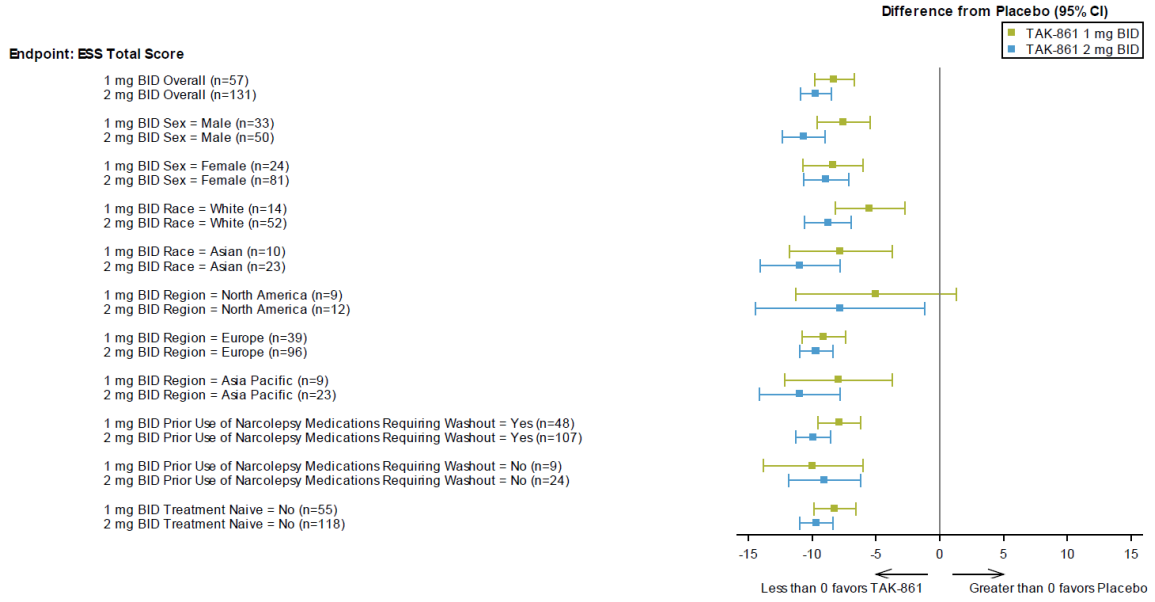
#### （1）EDS 及びカタプレキシー

Oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群、性別、人種別、地域別及び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で MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の改善が認められた。北米の部分集団は被験者数が比較的少なかったため（米国 26 例、カナダ 7 例）、階層ベイズモデルを用いた部分集団解析を実施し、地域ごとの推定値が、全体としての治療効果と矛盾しないように調整した（2.7.3.3.2.3（4））。MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR に対する部分集団解析のフォレストプロットをそれぞれ図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3 に示した。統計解析結果をそれぞれ ISE Table 2.5.4、ISE Table 2.6.4 及び ISE Table 2.7.2.3 に示した。



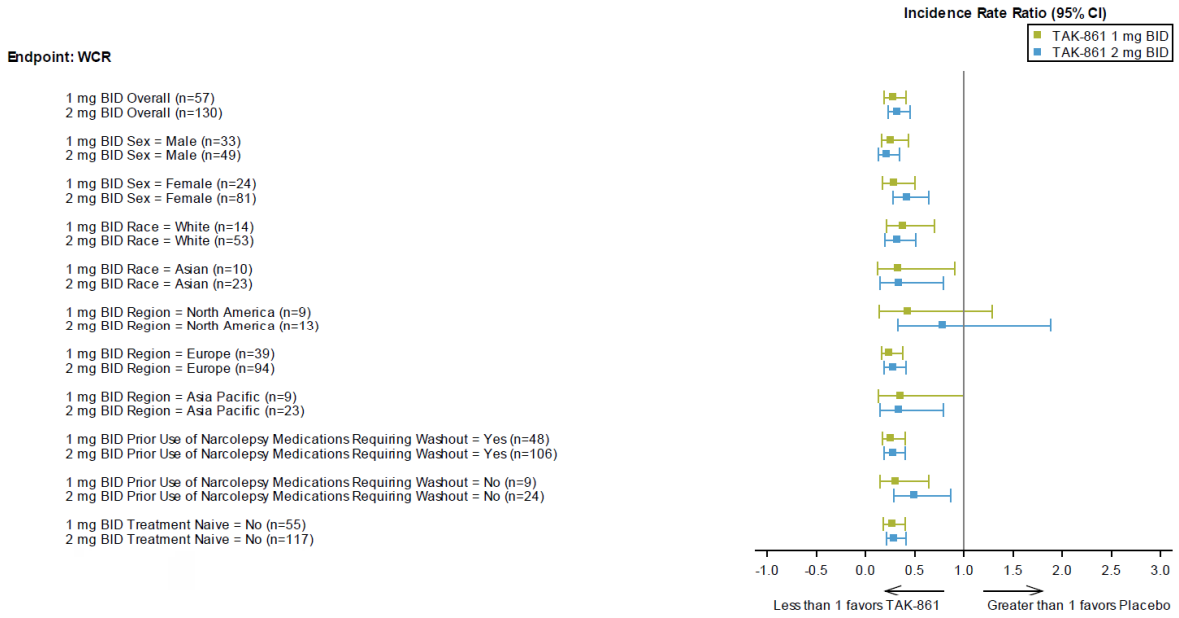

Source: ISE, Figure 2.1

図 2.7.3.3-1　Pivotal Trial Pool：MWT による平均睡眠潜時の部分集団解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団の部分集団）




Source: ISE, Figure 2.1

図 2.7.3.3-2　Pivotal Trial Pool：ESS 合計スコアの部分集団解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団の部分集団）




Source: ISE, Figure 2.1

**図 2.7.3.3-3　Pivotal Trial Pool：WCR（負の二項分布）の部分集団解析のフォレストプロット（最大の解析対象集団の部分集団）**

### （2）認知機能：注意力、記憶力、実行機能

Oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、性別、人種別、地域別及び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で、PVT での反応遅延回数、CPAL での過誤数、ONB での反応時間及び iDSST での正答数に改善が認められた。これらの部分集団解析のフォレストプロットを ISE Figure 2.1 に示した。統計解析結果を ISE Table 2.12.4、Table 2.12.6 及び Table 2.12.8 に示した。

### （3）併合解析におけるその他の評価項目

Oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、性別、人種別、地域別及び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で、PGI-C、NSS-CT、FINI のすべてのドメイン、SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの各サマリースコアに、改善が認められた。特筆すべき点として、PGI-C で「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者（レスポンダー）のプラセボ群に対するオッズ比は、全体解析と同様に、各部分集団において oveporexton 2 mg BID 群の方が 1 mg BID 群よりも数値上大きかった。

これらの部分集団解析のフォレストプロットを ISE Figure 2.1 に示した。統計解析結果をそれぞれ ISE Table 2.8.3、Table 2.9.4、Table 2.10.3 及び Table 2.11.3 に示した。

### （4）TAK-861-3001 試験：地域部分集団解析

第 3 相試験では、TAK-861-3001 試験にのみ北米の被験者が組み入れられた。北米の部分集団は主に米国の被験者で構成されており、その内訳は米国が 26 例、カナダが 7 例であった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.1.3.1）。北米の部分集団における地域別の MWT による平

均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の推定値は、他の部分集団の推定値と比較して差異が認められた（図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3）。一部の地域では、部分集団の被験者数が少ないという制限に対処するため、階層ベイズモデルを用いた部分集団解析を実施した。

治験実施計画書に規定した地域別解析区分に合わせて、北米、欧州及びアジア太平洋の 3 地域の部分集団を用いた。この解析方法により、各部分集団間で情報を借用することで、被験者数の少なさやばらつきの大きさにより制限を受ける各部分集団単独の解析から得られた推定値と比べて、推定の精度を高めることができた。

TAK-861-3001 試験では、階層ベイズモデルを用いた感度分析の結果、NT1 患者における MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR について、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の地域別部分集団の推定値は、全体の治療効果と整合しており、同程度であることが示された（表 2.7.3.3-24、表 2.7.3.3-25 及び表 2.7.3.3-26）。

**表 2.7.3.3-24　階層ベイズモデルに基づく地域別の 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のプラセボ群との差（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）**

| | | Frequentist estimates | | Bayesian shrinkage estimates | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Treatment group** | | **Mean difference** | | **Mean difference** | **95% Credible** |
| **Subgroup** | **n** | **from placebo** | **95% CI** | **from placebo** | **Interval** |
| OVE 1 mg BID | | | | | |
| FAS | 61 | 13.83 | (10.23, 17.44) | | |
| North America | 12 | 5.57 | (-4.46, 15.60) | 11.08 | (1.87, 17.64) |
| Europe | 40 | 16.34 | (12.21, 20.47) | 15.35 | (11.50, 19.35) |
| Asia Pacific | 9 | 13.57 | (5.09, 22.05) | 13.62 | (7.35, 19.48) |
| OVE 2 mg BID | | | | | |
| FAS | 66 | 17.20 | (13.66, 20.73) | | |
| North America | 13 | 11.37 | (1.55, 21.20) | 15.60 | (7.32, 21.54) |
| Europe | 43 | 19.29 | (15.23, 23.35) | 18.46 | (14.72, 22.25) |
| Asia Pacific | 10 | 16.77 | (8.21, 25.33) | 17.12 | (11.04, 22.72) |

Source: TAK-861-3001 CSR, Table 10.

The frequentist estimates are based on MMRM model with placebo-based multiple imputation (TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.1.3.1 and Table 15.2.1.5).

The Bayesian shrinkage estimates are derived from a hierarchical model with weakly informative prior distribution placed on the subgroup treatment effects.

表 2.7.3.3-25 階層ベイズモデルに基づく地域別の ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | Frequentist estimates | | Bayesian shrinkage estimates | |
|---|---|---|---|---|---|
| Treatment group<br>Subgroup | n | Mean difference from placebo | 95% CI | Mean difference from placebo | 95% Credible Interval |
| OVE 1 mg BID | | | | | |
| FAS | 61 | -8.00 | (-9.87, -6.13) | | |
| North America | 12 | -4.62 | (-10.36, 1.13) | -6.98 | (-10.70, -1.72) |
| Europe | 40 | -9.16 | (-11.23, -7.10) | -8.90 | (-10.87, -6.96) |
| Asia Pacific | 9 | -8.62 | (-13.56, -3.69) | -8.43 | (-11.94, -4.81) |
| OVE 2 mg BID | | | | | |
| FAS | 66 | -9.75 | (-11.59, -7.90) | | |
| North America | 13 | -7.78 | (-13.96, -1.61) | -9.24 | (-12.98, -4.55) |
| Europe | 43 | -9.77 | (-11.80, -7.75) | -9.81 | (-11.70, -7.91) |
| Asia Pacific | 10 | -11.45 | (-16.25, -6.65) | -10.46 | (-14.22, -7.36) |

Source: TAK-861-3001 CSR, Table 12

The frequentist estimates are based on MMRM model with placebo-based multiple imputation (TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.2.3.1 and Table 15.2.2.5).

The Bayesian shrinkage estimates are derived from a hierarchical model with weakly informative prior distribution placed on the subgroup treatment effects.

表 2.7.3.3-26 階層ベイズモデルに基づく地域別の Week 12 における WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | Frequentist estimates | | Bayesian shrinkage estimates | |
|---|---|---|---|---|---|
| Treatment group<br>Subgroup | n | IRR | 95% CI | IRR | 95% Credible Interval |
| OVE 1 mg BID | | | | | |
| FAS | 61 | 0.34 | (0.20, 0.57) | | |
| North America | 12 | 0.58 | (0.13, 2.56) | 0.46 | (0.16, 1.27) |
| Europe | 40 | 0.29 | (0.17, 0.48) | 0.31 | (0.18, 0.49) |
| Asia Pacific | 9 | 0.37 | (0.10, 1.38) | 0.39 | (0.15, 0.92) |
| OVE 2 mg BID | | | | | |
| FAS | 66 | 0.38 | (0.23, 0.61) | | |
| North America | 13 | 0.56 | (0.16, 1.96) | 0.47 | (0.19, 1.14) |
| Europe | 43 | 0.33 | (0.19, 0.59) | 0.36 | (0.21, 0.58) |
| Asia Pacific | 10 | 0.31 | (0.08, 1.22) | 0.39 | (0.14, 0.88) |

Source: TAK-861-3001 CSR, Table 14.

The frequentist estimates are based on generalized estimating equations model with placebo-based multiple imputation (TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.3.3.1 and Table 15.2.3.5).

The Bayesian shrinkage estimates are derived from a hierarchical model with weakly informative prior distribution placed on the subgroup treatment effects.

An IRR (oveporexton vs placebo) <1 indicates a lower WCR with oveporexton compared with placebo.

### 2.7.3.3.2.4 日本人部分集団における有効性（TAK-861-3001 試験）

#### （1）被験者の内訳

組み入れられた 25 例全例が無作為化され（プラセボ群 6 例、oveporexton 1 mg BID 群 9 例、2 mg BID 群 10 例）、治験薬を 1 回以上投与された。

本 25 例全例が試験を完了し、このうち 21 例（84.0 %）が LTE 試験に移行した（TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.1.1.1.jp）。

### （2）人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人部分集団の人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性について、症例数が少ないことによる相違は認められたものの、日本人部分集団と全体集団の間に意味のある差は認められなかった。女性の割合は oveporexton 群全体で 68.4%及びプラセボ群で 66.7%であった。被験者の年齢の中央値は 23 歳（範囲：16～65 歳）であった。NT1 診断時の年齢の平均値（SD）は 22.9（12.31）歳であった。ベースライン時の平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の平均値は日本人部分集団と全体集団の間に明らかな差は認められなかった。ベースライン時の平均睡眠潜時（SD）は oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.8（1.48）分、4.1（7.84）分及び 2.1（1.93）分、ESS 合計スコアの平均値（SD）はそれぞれ 18.1（2.20）、19.5（2.76）、及び 19.5（1.05）、WCR の中央値（範囲）はそれぞれ 44.0（8～156)、39.5（13～125）、及び 25.5（9～60）であった（TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.1.4.1.1.jp 及び Table 15.1.4.2.1.jp）。

### （3）治験薬への曝露及び遵守状況

合計 19 例が oveporexton の投与を受け、6 例がプラセボの投与を受けた。投与期間の中央値は、すべての投与群（oveporexton 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群）で 84.0 日であった。

治験薬の交付数及び返却数により評価したところ、ほとんどの被験者が治験薬の投与を遵守しており、いずれの投与群でも遵守率は 70%以上であった。服薬遵守率の中央値は、oveporexton 群全体では 100.0%、プラセボ群では 93.7%であった（TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.3.7.1.jp）。

### （4）有効性の結果

有効性の主要及び副次評価項目の結果において、日本人部分集団と全体集団の間に明らかな違いはみられなかった。

#### 1）有効性の主要評価項目

##### ① MWT による平均睡眠潜時

Week 12 における MWT による平均睡眠潜時（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群で 14.9（10.30）分、2 mg BID 群で 17.6（8.83）分、プラセボ群で 1.4（1.25）分であった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.1.1.1）。

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の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ 13.57（5.09, 22.05）分及び 16.77（8.21, 25.33）分であった（表 2.7.3.3-27）。

表 2.7.3.3-27　線形混合効果モデルに基づく Week 12 における MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| Visit | | | | LS Mean Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Treatment Group | n | LS Mean (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -7.80 (5.026) | (-18.23, 2.63) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | 5.77 (4.689) | (-3.97, 15.51) | 13.57 (4.068) | (5.09, 22.05) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | 8.97 (3.992) | (0.68, 17.25) | 16.77 (4.110) | (8.21, 25.33) |

Source: TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.2.1.3.1.jp
The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

### 2）有効性の副次評価項目

#### ① ESS

Week 12 における ESS 合計スコアの平均値（SD）は、oveporexton 1 mg BID 群で 9.0（5.17）、2 mg BID 群で 6.3（3.56）、プラセボ群で 17.7（3.78）であった（TAK-861-3001 CSR, Table 15.2.2.1.1）。

ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ-8.62（-13.56, -3.69）分及び-11.45（-16.25, -6.65）分であった（表 2.7.3.3-28）。

表 2.7.3.3-28　線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | | | LS Mean Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit | | | | | |
| Treatment Group | n | LS Mean (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -0.95 (2.741) | (-6.59, 4.69) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -9.57 (2.451) | (-14.62, -4.53) | -8.62 (2.372) | (-13.56, -3.69) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -12.40 (2.172) | (-16.87, -7.93) | -11.45 (2.307) | (-16.25, -6.65) |

Source: TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.2.2.3.1.jp
The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

#### ② WCR

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、WCR の oveporexton 群のプラセボ群に対する IRR（oveporexton 群／プラセボ群）は 0.37 及び 0.31 であった（表 2.7.3.3-29）。

表 2.7.3.3-29 一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく WCR（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| Visit<br>Treatment Group | n | Incidence Rate<br>Estimate | 95% CI | Incidence Rate Ratio (IRR) (Oveporexton vs Placebo)<br>Estimate | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | 39.70 | (12.62, 124.91) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | 14.81 | (6.89, 31.84) | 0.37 | (0.10, 1.38) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | 12.43 | (7.57, 20.40) | 0.31 | (0.08, 1.22) |

Source: TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.2.3.3.1.jp
If a diary for a given day reports ≥0 cataplexy episodes, the day was counted as non-missing diary day.
The analysis used a generalized estimating equations model featuring a negative binomial distribution and a log link function. The model includes visit, treatment, treatment-by-visit interaction, baseline WCR, and EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout) as explanatory variables.
An IRR < 1 indicates a lower WCR with oveporexton compared to placebo.

### ③ 認知機能症状（PVT）－注意力

Week 12 における、日中に 2 回実施した PVT による平均反応遅延回数のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ-22.20（-32.31, -12.08）及び-22.51（-33.13, -11.88）であった（表 2.7.3.3-30）。

表 2.7.3.3-30 平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく Week 12 における PVT の平均反応時間のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| Visit<br>Treatment Group | n | Estimate (SE) | 95% CI | Difference from Placebo<br>Estimate (SE) | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | 9.90 (4.139) | (1.78, 18.01) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -12.30 (3.265) | (-18.70, -5.90) | -22.20 (5.162) | (-32.31, -12.08) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -12.61 (3.502) | (-19.47, -5.74) | -22.51 (5.423) | (-33.13, -11.88) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.13.3.jp
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout).
The average number of lapses is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.

### ④ 認知機能症状（CPAL、ONB、iDSST）－記憶力、実行機能

Week 12 において、注意力に認められた臨床的に意味のある改善は、記憶力（CPAL により評価）及び実行機能（ONB 及び iDSST-s により評価）の改善によって裏づけられ、NT1 に関連する認知機能症状全体の改善とも整合していた（表 2.7.3.3-31、表 2.7.3.3-32 及び表 2.7.3.3-33）。

表 2.7.3.3-31　平方根変換を用いた制約付き経時データ解析モデルに基づく CPAL での過誤数のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | | | Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit<br>Treatment Group | n | Estimate (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 5 | -3.49 (11.147) | (-25.34, 18.36) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -19.67 (8.107) | (-35.56, -3.78) | -16.18 (11.838) | (-39.38, 7.03) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -19.46 (8.402) | (-35.92, -2.99) | -15.97 (12.103) | (-39.69, 7.76) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.13.6.jp
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout).
The CPAL number of errors is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.
No imputation for missing data is applied.

表 2.7.3.3-32　線形混合効果モデルに基づく ONB での反応時間のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | | | LS Mean Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit<br>Treatment Group | n | LS Mean (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 5 | -0.06 (0.056) | (-0.17, 0.06) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -0.20 (0.050) | (-0.30, -0.10) | -0.14 (0.047) | (-0.24, -0.05) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -0.13 (0.043) | (-0.22, -0.04) | -0.07 (0.046) | (-0.17, 0.02) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.13.7.jp
The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
No imputation for missing data is applied.

表 2.7.3.3-33　線形混合効果モデルに基づく iDSST-s での正答数のベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | | | LS Mean Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit<br>Treatment Group | n | LS Mean (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | 2.68 (6.542) | (-10.90, 16.25) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | 14.70 (5.762) | (2.74, 26.66) | 12.02 (4.993) | (1.60, 22.45) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | 20.52 (4.801) | (10.56, 30.48) | 17.84 (5.161) | (7.09, 28.60) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.13.7.jp
The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
No imputation for missing data is applied.

⑤ PGI-C

Week 12 の PGI-C による評価において、「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者（レスポンダー）のプラセボ群に対するオッズ比は oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で 2.43 及び 68.66 であった（表 2.7.3.3-34）。

Week 12 の PGI-C による評価において全般的 NT1 症状の改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群（16.7%）と比較して、oveporexton 群（1 mg BID 群：44.4%、2 mg BID 群：

100.0%）で高かった（TAK-861-3001 Integrated Summary of Efficacy Japan Subgroup PGI, Table 15.2.5.3.jp）。

表 2.7.3.3-34　Firth's ロジスティック回帰モデルに基づく PGI-C レスポンダー（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | Responder Rate | | Odds Ratio (Oveporexton vs Placebo) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit<br>Treatment Group | n | Estimate | 95% CI | Estimate | 95% CI |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | 0.12 | (0.00, 0.79) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | 0.24 | (0.02, 0.87) | 2.43 | (0.22, 26.79) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | 0.90 | (0.36, 0.99) | 68.66 | (1.98, 2383.86) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.5.5.jp
Responders are the participants reporting "1=very much improved" or "2=much improved" on PGI-C.
Firth's logistic regression model was used. The model included treatment, baseline PGI-S, and EDC derived indicator for prior use of narcolepsy medication (requiring washout) as explanatory variables. The analysis was conducted for each visit separately
The odds of being a responder in a treatment group represent the ratio of the probability of being a responder to the probability of being a nonresponder. The odds ratio compares the odds of being a responder between oveporexton and placebo. An odds ratio > 1 indicates a higher probability of responding with oveporexton compared to placebo.

### ⑥ NSS-CT

NSS-CT 合計スコアの Week 12 における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（95% CI）は、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ-12.32（-19.99, -4.66）及び-18.72（-26.34, -11.11）であった（表 2.7.3.3-35）。Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、NSS-CT の各ドメインスコアにおいてもプラセボ群と比較して改善が認められた（TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.6.7.jp）。

表 2.7.3.3-35　線形混合効果モデルに基づく NSS-CT 合計スコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | | | LS Mean Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit<br>Treatment Group | n | LS Mean (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -4.01 (4.764) | (-13.92, 5.90) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -16.33 (4.549) | (-25.80, -6.87) | -12.32 (3.672) | (-19.99, -4.66) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -22.73 (3.779) | (-30.59, -14.88) | -18.72 (3.650) | (-26.34, -11.11) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.6.3.jp
The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

### ⑦ FINI

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、NT1 症状の影響を受けるドメイン（疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動、日常責任）にプラセボ群と比較して改善が認められた（表 2.7.3.3-36）。

表 2.7.3.3-36 線形混合効果モデルに基づく FINI ドメインスコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | | | LS Mean Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parameter<br>Visit<br>Treatment Group | n | LS Mean (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Tiredness | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -3.42 (8.934) | (-21.94, 15.10) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -21.37 (8.325) | (-38.63, -4.10) | -17.95 (7.524) | (-33.61, -2.28) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -36.24 (7.028) | (-50.81, -21.67) | -32.82 (7.372) | (-48.17, -17.47) |
| Cognitive Functioning | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -4.37 (7.085) | (-19.02, 10.28) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -24.59 (6.502) | (-38.04, -11.13) | -20.22 (5.873) | (-32.46, -7.98) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -30.51 (5.509) | (-41.90, -19.12) | -26.14 (5.890) | (-38.40, -13.89) |
| Cataplexy | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -3.51 (12.314) | (-29.14, 22.13) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -19.59 (12.472) | (-45.57, 6.38) | -16.09 (9.608) | (-36.12, 3.95) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -21.96 (10.010) | (-42.80, -1.12) | -18.46 (9.314) | (-37.88, 0.97) |
| Social Activities | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -36.49 (12.118) | (-61.41, -11.56) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -40.89 (11.637) | (-64.86, -16.92) | -4.40 (10.944) | (-27.12, 18.32) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -41.66 (9.664) | (-61.54, -21.78) | -5.17 (10.679) | (-27.35, 17.00) |
| Everyday Activities | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -16.93 (7.432) | (-32.24, -1.62) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -38.55 (6.609) | (-52.17, -24.93) | -21.62 (6.303) | (-34.80, -8.44) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -52.14 (5.661) | (-63.81, -40.48) | -35.21 (6.313) | (-48.39, -22.04) |
| Everyday Responsibilities | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | -30.00 (13.607) | (-58.28, -1.72) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | -54.75 (12.453) | (-80.64, -28.85) | -24.75 (10.429) | (-46.49, -3.01) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | -54.75 (10.251) | (-76.05, -33.45) | -24.75 (11.309) | (-48.28, -1.22) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.8.2.jp

The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

⑧ SF-36

Week 12 において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの各サマリースコアにプラセボ群と比較して改善が認められた（表 2.7.3.3-37）。

表 2.7.3.3-37 線形混合効果モデルに基づく SF-36 の各コンポーネントのサマリースコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（TAK-861-3001 試験）

| | | | | LS Mean Difference from Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Component<br>Visit<br>Treatment Group | n | LS Mean (SE) | 95% CI | Estimate (SE) | 95% CI |
| Physical Component Summary Score | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | 2.03 (2.598) | (-3.39, 7.45) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | 3.88 (2.487) | (-1.31, 9.06) | 1.84 (2.179) | (-2.70, 6.39) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | 2.98 (2.040) | (-1.27, 7.23) | 0.95 (2.027) | (-3.28, 5.18) |
| Mental Component Summary Score | | | | | |
| Week 12 | | | | | |
| Placebo | 6 | 2.07 (3.772) | (-5.76, 9.89) | | |
| Oveporexton 1 mg BID | 9 | 7.58 (3.507) | (0.31, 14.86) | 5.52 (3.073) | (-0.88, 11.92) |
| Oveporexton 2 mg BID | 10 | 10.79 (3.017) | (4.53, 17.04) | 8.72 (3.075) | (2.32, 15.12) |

Source: TAK-861-3001 Japan tables family2 Table 15.2.9.2.jp
The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of narcolepsy medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する解析

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」である。

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。
- 特に注目すべき有害事象、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。

推奨用法・用量に関連する有効性の結果について、以下に記載する。NT1 患者を対象とした第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）では、主要な有効性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が認められた。

- 第 3 相試験における 12 週間投与後、oveporexton の両用法及び用量（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）では、プラセボ群と比較して MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアが改善し、また WCR についても顕著かつ持続的な改善が認められた。さらに、oveporexton 投与により睡眠関連 NT1 症状（睡眠麻痺、入眠時／出眠時幻覚及び夜間睡眠障害を含む）、睡眠中の客観的 REM パラメータ及び NT1 に関連する認知機能症状（注意力、記憶力、実行機能）の改善も認められた。
- NT1 患者を対象とした曝露－反応解析では、12 週間の投与期間を通じて、oveporexton の用量／曝露量と主な有効性評価項目である EDS（MWT による睡眠潜時及び ESS 合計スコア）及びカタプレキシー（WCR）の関連が認められた（2.7.2.3.5.3（1））。曝露－反応解析の結果、Day 1 から MWT による睡眠潜時に用量及び曝露量依存的な延長が認められた。また、すべての用量群で ESS 合計スコアの用量及び曝露量依存的な改善が認められた。Oveporexton の投与により、すべての用量群で WCR が顕著に低下した。MWT による睡眠潜時及び ESS 合計スコアに対する効果と同様に、カタプレキシーに対する効果も投与後速やかに発現し、1 日のカタプレキシー数の減少の最大値は投与開始後の WCR の最初の評価期間である 2 週間（Day 1～14）に認められた。
- 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の結果、NT1 患者に対する oveporexton の有効性はいずれの投与群でも Week 12 まで持続することが示された。
  - Week 12 において、MWT による平均睡眠潜時が正常範囲内（20 分以上）となる被験者の割合は、oveporexton 2 mg BID 群及び 1 mg BID 群でそれぞれ 56.6%及び 44.4%と推定された。
  - Week 12 において、ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）となる被験者の割合は、oveporexton 2 mg BID 群及び 1 mg BID 群でそれぞれ 81.9%及び 73.2%と推定された。
  - Week 12 において、WCR が 4 以下に低下する被験者の割合は、oveporexton 2 mg BID 群及び 1 mg BID 群でいずれも 57%と推定された。

以上より、推奨用法・用量で oveporexton を投与したとき、望ましい有効性の結果が認められた。全体として、有効性及び安全性の結果（2.7.4）から、oveporexton は推奨用法・用量で最適なベネフィット／リスクプロファイル（有効性及び安全性又は忍容性）を示した。

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

実施中の第 2/3 相試験（TAK-861-2003 試験）では、oveporexton の有効性の持続に関する長期データを収集している。Oveporexton のプラセボ対照試験の被験者のうち、先行試験と TAK-861-2003 試験のスクリーニング期までの間の投与中断期間が 3 ヵ月以内の被験者を、

本 LTE 試験への参加適格例とした（ただし、TAK-861-1001 試験パート G の被験者については、投与中断期間の長さによる制限を設けなかった）。プラセボ対照試験から LTE 試験への移行率は高く、ほとんどの被験者（97.8%）が投与を中断せずに移行した。2 年経過時点の中止率は低く（11.2%）、中止理由としては有効性不十分よりも有害事象によるものが多く（約 5%）、これが主な要因であった。

なお、oveporexton の曝露期間が 6 ヵ月を超える被験者の大部分は、症例数の少ない第 2 相試験から移行した被験者であるため、6 ヵ月を超える期間の曝露データは限られている。直近で完了した第 3 相試験から LTE 試験に移行した被験者は、中間解析のデータカットオフ時点で oveporexton の曝露期間が 9 ヵ月又は 12 ヵ月に達していない。また、oveporexton 1 mg BID 群と 2 mg BID 群の曝露期間に差がみられる理由としては、2 mg BID 群は第 2 相試験において既に使用可能であった一方で、1 mg BID 群は第 3 相試験から使用可能となったことが挙げられる。

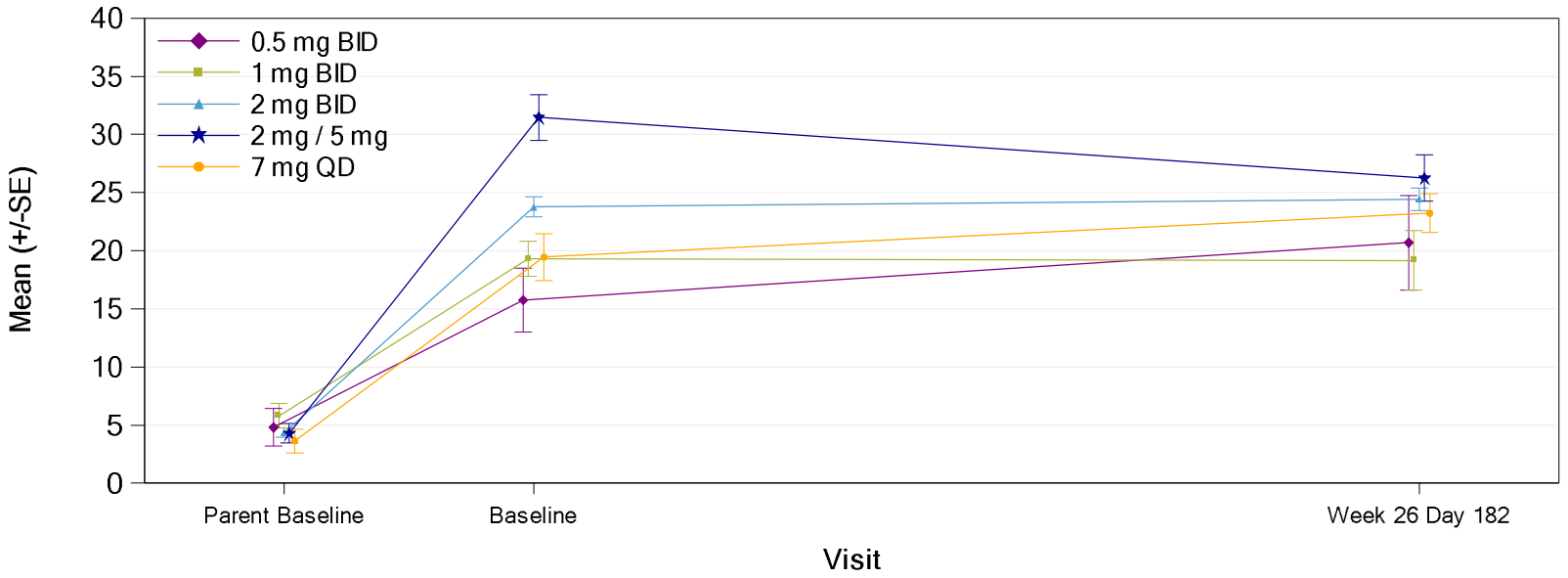
本試験の結果は、用量変更が行われていること、比較対照群が設定されていないこと、後期の評価時点における症例数の減少、そして長期継続試験という性質上、薬剤に反応する被験者が選択されやすいという避けがたい選択バイアスの存在を踏まえて解釈する必要がある。試験の後期の評価時点における症例数の減少については、一部は中止例によるものだが、主として、第 3 相試験から移行した被験者の多くが、LTE 試験においてまだ投与期間が 1 年間未満であることによるものである点に留意する必要がある。重要な点として、先行試験からの移行率が高く、かつ LTE 試験での中止率が低いことから、選択バイアスは最小限にとどまると考えられる。

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治験実施計画書改訂による用量変更が行われ、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 相の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。有効性の結果は、各時点の評価前に投与されていた直近の用量群別に記載した。先行試験でプラセボを投与された被験者は、先行のベースライン及び LTE 試験のベースライン（先行試験の最終来院に相当）では表示されないが、LTE 試験のすべての時点では直近の oveporexton 用量群別に表示される。

上記の留意点を踏まえた検討の結果、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、先行試験のベースラインと比較して、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おり、肯定的な有効性シグナルが認められた。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）が、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、WCR は先行試験のベースライン時と比較して約半分に低下した。

#### 2.7.3.5.1 MWT による平均睡眠潜時

先行試験で認められた MWT による平均睡眠潜時の改善は、すべての oveporexton 群で、LTE 試験における唯一の MWT 評価時点である Month 6 においても持続していた（図 2.7.3.5-1）。Month 6 において、被験者の大部分（63.8%）で平均睡眠潜時 20 分以上を達成していた。平均睡眠潜時 20 分以上であった被験者の割合は、oveporexton 1 mg BID 群で 38.5%、2 mg BID 群で 69.4%であった（TAK-861-2003 interim CSR, Table 15.2.1.2.1）。



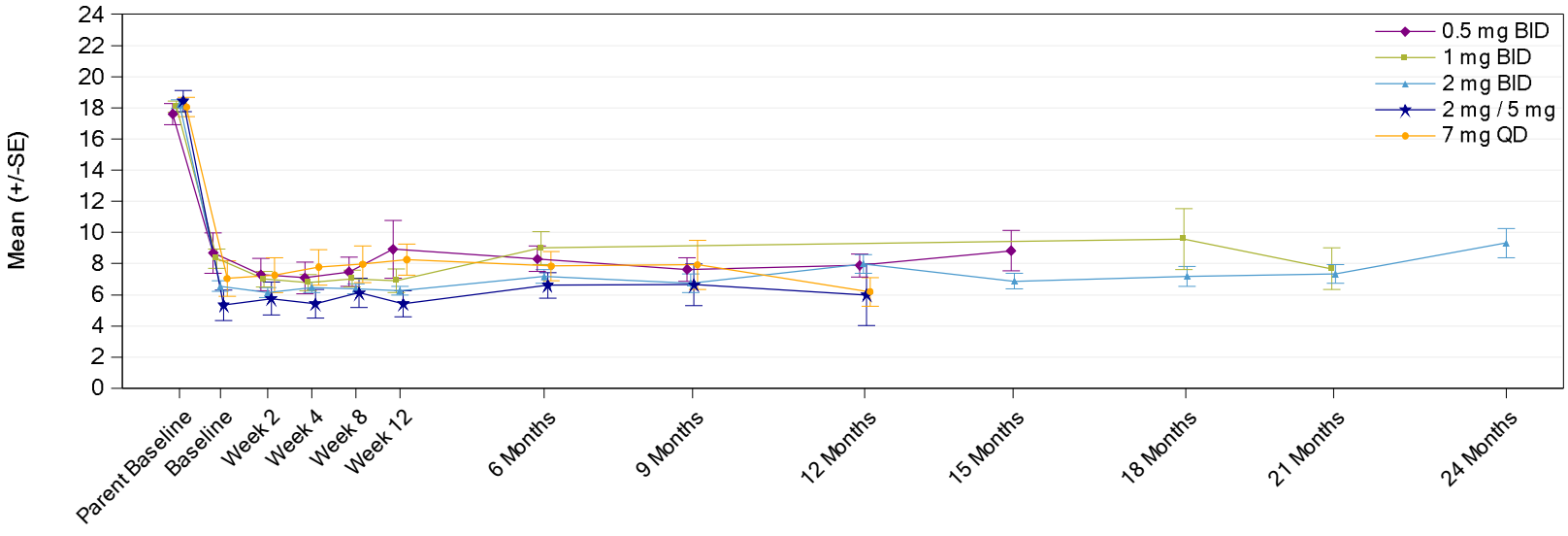

| Number of Subjects | | | |
|---|---|---|---|
| 0.5 mg BID | 20 | 17 | 10 |
| 1 mg BID | 55 | 56 | 26 |
| 2 mg BID | 145 | 143 | 98 |
| 2 mg / 5 mg | 20 | 20 | 26 |
| 7 mg QD | 23 | 23 | 25 |

Source: TAK-861-2003 interim CSR, Figure 15.2.1.1

図 2.7.3.5-1　MWT による平均睡眠潜時の推移（TAK-861-2003 試験）（NT1 の最大の解析対象集団）

### 2.7.3.5.2 ESS

ESS 合計スコアの平均値は、すべての oveporexton 群で時間経過を通じて正常範囲内（10 以下）に維持された（図 2.7.3.5-2）。Oveporexton 1 mg BID 群では、Month 6 において 61.5%の被験で ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）に維持されていた。Oveporexton 2 mg BID 群では、Month 6 で 79.2%、Month 12 で 68.2%、Month 24 で 50.0%の被験者で、ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）に維持されていた（TAK-861-2003 interim CSR, Table 15.2.2.2.1）。



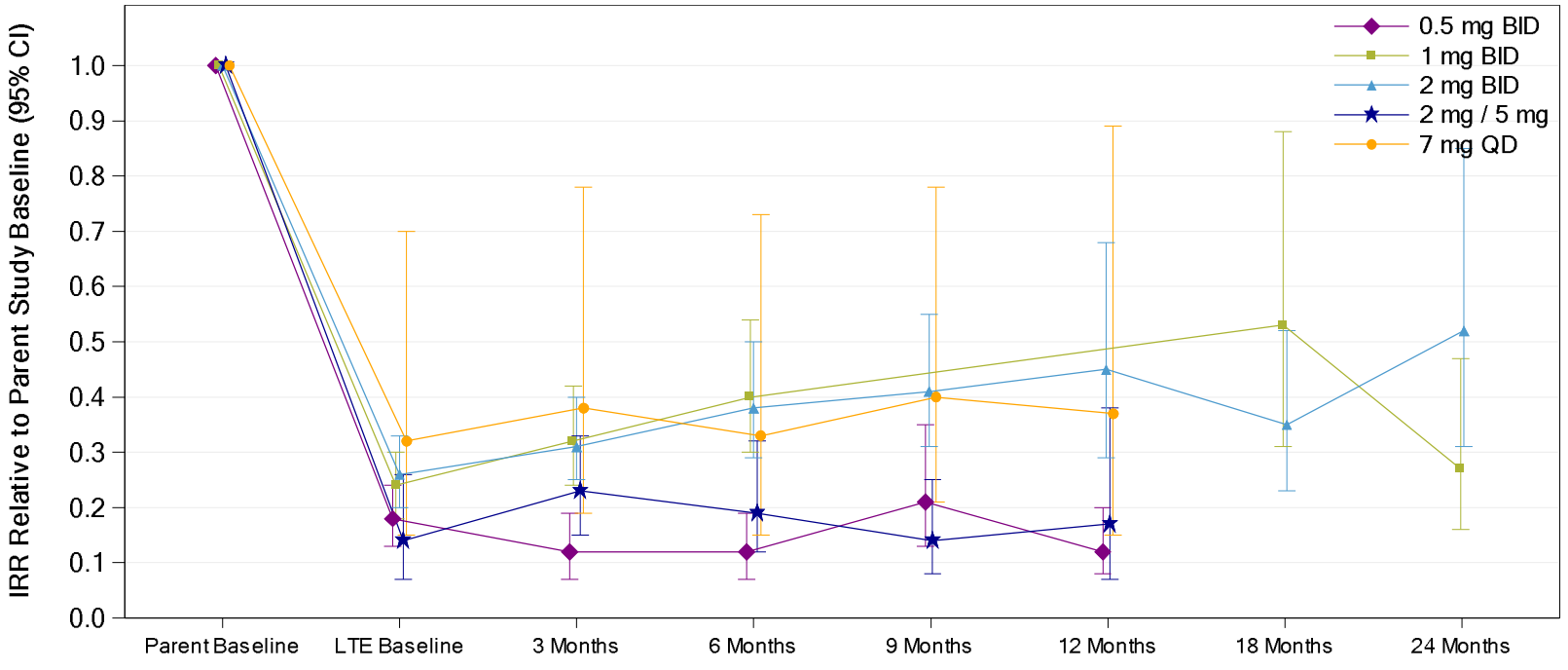

| Number of Subjects | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg BID | 20 | 19 | 24 | 24 | 23 | 12 | 10 | 8 | 9 | 6 | | | |
| 1 mg BID | 57 | 57 | 89 | 88 | 80 | 49 | 26 | | | | 7 | 6 | |
| 2 mg BID | 145 | 145 | 178 | 182 | 190 | 218 | 101 | 55 | 66 | 78 | 68 | 53 | 22 |
| 2 mg / 5 mg | 21 | 21 | 25 | 26 | 24 | 28 | 26 | 17 | 7 | | | | |
| 7 mg QD | 23 | 23 | 27 | 27 | 26 | 27 | 25 | 14 | 5 | | | | |

Only visits with 5 or more participants are displayed.
Source: TAK-861-2003 interim CSR, Figure 15.2.2.1

図 2.7.3.5-2　ESS 合計スコアの推移（TAK-861-2003 試験）（NT1 の最大の解析対象集団）

#### 2.7.3.5.3 WCR

すべての oveporexton 群で、WCR に臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.7.3.5-3）。先行試験のベースラインに対する推定された WCR 低下量は、検討したすべての用量で臨床的に意味のある水準を維持していた。先行試験のベースラインと比較して、WCR は oveporexton 1 mg BID 群では Month 6 に 60%低下し、oveporexton 2 mg BID 群では Month 6 に 62%、Month 12 に 55%低下した（TAK-861-2003 interim CSR, Table 15.2.3.4）。




| Number of Subjects | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg BID | 20 | 20 | 12 | 10 | 8 | 8 | | |
| 1 mg BID | 57 | 57 | 48 | 27 | | | 5 | 5 |
| 2 mg BID | 145 | 145 | 221 | 122 | 57 | 61 | 51 | 29 |
| 2 mg / 5 mg | 21 | 21 | 28 | 26 | 15 | 7 | | |
| 7 mg QD | 23 | 23 | 25 | 23 | 12 | 5 | | |

The analysis used a generalized estimating equations (GEE) model featuring a negative binomial distribution and a log link function.
The model includes diary version, visit, treatment (most recent dose), and treatment-by-visit interaction as explanatory variables.
An exchangeable working correlation matrix is used.
Only visits with 5 or more participants are displayed.
Source: TAK-861-2003 interim CSR, Figure15.2.3.4

図 2.7.3.5-3　一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく先行試験のベースライン値に対する WCR の IRR の推定値（e-diary version を調整）
（TAK-861-2003 試験）

### 2.7.3.6 結論

個々の第 1b 相、第 2 相試験及び第 3 相試験並びに第 3 相の pivotal 試験の併合解析において、以下の結果が得られた。Oveporexton は、主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目、並びに評価したすべての部分集団において、プラセボと比較して一貫したベネフィットを示した。また、有効性の主要及び副次評価項目の結果において、日本人部分集団と全体集団の間に明らかな違いはみられなかった。

- Oveporexton 投与により、EDS が早期かつ持続的に改善した。
  - MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアが改善し、大部分の被験者が正常範囲を達成した。
  - 早期の作用発現は、第 1b 相試験において、Day 1 の MWT による平均睡眠潜時及び Week 1 の ESS 合計スコアで初めて認められた。
- Oveporexton 投与により、カタプレキシーが早期かつ持続的に改善した。WCR の改善は初回評価時〔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〕に認められ、試験期間全体を通じて一貫して持続した。
- Oveporexton 投与により、NSS-CT（睡眠麻痺、入眠時／出眠時幻覚、夜間睡眠障害）及び nPSG（客観的レム睡眠パラメータ）により評価した睡眠関連 NT1 症状が改善した。
- Oveporexton 投与により、NT1 に伴う認知機能症状（注意力、記憶力、実行機能）が改善した。
  - Oveporexton 投与により注意力（PVT により評価）、記憶力（CPAL により評価）及び実行機能（ONB 及び iDSST-s により評価）が改善した。これら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）。
- Oveporexton 投与により、NT1 の全般的症状（PGI-C レスポンダー割合）及び重症度（NSS-CT 合計スコア）が改善した。
- Oveporexton 投与と、NT1 の機能的影響の改善、QOL の改善及び高い治療満足度に関連が認められた。
  - Oveporexton 投与により、SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントの各サマリースコア並びに FINI のすべてのドメイン（疲労、認知機能、カタプレキシー、社会活動、日常活動、日常の責任）で一貫した改善が認められた。これらの改善は、スコアが基準値に改善することと関連していた。
  - TSQM で測定した oveporexton 群の治療満足度は全般的に高く、副作用に関する懸念がほとんどないことが示された。
- 安全性及び忍容性を主目的とした用量盲検 LTE 試験（実施中）において、oveporexton は 2 年以上にわたる有効性の持続を示している。
  - 大部分の被験者で、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアは正常範囲内に維持され、先行試験で認められた EDS に対する効果（MWT 及び ESS により評価）が LTE 試験期間中も維持されたことが示された。
  - Oveporexton 両群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）で、カタプレキシーに臨床的に意味のある改善が継続して認められ、LTE 試験の WCR は先行試験のベースライン時と比較して約半分に低下した。

・Oveporexton の有効性の結果は、より広範な NT1 集団に一般化可能である。
・臨床開発プログラムでは、性別、合併症及び人種／民族の面で多様かつ NT1 患者を代表する被験者者集団を組み入れた。
・臨床開発プログラムでは、世界各地域からの多様な NT1 患者を組み入れ、地域ごとの標準治療や前治療歴を反映した、NT1 患者を代表する被験者集団を構築した。
・Oveporexton の臨床開発プログラムの適格性基準は、ICSD-3 又は ICSD-3-TR の NT1 診断基準に基づき、幅広い疾患重症度の NT1 患者を組入れ対象として設定した。NSS-CT 合計スコアに基づき、軽度から非常に重度の NT1 症状を有する患者を試験に組み入れた。したがって、OX2R 作動薬である oveporexton の NT1 症状に対する治療効果を示したこれらの試験結果は、一般の NT1 患者集団への治療に外挿可能であることを示している。

以上より、第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、oveporexton 投与により、16 歳以上の被験者においてすべての NT1 症状に大幅かつ一貫した改善が認められた。12 週間の第 3 相検証試験のすべての主要及び副次評価項目において、推奨用法・用量である oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID 投与はプラセボ投与と比べて優れていることが示された。Oveporexton 投与で認められた効果の大きさは、すべての NT1 症状にわたって非常に大きく、機能及び QOL に大きな改善をもたらした。広範な NT1 症状に対する oveporexton の有益な効果により、被験者の大部分が、これらの評価項目について正常範囲の閾値を達成した。

### 2.7.3.7 参考文献

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.

Black, J. E. and Hirshkowitz, M. 2005. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Sleep, 28(4), 464-71.（添付なし）

Black, J. E., Hull, S. G., Tiller, J., Yang, R. and Harsh, J. R. 2010. The long-term tolerability and efficacy of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: an open-label extension study. J Clin Sleep Med, 6(5), 458-66.（添付なし）

Crawford, S., Romero, H., Savva, Y., McPherson, P., Doll, H., Howerter, A., et al. 2024. The functional impacts of narcolepsy instrument differentiates patients with narcolepsy from healthy controls (0674). Sleep, 47(Supplement_1), A288-A.（添付なし）

Crawford, S., Savva, Y., Romero, H., Stassek, L., Eseyin, O., Plazzi, G., et al. 173 Patient Experience of Oveporexton (TAK-861) for Narcolepsy Type 1 in a Phase 2 Clinical Trial. World Sleep 2025, 2025 Singapore.（添付なし）

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., Beziat, S., Pesenti, C., Lopez, R., Barateau, L., Carlander, B., et al. 2017. Measurement of narcolepsy symptoms: The Narcolepsy Severity Scale. Neurology, 88(14), 1358-65.（添付なし）

Dauvilliers, Y., Plazzi, G., Mignot, E., Lammers, G. J., Del Río Villegas, R., Khatami, R., et al. 2025. Oveporexton, an Oral Orexin Receptor 2-Selective Agonist, in Narcolepsy Type 1. N Engl J Med, 392(19), 1905-16.（添付なし）

Dinges, D. F. and Powell, J. W. 1985. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 17(6), 652-5.（添付なし）

Dorrian, J., Rogers, N. L. and Dinges, D. F. 2005. Psychomotor vigilance performance: Neurocognitive assay sensitive to sleep loss. In: Kushida, C. A. (ed.) Sleep Deprivation. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press, p. 39-70.（添付なし）

Dworetz, A., Trotti, L. M. and Sharma, S. 2023. Novel Objective Measures of Hypersomnolence. Curr Sleep Med Rep, 9(1), 45-55.（添付なし）

Harsh, J. R., Hayduk, R., Rosenberg, R., Wesnes, K. A., Walsh, J. K., Arora, S., et al. 2006. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. Curr Med Res Opin, 22(4), 761-74.（添付なし）

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

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.

Malhotra, A., Shapiro, C., Pepin, J. L., Hedner, J., Ahmed, M., Foldvary-Schaefer, N., et al. 2020. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Sleep, 43(2), zsz220.（添付なし）

Maruish, M. E. 2011. User's Manual for the SF-36V2 Health Survey. Lincoln, RI. 3rd ed.（添付なし）

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.

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.

Rosenberg, R., Babson, K., Menno, D., Morris, S., Baladi, M., Hyman, D., et al. 2022. Test-retest reliability of the Epworth Sleepiness Scale in clinical trial settings. J Sleep Res, 31(2), e13476.（添付なし）

Sangal, R. B., Thomas, L. and Mitler, M. M. 1992. Disorders of excessive sleepiness. Treatment improves ability to stay awake but does not reduce sleepiness. Chest, 102(3), 699-703.（添付なし）

Schweitzer, P. K., Rosenberg, R., Zammit, G. K., Gotfried, M., Chen, D., Carter, L. P., et al. 2019. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3). A randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med, 199(11), 1421-31.（添付なし）

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.

Thorpy, M. J., Shapiro, C., Mayer, G., Corser, B. C., Emsellem, H., Plazzi, G., et al. 2019. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol, 85(3), 359-70.（添付なし）

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.

## 2.7.3.8 付録

表 2.7.3.8-1　有効性試験の概要

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-<br>End Dates | Trial Design | Primary Objective(s)<br>(Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage<br>Regimen, Route of<br>Administration | Treatment<br>Duration | No. of Participants<br>Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Trial Reports** | | | | | | |
| TAK-861-1001<br>**Part D**<br>20 sites<br>US, JP<br>02 Apr 2021 -<br>[redacted] 20[redacted] | Randomized,<br>DB, PC,<br>multicenter,<br>MRD | Safety and tolerability<br>of OVE (TEAEs;<br>MAV for laboratory<br>assessments, vital<br>signs, and ECGs) | Participants with NT1<br>OVE:<br>5 (38.5%) men<br>5 (38.5%) A, 2 (15.4%) B, 6 (46.2%) W<br>33.8 (18-64) years<br>PBO:<br>3 (60.0%) men<br>1 (20.0%) B, 4 (80.0%) W<br>35.2 (23-49) years | OVE:<br>· 0.5 mg QD (D2)<br>· 4 mg QD (D1)<br>· 4 mg BID approximately<br>5 hours apart (D3)<br>Matching PBO<br>Oral | 28 days | OVE: 13/10<br>· D2: 5/5<br>· D1: 3/2<br>· D3: 5/3<br>PBO: 5/5 |
| TAK-861-1001<br>Part G<br>4 sites<br>CN<br>[redacted] 20[redacted] -<br>05 Mar 2024 | Randomized,<br>DB, PC, MD,<br>multicenter | Safety and tolerability<br>of OVE (TEAEs,<br>MAV for laboratory<br>assessments, vital<br>signs, and ECGs) | Participants with NT1<br>OVE:<br>4 (44.4%) men<br>9 (100.0%) A<br>32.0 (19-59) years<br>PBO:<br>2 (50.0%) men<br>4 (100.0%) A<br>22.5 (19-26) years | OVE 4 mg BID<br>approximately 3 hours<br>apart<br>Matching PBO<br>Oral | 28 days | OVE: 9/8<br>PBO: 4/3 |

表 2.7.3.8-1　有効性試験の概要（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-<br>End Dates | Trial Design | Primary Objective(s)<br>(Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **5.3.5.1 Trial Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication** | | | | | | |
| TAK-861-2001<br>33 sites<br>AU, JP, CH, DE, ES, FI, FR, IT, NL, NO, SE, US<br>09 Jan 2023 - 14 Dec 2023 | Randomized, DB, PC, multicenter, parallel group | Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 8 in MWT) | Participants with NT1<br>OVE:<br>46 (51.1%) men<br>7 (7.8%) A, 4 (4.4%) B, 77 (85.6%) W, 2 (2.2%) M<br>33.1 (18-59) years<br>PBO:<br>8 (36.4%) men<br>1 (4.5%) A, 2 (9.1%) B, 19 (86.4%) W<br>37.5 (19-58) years | OVE:<br>· 0.5 mg BID approximately 3 hours apart<br>· 2 mg BID approximately 3 hours apart<br>· 2 mg + 5 mg approximately 3 hours apart<br>· 7 mg QD<br>Matching PBO<br>Oral | 8 weeks + 4 weeks optional [a] | OVE:<br>· 0.5 mg BID: 23/22<br>· 2 mg BID: 21/21<br>· 2 mg + 5 mg: 23/22<br>· 7 mg QD: 23/23<br>PBO: 22/21 |
| TAK-861-3001<br>41 sites<br>JP, CH, DE, ES, FR, UK, IT, NL, NO, CA, US<br>02 Jul 2024 - 03 Jun 2025 | Randomized, DB, PC, multicenter, parallel group | *Globally except in the EU/EEA*:<br>Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 12 in MWT)<br>*For the EU/EAA only:*<br>Effect of OVE on EDS as measured by the ESS (change from baseline to Week 12 in ESS total score) | Participants with NT1<br>OVE:<br>53 (41.7%) men<br>20 (15.7%) A, 3 (2.4%) B, 44 (34.6%) W, 49 (38.6%) unknown, 10 (7.9%) NR<br>31.5 (16-65) years<br>PBO:<br>17 (41.5%) men<br>6 (14.6%) A, 4 (9.8%) B, 15 (36.6%) W, 1 (2.4%) M, 10 (24.4%) unknown, 5 (12.2%) NR<br>30.9 (16-61) years | OVE:<br>· 1 mg BID at least 3 hours apart<br>· 2 mg BID at least 3 hours apart<br>Matching PBO<br>Oral | 12 weeks | OVE:<br>· 1 mg BID: 60/57<br>· 2 mg BID: 66/64<br>PBO: 41/36 |

表 2.7.3.8-1　有効性試験の概要（続き）

| Trial No.<br>No. of Sites<br>Country<br>Trial Start-End Dates | Trial Design | Primary Objective(s) (Endpoint[s]) | Population<br>Sex and Race (n [%])<br>Mean Age (Min-Max) | Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration | Treatment Duration | No. of Participants Dosed/Completed |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TAK-861-3002<br>28 sites<br>CN, KR, AT, AU, BE, ES, FI, FR, IT, PL, SE<br>08 Oct 2024 - 04 Jun 2025 | Randomized, DB, PC, multicenter, parallel group | *Globally except in the EU and EEA*:<br>Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 12 in MWT)<br>*For the EU/EAA only:*<br>Effect of OVE on EDS as measured by the ESS (change from baseline to Week 12 in ESS total score) | Participants with NT1<br>OVE:<br>33 (47.1%) men<br>14 (20.0%) A, 28 (40.0%) W, 28 (40.0%) unknown<br>29.1 (18-62) years<br>PBO:<br>22 (62.9%) men<br>7 (20.0%) A, 19 (54.3%) W, 9 (25.7%) unknown<br>34.0 (18-58) years | OVE 2 mg BID at least 3 hours apart<br>Matching PBO<br>Oral | 12 weeks | OVE: 70/66<br>PBO: 35/34 |
| **5.3.5.2 Trial Reports of Uncontrolled Clinical Trials** | | | | | | |
| TAK-861-2003<br>93 sites<br>AU, CN, JP, KR, AT, BE, CH, DE, ES, FI, FR, IT, NL, NO, PL, SE, CA, US<br>03 Apr 2023 - Ongoing<br>Data cut-off date: [redacted] 20[redacted] | LTE, dose-blind, multicenter | Long-term safety and tolerability (TEAEs) | Participants with NT1<br>169 (47.5%) men<br>51 (14.3%) A, 10 (2.8%) B, 186 (52.2%) W, 2 (<1%) M, 91 (25.6%) unknown, 15 (4.2%) NR, 1 (<1%) AI<br>32.0 (17-65) years | OVE:<br>· 0.5 mg BID approximately 3 hours apart<br>· 1 mg BID approximately 3 hours apart<br>· 2 mg BID approximately 3 hours apart<br>· 2 mg/5 mg approximately 3 hours apart<br>· 7 mg QD | Up to approximately 5 years | OVE 356/0 |

Abbreviations: A, Asian; AI, American Indian or Alaska Native; AT, Austria; AU, Australia; B, Black or African American; BE, Belgium; BID, twice daily; CH, Switzerland; CA, Canada; CN, China; DB: double-blind; DE, Germany; ECG, electrocardiogram; EDS, excessive daytime sleepiness; EEA, European Economic Area; ES, Spain; ESS, Epworth Sleepiness Scale; EU, European Union; FI, Finland; FR, France; IT, Italy; JP, Japan; KR, Korea (the Republic of); LTE, long-term extension; M, Multiple; MAV, markedly abnormal value; MD, multiple dose; MRD, multiple rising doses; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NL, Netherlands; NO, Norway; NR, not reported; NT1, narcolepsy type 1; OVE, oveporexton; PBO, placebo; PC, placebo-controlled; PK, pharmacokinetic; PL, Poland; QD, once daily; SE, Sweden; TEAE, treatment-emergent adverse event; UK; United Kingdom; US, United States; W, White.

a. TAK-861-2001: the optional treatment period was only for participants who planned to enroll in the LTE trial, but the LTE trial had not yet started enrollment at the participant's site when the participant completed the Week 8 visit.