目次

略号一覧表 6
2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 背景 10
2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
2.7.4.1.5 HP Pool 及び All Participants Pool の安全性の要約 23
2.7.4.2 有害事象 27
2.7.4.2.1 有害事象の概略 27
2.7.4.2.2 死亡 32
2.7.4.2.3 重篤な有害事象 32
2.7.4.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 33
2.7.4.2.5 比較的よくみられる有害事象 35
2.7.4.2.6 特に注目すべき有害事象 38
2.7.4.2.7 個別有害事象の文章による説明 70
2.7.4.3 臨床検査値の評価 70
2.7.4.3.1 NT1 PC Pool 70
2.7.4.3.2 Pivotal Trials Pool 76
2.7.4.3.3 NT1 LTE Pool 76
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 77
2.7.4.4.1 バイタルサイン 77
2.7.4.4.2 心電図 77
2.7.4.4.3 コロンビア自殺評価スケール 78
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 79
2.7.4.5.1 内因性要因 79
2.7.4.5.2 外因性要因 93
2.7.4.5.3 薬物相互作用 94
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 95
2.7.4.5.5 過量投与 96
2.7.4.5.6 薬物乱用 97
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 102
2.7.4.6 市販後データ 103
2.7.4.7 結論 103
2.7.4.8 参考文献 105
2.7.4.9 付録 106
2.7.4.9.1 AESI の定義 106

2.7.4.9.2 Oveporexton の安全性の評価に用いた臨床試験の概要 107
2.7.4.9.3 重篤な TEAE 一覧 116
2.7.4.10 Oveporexton の最新の安全性情報（中間データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 120
2.7.4.10.1 医薬品への曝露 120
2.7.4.10.2 有害事象（NT1 LTE Pool） 121
2.7.4.10.3 臨床検査値の評価 133
2.7.4.10.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 133
2.7.4.10.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 134
2.7.4.10.6 市販後データ 136
2.7.4.10.7 結論 136

表

表 2.7.4.1-1 肝毒性リスクに関連する oveporexton の非臨床データ及び安全性マージン 12
表 2.7.4.1-2 ISS での併合解析計画 17
表 2.7.4.1-3 ISS の各併合解析集団における安全性評価項目 18
表 2.7.4.1-4 NT1 PC Pool - 曝露状況（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.1-5 NT1 LTE Pool - 曝露状況（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.1-6 NT1 PC Pool - 被験者の内訳（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.1-7 NT1 PC Pool - 人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.2-1 NT1 PC Pool - TEAE の発現割合の概略（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.2-2 NT1 LTE Pool - TEAE の発現割合の概略（投与期間別）（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-3 NT1 PC Pool - 治験薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-4 NT1 PC Pool – いずれかの Oveporexton 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4.2-5 NT1 PC Pool - Oveporexton overall 群で 5%超の被験者にみられた TEAE のうち、oveporexton overall 群とプラセボ群の率差の 95% CI が 0 を含まない TEAE （安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4.2-6 NT1 LTE Pool – Oveporexton Overall 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（投与期間別） （安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4.2-7 NT1 PC Pool - 不眠症（安全性解析対象集団） 39
表 2.7.4.2-8 NT1 LTE Pool - 不眠症（投与期間別） （安全性解析対象集団） 41
表 2.7.4.2-9 NT1 PC Pool - 尿関連事象（安全性解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-10 NT1 LTE Pool – 尿関連事象（投与期間別） （安全性解析対象集団） 43
表 2.7.4.2-11 NT1 PC Pool - 血圧上昇及び心拍数増加（安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4.2-12 NT1 PC Pool - 収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の顕著な異常値（安全性解析対象集団） 46

表 2.7.4.2-13 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下血圧のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4.2-14 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団） 53
表 2.7.4.2-15 NT1 LTE Pool - 血圧上昇及び心拍数増加（投与期間別） （安全性解析対象集団） 58
表 2.7.4.2-16 NT1 PC Pool - 肝機能検査値上昇（安全性解析対象集団） 60
表 2.7.4.2-17 NT1 PC Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値（安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4.2-18 NT1 PC Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団） 62
表 2.7.4.2-19 NT1 LTE Pool - 肝機能検査値上昇（投与期間別）（安全性解析対象集団） 66
表 2.7.4.2-20 NT1 LTE Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団） 67
表 2.7.4.2-21 治験総括報告書における個別有害事象の文章による説明の記載箇所 70
表 2.7.4.3-1 NT1 PC Pool - CK の顕著な異常値（安全性解析対象集団） 72
表 2.7.4.3-2 NT1 PC Pool - Oveporexton 群における CK の顕著な異常値（>10×ULN）の概略（安全性解析対象集団） 73
表 2.7.4.5-1 NT1 PC Pool - 高血圧の病歴を有する被験者の割合（安全性解析対象集団） 83
表 2.7.4.5-2 Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下血圧のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団） 84
表 2.7.4.5-3 Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団） 85
表 2.7.4.5-4 NT1 PC Pool - OSA の病歴を有する被験者の割合（安全性解析対象集団） 88
表 2.7.4.5-5 TAK-861-3001 試験 - TEAE の発現割合の概略（全体集団及び日本人部分集団） （安全性解析対象集団） 90
表 2.7.4.5-6 TAK-861-3001 試験 - 全体集団のいずれかの Oveporexton 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（全体集団及び日本人部分集団） （安全性解析対象集団） 91
表 2.7.4.5-7 TAK-861-3001 試験 - 全体集団のいずれかの Oveporexton 群で高頻度（5%超）にみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（全体集団及び日本人部分集団） （安全性解析対象集団） 92
表 2.7.4.5-8 TAK-861-3001 試験 – AESI（全体集団及び日本人部分集団） （安全性解析対象集団） 93
表 2.7.4.9-1 AESI の定義 106
表 2.7.4.10-1 NT1 LTE Pool - 曝露状況（安全性解析対象集団） 120
表 2.7.4.10-2 NT1 LTE Pool - TEAE の発現割合の概略（投与期間別）（安全性解析対象集団） 122

表 2.7.4.10-3 NT1 LTE Pool – Oveporexton Overall 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（投与期間別）（安全性解析対象集団） 126
表 2.7.4.10-4 NT1 LTE Pool - 不眠症（投与期間別） （安全性解析対象集団） 128
表 2.7.4.10-5 NT1 LTE Pool - 尿関連事象（投与期間別） （安全性解析対象集団） 128
表 2.7.4.10-6 NT1 LTE Pool - 血圧上昇及び心拍数増加（投与期間別） （安全性解析対象集団） 130
表 2.7.4.10-7 NT1 LTE Pool - 肝機能検査値上昇（投与期間別） （安全性解析対象集団） 131
表 2.7.4.10-8 NT1 LTE Pool - 前回のデータカットオフ時点以降に新たに報告された肝機能検査値の顕著な異常値の概略 （安全性解析対象集団） 132

図

図 2.7.4.1-1 Oveporexton の臨床開発プログラムの概略 15
図 2.7.4.2-1 Pivotal Trials Pool - ベースライン及び Week 10 における自由行動下収縮期血圧の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団） 50
図 2.7.4.2-2 Pivotal Trials Pool - ベースライン及び Week 10 における自由行動下拡張期血圧の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団） 51
図 2.7.4.2-3 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団） 52
図 2.7.4.2-4 Pivotal Trials Pool - ベースライン及び Week 10 における自由行動下心拍数の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団） 54
図 2.7.4.2-5 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団） 55
図 2.7.4.2-6 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下収縮期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団） 56
図 2.7.4.2-7 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下拡張期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団） 56
図 2.7.4.2-8 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団） 57
図 2.7.4.2-9 NT1 PC Pool - eDISH プロット（安全性解析対象集団） 65
図 2.7.4.5-1 Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下収縮期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団） 86
図 2.7.4.5-2 Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下拡張期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団） 86

図 2.7.4.5-3 Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団） 87

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AASM	American Academy of Sleep Medicine（米国睡眠医学会）
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring（自由行動下血圧モニタリング）
AE	adverse event（有害事象）
AESI	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
AHI	apnea-hypopnea index（無呼吸低呼吸指数）
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）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
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} 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 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）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
BP	blood pressure（血圧）
bpm	beats per minute（拍／分）
CI	confidence interval（信頼区間）
CK	creatine kinase（クレアチンキナーゼ）
CLF	cholyl-lysyl-fluorescein（－）
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）
$C_{max,ss,u}$	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）
CNS	central nervous system（中枢神経系）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CPK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
C-QTc	concentration-QTc（濃度－QTc）
CSA	Controlled Substances Act（規制物質法）
CSF	cerebrospinal fluid（脳脊髄液）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）
CVB	covalent binding（共有結合）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DB	double-blind（二重盲検）
DBP	diastolic blood pressure（拡張期血圧）
DCO	data cutoff date（データカットオフ日）
DDI	drug-drug interaction（薬物間相互作用）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
DILI	drug-induced liver injury（薬物性肝障害）
EAIR	exposure-adjusted incidence rate〔曝露期間で補正した TEAE 発現率（本資料における解析では、100 人年あたりの TEAE 発現例数）〕
ECG	electrocardiogram（心電図）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
EC_{50}	concentration that produces 50% of the maximum effect（50%有効濃度）
EDC	electronic data capture（－）
EDS	excessive daytime sleepiness（日中の過度の眠気）
eDISH	electronic drug-induced serious hepatotoxicity（－）
EEG	electroencephalogram（脳波）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
E_{max}	maximum effect（最大効果）
ESS	Epworth sleepiness scale（エプワース眠気尺度）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FE	food effect（食事の影響）
GABA	gamma-aminobutyric acid（γ-アミノ酪酸）
GGT	gamma glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HAP	human abuse potential（ヒトにおける乱用の可能性）
HD	high dose（高用量）
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）
HLT	high level term（高位語）
HP	healthy participant（健康被験者）
HR	heart rate（心拍数）
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
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（－）
IPSS	International Prostate Symptom Score（国際前立腺症状スコア）
IR	immediate release（即放性）
ISS	integrated summary of safety（－）
LD	low dose（低用量）
LFT	liver function test（肝機能検査）
LiMT	liver microtissue（肝微小組織）
LS	least square（最小二乗）
LTE	long-term extension（長期継続投与）
LUTS	lower urinary tract symptom（下部尿路症状）
LV dP/dt max	maximal left ventricular systolic pressure rise（左心室内圧最大上昇速度）
MAV	markedly abnormal value（顕著な異常値）
MD	medium dose（中用量）
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
mIPSS	modified International Prostate Symptom Score（国際前立腺症状スコア改変版）
MRD	multiple-rising dose（反復漸増投与）
MSLT	Multiple Sleep Latency Test（反復睡眠潜時検査）
MWT	maintenance of wakefulness test（覚醒維持検査）
NA	not applicable（－）
NMDA	N-methyl-D-aspartate（N-メチル-D-アスパラギン酸）
NOAEL	no-observed-adverse-effect level（無毒性量）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
nPSG	nocturnal polysomnography（夜間睡眠ポリグラフ）
NT1	narcolepsy type 1（ナルコレプシータイプ 1）
NT2	narcolepsy type 2（ナルコレプシータイプ 2）
ONB	one back test（－）
OSA	obstructive sleep apnea（閉塞性睡眠時無呼吸）
OVE	oveporexton / TAK-861（－）
OX	orexin（オレキシン）
OX1R	orexin receptor 1（オレキシン 1 受容体）
OX2R	orexin receptor 2（オレキシン 2 受容体）
PAP	positive airway pressure（気道陽圧）
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論）
PC	placebo-controlled（プラセボ対照）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PT	preferred term（基本語）
PVT	Psychomotor Vigilance Test（精神運動覚醒検査）
PY	person-year（人年）
QA	quality assurance（信頼性保証）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life（生活の質）
QTc	QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔）
rBA	relative bioavailability（相対的バイオアベイラビリティ）
REM	rapid eye movement（急速眼球運動）
RI	renal impairment（腎機能障害）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
SBP	systolic blood pressure（収縮期血圧）
SCS	Summary of Clinical Safety（臨床的安全性の概要）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
SMQ	standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）
SNRI	serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SRD	single-rising dose（単回漸増投与）
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction〔未知の重篤な副作用（疑い症例を含む）〕
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）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
VAS	visual analogue scale（視覚的アナログスケール）

2.7.4 臨床的安全性

概要

本 2.7.4 では、NT1 患者に oveporexton（TAK-861）の推奨用法・用量として 1 mg 又は 2 mg を BID 経口投与（1 回目投与：起床後、2 回目投与：1 回目投与の 3～5 時間後）したときの安全性及び忍容性を裏づけるデータを要約した。

Oveporexton の安全性は、第 1～3 相の計 14 試験の 823 例から得られたデータを対象として構成した 5 つの併合解析集団のデータに基づき評価した（表 2.7.4.1-2）。

本 2.7.4 では、以下に示す併合解析データを中心に、その詳細を 2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.4.4 に示した。

- NT1 PC Pool：NT1 患者を対象とした第 1～3 相のプラセボ対照試験を併合し、oveporexton の安全性を評価した。
- Pivotal Trials Pool：第 3 相プラセボ対照試験の 2 試験を併合し、oveporexton の安全性を評価した。なお、ABPM の評価は Pivotal Trials Pool を用いて行った。
- NT1 LTE Pool：LTE 試験及び先行試験（第 2 相及び第 3 相のプラセボ対照試験）のデータを併合し、oveporexton の長期安全性を評価した。

以下の併合解析集団のデータは、oveporexton の安全性を裏づける追加データとして 2.7.4.1.5 に要約した。

- HP Pool
- All Participants Pool

血圧、心拍数及び ABPM の各データ並びに肝機能検査値データは、AESI の項（2.7.4.2.6）の下位項（2.7.4.2.6.3 及び 2.7.4.2.6.4）に示した。

併合解析に加えて、LTE 試験（TAK-861-2003 試験）で得られた補足的データとして、AESI、mIPSS 及び C-SSRS の各データの要約をそれぞれ 2.7.4.2.6、2.7.4.2.6.2（3）1）及び 2.7.4.4.3 に示した。

2.7.4.5 では、特別な患者集団及び状況下における oveporexton の安全性を評価した。また、2.7.4.5.1.7 では、日本人部分集団解析の結果を示した。

本 2.7.4 における併合解析データの記載内容は、oveporexton の承認申請のために作成された ISS の文章による要約である。また、これに関連する ISS の図表、被験者一覧表及び SAP は 5.3.5.3 に示した。

2.7.4.1 医薬品への曝露

Oveporexton の臨床開発プログラムを構成する 14 試験（図 2.7.4.1-1）では、全体で 823 例が oveporexton（770 例）又はプラセボ（221 例）の投与を 1 回以上受けた（ISS, Table 2.7.1）。このうち、356 例の NT1 患者が LTE 試験（TAK-861-2003 試験）で oveporexton の投与を受け、その投与期間（第 2 相試験及び第 3 相試験の先行試験での投与期間を含む）の中央値は 255.5 日であった。上記 356 例のうち、286 例は oveporexton の推奨用量又はそれを超える用量で 6 ヵ月以上の投与を受け、また、82 例は 12 ヵ月以上、75 例は 18 ヵ月以上の投与を受けた（2.7.4.1.3.1（3））。

安全性データは、ISS SAP で定義した解析対象集団に基づき併合し、その併合解析計画の要約を表 2.7.4.1-2 に示した。

2.7.4.1.1 背景

2.7.4.1.1.1 緒言

2.5.1 参照。

2.7.4.1.1.2 非臨床安全性データに関する考察

Oveporexton が中枢神経系（ラット）及び心血管系（in vitro 及びサル）に及ぼす過度な主要薬理作用及びその他の作用を評価した。雄性ラットを用いた中枢神経系評価では、20 及び 100 mg/kg で体温上昇、1,000 mg/kg で体温低下がみられた。また、20 mg/kg 以上で活動量の亢進がみられた。

Oveporexton は、室温条件下では 3 µg/mL までの濃度で hERG 電流の阻害を示さなかったが、生理的温度条件下では 3 µg/mL（検討した最高濃度）で hERG 電流に対する軽微な阻害作用を示し、IC_{50} は 3 µg/mL 超と推定された。Oveporexton を最大推奨用量である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,u}$ と比較すると、3 µg/mL での曝露量比は 3,000 倍超であった。生理的温度での遅延性 Nav1.5 電流及び Cav1.2 電流に対する oveporexton の影響を評価した in vitro 試験では、oveporexton は検討した最高濃度（100 µmol/L）まで遅延性 Nav1.5 電流を阻害しなかったが、Cav1.2 電流に対する阻害が認められ、IC_{50} はステップパルス及びランプパルスでそれぞれ 85.8 µmol/L（44.7 µg/mL）及び 7.9 µmol/L（4.1 µg/mL）であった。Oveporexton を最大推奨用量である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,u}$ と比較すると、7.9 µmol/L での曝露量比は 4,000 倍超であった。（2.6.2.4）。テレメトリーシステムを用いた in vivo 心血管系に及ぼす影響の検討では、覚醒下のサルにおいて収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び左室収縮期圧が 3 mg/kg 以上で上昇した。300 mg/kg では、4 匹中 1 匹で LV dP/dt max 及び心拍数の増加がみられた。いずれの用量でも、左室拡張末期圧、心電図パラメータ又は心電図波形の定性的評価において oveporexton に関連した変化はなく、QT/QTc 間隔の延長も認められなかった（2.6.2.4）。

潜在的な心血管系リスクに対応するために、oveporexton の臨床試験では心血管系リスクの軽減策を適切に講じた。すなわち、対象被験者の適切な選択（除外基準として血圧／心拍数のカットオフ値を設定）、試験期間を通してのバイタルサイン及び心電図評価のモニタリング、並びに血圧／心拍数に基づく中止基準の設定を講じることで、心血管系リスクの軽減を図った。さらに、oveporexton の臨床試験では、血圧上昇及び心拍数増加を AESI と定義し、そのモニタリングを実施した。加えて、oveporexton の第 2 相試験及び第 3 相試験では、血圧及び心拍数に対する oveporexton の臨床作用に関する更なる検討のため、ABPM データについても収集した。

Oveporexton の薬物誘発性の QT/QTc 間隔の延長リスクを評価するため、第 1 相試験（TAK-861-1001 試験）の健康被験者を対象にホルター心電図評価及び C-QTc 解析を実施した。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）の oveporexton の $C_{max,ss}$ をさらに上回る血漿中濃度においても、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（2.7.2.3.3）。

肝毒性は、構造的に類似した OX2R 作動薬である firazorexton（TAK-994）で認められ、当該化合物の臨床第 2 相試験は途中で中止となった。開発企業である申請者は詳細な調査を実施し、firazorexton 投与に関連する肝酵素値の上昇は、代謝を介した共有結合の形成により惹起されたネオアンチゲン誘発性免疫応答に起因する可能性が高いと結論付けた。なお、肝臓の当該安全性所見に OX2R を標的としたことが関与しているとするエビデンスはこれまでに得られていない。また、これまでの事例を踏まえると、DILI が薬理作用の標的受容体と関連している場合には、肝細胞又は免疫細胞のいずれか一方又は両細胞上にその標的受容体が発現していると考えられるが（Hoofnagle and Björnsson, 2019）、肝細胞又は免疫細胞上に OX2R の発現は認められていない（proteinatlas.org/ENSG00000137252-HCRTR2/tissue, Accessed 04 April 2022）。

申請者は、肝毒性の軽減を目的に包括的な非臨床スクリーニングを実施し、開発対象化合物として oveporexton を選択した。その後に実施した非臨床試験では、以下に詳述するとおり、oveporexton は肝毒性を示さないことが確認された。

免疫介在性 DILI における獲得免疫を正確に予測し得る in vitro 又は in vivo の非臨床評価系は確立されていない（Liu et al., 2021）。しかし、肝毒性のリスクが低く、かつ肝細胞における 1 日あたりの共有結合量が [redacted] mg 未満の化合物では、免疫介在性 DILI のリスクが大きく軽減することが示されている（[redacted]）。Oveporexton 誘発性の細胞毒性、ミトコンドリア毒性及び肝毒性のその他の一般的な機序を検討したところ、これらの機序による毒性リスクはいずれも低く、生理学的に許容され得る範囲内であることが示された（表 2.7.4.1-1）。In vitro 試験における oveporexton の IC_{50} 及び肝毒性が認められたマウス in vivo 反復投与試験の NOAEL における AUC_{24} について、第 3 相試験で評価した最高用量である 2 mg BID 投与時の曝露量の予測値と比較した。参考として、第 2 相試験で評価した最高用量である 7 mg QD 投与時との比較も行った。

表 2.7.4.1-1 に示した in vitro での肝毒性所見〔細胞毒性、ミトコンドリア毒性、肝微小組織（LiMT）における細胞毒性及び CLF 排出〕並びに共有結合量予測の総合的評価から、oveporexton は免疫介在性 DILI の低リスクカテゴリーに分類される（[redacted]）。

表 2.7.4.1-1　肝毒性リスクに関連する oveporexton の非臨床データ及び安全性マージン

Parameter	Criteria for Low DILI Risk	Assay Results & Margin to Maximum Dose Used in Narcolepsy Trials	
		2 mg BID [a]	7 mg/day [b]
Clinical daily dose	Below [redacted] mg	4 mg	7 mg
Cytotoxicity HepG2 [c]	IC_{50} < [redacted] µM	>100 µM Not detected	
Mitochondrial toxicity in HepG2 (Glu/Gal assay result) [d]	Glu IC_{50}/Gal IC_{50} > [redacted]FC	Glu IC_{50}/Gal IC_{50} <3FC No risk detected	
Hepatotoxicity human liver microtissue IC_{50} [e]	IC_{50}/C_{max} margin > [redacted]×	40.83 µM	
IC_{50}/C_{max} margin		805×	420×
Hepatoxicity in CLF assay in hepatocytes IC_{50} [f]	IC_{50}/C_{max} margin > [redacted]×	8.4 µM	
IC_{50}/C_{max} margin		166×	86×
Mouse 6-month in vivo toxicity: margin to AUC at liver-related NOAEL[g]	NA	78×	47×
Daily CVB burden (projected)	Below [redacted] mg [h]	0.516 mg	0.903 mg
Predicted Exposure in NT1 patients $C_{max,ss}$	NA	50.7 nM (26.4 ng/mL) [i]	97.3 nM (50.6 ng/mL) [j]
Predicted Exposure in NT1 patients $AUC_{24,ss}$	NA	710.1 nmol*h/L (369.6 ng*h/mL)	1167 nmol*h/L (607.2 ng*h/mL)

Margins are drawn to predicted 2 mg BID and 7 mg QD exposure values.

a. The maximum dose tested in Phase 3 and the maximum recommended dosing regimen in patients with NT1.

b. The highest daily dose tested in phase 2 clinical trials.

c. Source: [redacted].

d. Source: [redacted].

e. Source: [redacted].

f. Source: [redacted].

g. Source: [redacted]; AUC at NOAEL was 30,200 and 27,100 ng*h/mL in males and females, respectively. Safety margin is based on sex-combined exposures.

h. Source: [redacted].

i. Source: TAK-861 Population PK Report, Table 34.

j. Source: TAK-861 Population PK Report, Table 11.

Oveporexton の共有結合性及び非臨床肝毒性評価の詳細については、それぞれ 2.6.4.5.3 及び 2.6.6.8.4 を参照のこと。

前述の非臨床エビデンスに基づくと、oveporexton の肝毒性リスクは低く、構造が類似している先行開発品の firazorexton に関連付けられた懸念は適切に対処された。また、この結論を裏づける重要な所見として、肝細胞又は免疫細胞上に OX2R 受容体が発現していないこと、oveporexton 誘発性の細胞毒性、ミトコンドリア毒性及び肝毒性のその他の一般的な機序による毒性リスクはいずれも低いこと、第 3 相試験で検討した最高用量（2 mg BID）で予測される 1 日あたりの共有結合量が [redacted] mg 未満であることが示された。

潜在的な肝毒性リスクを軽減するため、oveporexton の臨床試験では、肝機能検査値に関する厳格な除外基準の設定、肝酵素の定期的なモニタリング、並びに肝機能検査値異常に基づく被験者及び試験全体の中止基準の設定を講じ、また、oveporexton の第 3 相試験及び LTE 試験では、肝機能検査値上昇を AESI と定義し、そのモニタリングを実施した。

OX2R 作動薬は、患者の尿意切迫及び排尿頻度の増加に関連することから（Mignot et al., 2023）、マウスを用いて oveporexton の排尿機能への影響を評価した。その結果、oveporexton を 3 及び 10 mg/kg で投与したとき、活動期に排尿頻度が有意に増加したが、総尿量及び総飲水量に有意な影響はなかった（2.6.2.3.3）。

Oveporexton の臨床試験では、通常の有害事象モニタリングに加え、尿関連症状をより適切に把握するために質問票を用いた調査も実施し、尿関連事象の発現リスクを評価した。

2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.2.1 安全性評価に用いた試験

本 2.7.4 では、計 14 試験（図 2.7.4.1-1）の 823 例から得られたデータを用いて oveporexton の安全性を評価した。

- 第 3 相試験は、NT1 患者を対象とした 2 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）が完了している。

  TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験は、NT1 患者を対象に oveporexton の有効性及び安全性を評価する第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、12 週間、並行群間比較試験として実施した。対象集団は、ICSD-3 又は ICSD-3-TR に基づき NT1 と診断された記録を有する 18 歳以上 70 歳以下の被験者で構成した。一部の国／実施医療機関では、現地の規制要件に基づき、16 歳及び 17 歳の被験者の組入れを可とした。TAK-861-3001 試験ではプラセボを対照に oveporexton の 2 つの用法及び用量（1 mg BID 及び 2 mg BID）を評価し、TAK-861-3002 試験ではプラセボを対照に oveporexton の 1 つの用法及び用量（2 mg BID）を評価した。
- 第 2 相試験は、NT1 患者を対象とした 1 試験（TAK-861-2001 試験）及び NT2 患者を対象とした 1 試験（TAK-861-2002 試験）が完了している。

  TAK-861-2001 試験は、NT1 患者を対象に oveporexton の有効性、安全性及び忍容性を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、8 週間、並行群間比較試験として実施した。対象集団は、ICSD-3 に基づき NT1 と診断された記録を有する 18 歳以上 70 歳以下の被験者で構成した。TAK-861-2001 試験では、プラセボを対照に oveporexton の 4 つの用法及び用量（0.5 mg BID、2 mg BID、2 mg/5 mg 及び 7 mg QD）を評価した。

  TAK-861-2002 試験は、ICSD-3 に基づき NT2 と診断された記録を有する 18 歳以上 70 歳以下の被験者を対象に oveporexton の有効性、安全性及び忍容性を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、8 週間、並行群間比較試験として実施した。TAK-861-2002 試験では、プラセボを対照に oveporexton の 2 つの用法及び用量（2 mg BID 及び 2 mg/5 mg）を評価したが、NT2 の患者集団では oveporexton のベネフィットは示されなかった。したがって、本承認申請において、TAK-861-2002 試験の安全性データは、All Participants Pool の併合解析でのみ利用した。
- 第 2/3 相 LTE 試験として、NT1 患者を対象とした 1 試験（TAK-861-2003 試験、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に中間データカットオフを実施）が現在進行中である。

  TAK-861-2003 試験は、NT1 患者を対象に oveporexton を数年間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する第 2/3 相、多施設共同、LTE 試験であり、現在進行中である。

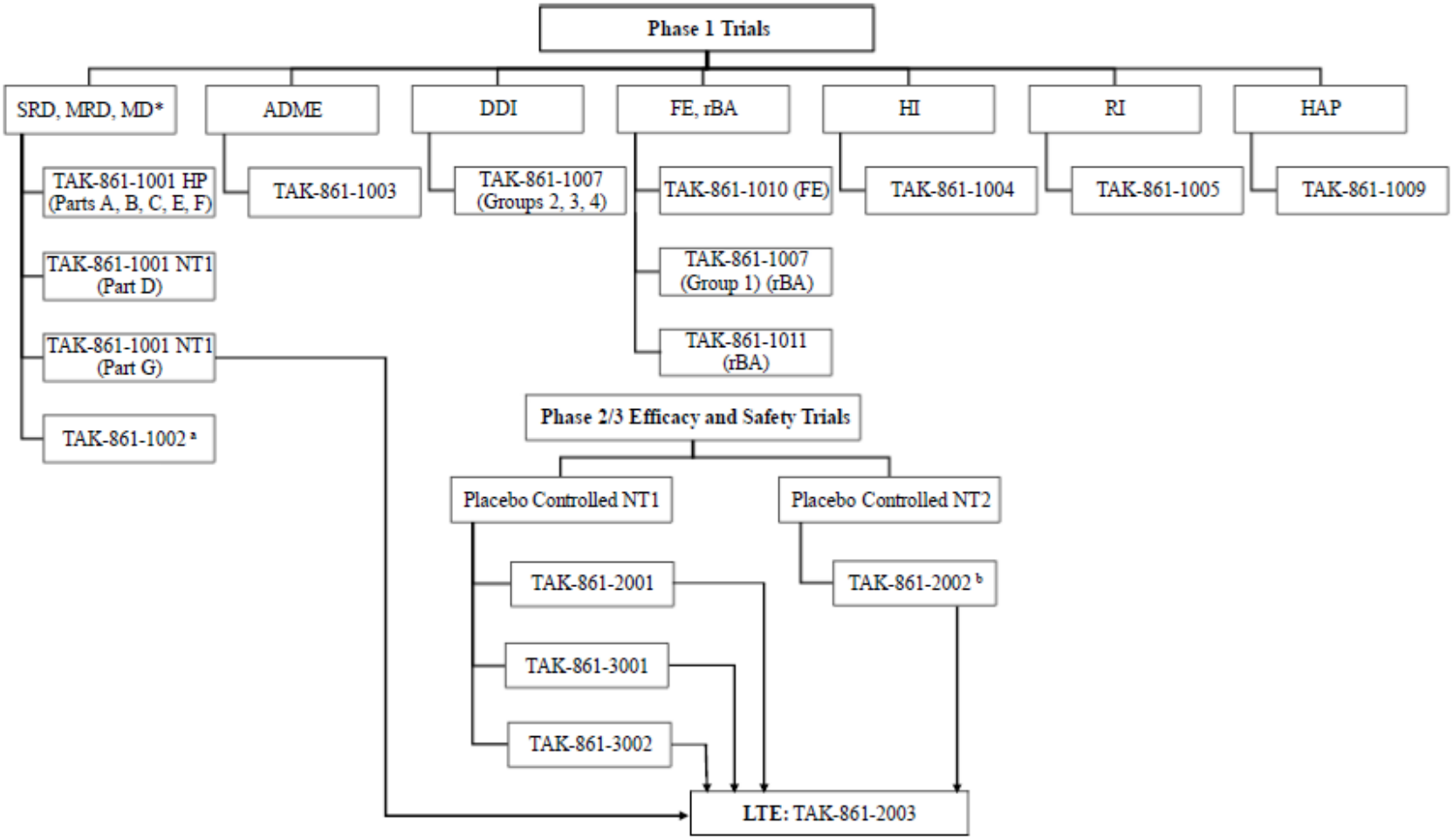
対象集団は、oveporexton の第 2 相試験及び第 3 相試験の被験者に加えて、第 1 相試験（TAK-861-1001 試験のパート G）の被験者も含めて構成した。TAK-861-2003 試験の被験者には、先行試験（第 3 相試験）で用いた oveporexton の 1 mg BID 又は 2 mg BID のいずれかの用法及び用量で最長 5 年間（又は治験依頼者の判断による本試験の中止若しくは oveporexton の承認及び上市まで）投与可能としている。TAK-861-2003 試験において、治験実施計画書の改訂版 2 の施行前は、oveporexton の用法及び用量として第 2 相試験で用いた 0.5 mg BID、2 mg BID、2 mg/5 mg 及び 7 mg QD を設定していた。しかし、改訂版 2 の施行により、この用法及び用量から 0.5 mg BID、2 mg/5 mg 及び 7 mg QD を除外し、かつ TAK-861-2003 試験の先行試験である第 3 相試験で用いた用法及び用量と一致させるため 1 mg BID を追加した。なお、0.5 mg BID、2 mg/5 mg 又は 7 mg QD 投与を行っていた被験者は、1 mg BID 又は 2 mg BID のいずれかのより近い用法及び用量で投与を継続できることとした。

TAK-861-2002 試験の NT2 患者も TAK-861-2003 試験に移行した。しかしながら、TAK-861-2002 試験では EDS の客観的評価（MWT による平均睡眠潜時）及び主観的評価（ESS 合計スコア）において oveporexton の臨床的有用性が認められなかったため、すべての NT2 患者は TAK-861-2003 試験を中止した。このため、現在、TAK-861-2003 試験には、先行試験を完了した NT1 患者のみが参加している。

・第 1 相試験は 9 試験が完了しており、その内訳は、健康被験者を対象とした 5 試験（TAK-861-1002 試験、TAK-861-1003 試験、TAK-861-1007 試験、TAK-861-1010 試験及び TAK-861-1011 試験）、健康被験者及び NT1 患者を対象とした 1 試験（TAK-861-1001 試験）、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者を対象とした 1 試験（TAK-861-1004 試験）、重度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者を対象とした 1 試験（TAK-861-1005 試験）、及び中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象とした 1 試験の HAP 試験（TAK-861-1009 試験）である。

注：TAK-861-1001 試験のパート A、B、C、E 及び F は健康被験者を対象とし、パート D 及び G は NT1 患者を対象とした。

本 2.7.4 で oveporexton の安全性評価に用いた試験の一覧表を 2.7.4.9.2 に示した。安全性とともに有効性を評価した試験（TAK-861-1001 試験、TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験及び TAK-861-2003 試験）及び第 1 相試験のデザインの詳細は 2.7.6 に示した。



*MD: multiple dose

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

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

図 2.7.4.1-1　Oveporexton の臨床開発プログラムの概略

2.7.4.1.2.2 併合解析による安全性評価

Oveporexton の安全性は、表 2.7.4.1-2 に示す 5 つの併合解析集団〔3 つの併合解析集団（NT1 PC Pool、Pivotal Trials Pool 及び NT1 LTE Pool）は NT1 患者のみで構成〕のデータに基づき評価した。また、併合解析に含めた試験は、現在進行中の LTE 試験（TAK-861-2003 試験）を除いてすべて完了している。

NT1 PC Pool では、NT1 患者を oveporexton の 1 日用量別に低用量群〔LD：0.5～2 mg/日（0.5 mg QD、0.5 mg BID 及び 1 mg BID）〕、中用量群〔MD：4 mg/日（2 mg BID 及び 4 mg QD）〕及び高用量群〔HD：7～8 mg/日（2 mg/5 mg、7 mg QD 及び 4 mg BID）〕に分類した。

HP Pool では、健康被験者を oveporexton の 1 日用量別に低用量群（LD：1～9 mg/日）、中用量群（MD：10～29 mg/日）及び高用量群（HD：30～75 mg/日）に分類した。

ISS の併合解析集団は、安全性解析対象集団（oveporexton 又はプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての被験者）で構成した。

統計解析手法の詳細は、5.3.5.3 の ISS SAP に示した。

表 2.7.4.1-2 ISS での併合解析計画

Pools	Population (N)	Rationale	Trials	Treatment Group
NT1 PC	Participants with NT1 from phase 1, phase 2, and phase 3 DB PC trials (N=415)	Evaluate the overall safety in participants with NT1 and conduct comparison among placebo and multiple dose levels of oveporexton	TAK-861-1001 (parts D, G) TAK-861-2001 TAK-861-3001 TAK-861-3002	Placebo Oveporexton - LD: 0.5-2 mg/day - MD: 4 mg/day - HD: 7-8 mg/day - overall: all doses Total
Pivotal Trials	Participants with NT1 from phase 3 pivotal trials (N=272)	Evaluate the overall safety in participants with NT1 including the ABPM analysis and support labeling	TAK-861-3001 TAK-861-3002	Placebo Oveporexton - 1 mg BID - 2 mg BID - overall Total
NT1 LTE [a]	Participants with NT1 from LTE trial including their phase 2 and 3 parent trial data (N=356)	Evaluate the long-term safety	TAK-861-2001 TAK-861-2003 TAK-861-3001 TAK-861-3002	Oveporexton (all doses)
HP [b]	HPs from phase 1 trials (N=257)	Evaluate the overall safety in HPs and comparability with NT1 population	TAK-861-1001 (parts A, B, C, E, F) TAK-861-1002 TAK-861-1003 TAK-861-1004 TAK-861-1005 TAK-861-1007 TAK-861-1010 TAK-861-1011	Placebo Oveporexton - LD: 1-9 mg/day - MD: 10-29 mg/day - HD: 30-75 mg/day - overall: all doses Total
All Participants [c]	All participants from all trials (including HPs, participants with HI, RI, NT1 or NT2, nondependent recreational drug users with CNS stimulant experience) (N=823)	Provide an overall profile of disposition, demographics, baseline characteristics, exposure, and adverse events, and to rule out any new safety signals from an event count perspective	TAK-861-1001 TAK-861-1002 TAK-861-1003 TAK-861-1004 TAK-861-1005 TAK-861-1007 TAK-861-1009 TAK-861-1010 TAK-861-1011 TAK-861-2001 TAK-861-2002 TAK-861-2003 TAK-861-3001 TAK-861-3002	Placebo Oveporexton (all doses) Total

a. Includes data from the parent and LTE trials. Given dosing gap of >1 year between trials, only LTE data for TAK-861-1001 Part G participants are included in the NT1 LTE pool.

b. Includes only HPs from TAK-861-1004 and TAK-861-1005. TAK-861-1002 participants were assigned to 2 dose levels of oveporexton during multiple treatment periods and are counted under oveporexton MD and HD groups respectively, but counted only once in the overall oveporexton and total groups. Data collected in TAK-861-1007 during CYP3A inhibitor and inducer treatment periods are included in the HP pool and reported under oveporexton.

c. Data from the qualification phase and the phentermine period of the treatment phase in TAK-861-1009 are not included in the all participants pool. Data collected in TAK-861-1007 during CYP3A inhibitor and inducer treatment periods are included in the all participants pool and reported under oveporexton treatment.

（1）併合解析における安全性評価項目

Oveporexton の臨床試験では、TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、重篤な TEAE、死亡、AESI（血圧上昇及び心拍数増加、不眠症、尿閉連事象、肝機能検査値上昇）、臨床

検査、バイタルサイン、ECG パラメータ、ABPM、mIPSS 及び自殺傾向（C-SSRS）の評価に基づき安全性を評価した。

LTE 試験では、すべての被験者に対して mIPSS 質問票を用いて下部尿路症状の発現頻度及び重症度を調査し、oveporexton の排尿機能に対する影響を評価した（2.7.4.2.6.2）。

ISS の各併合解析集団における安全性評価項目を表 2.7.4.1-3 に要約した。

表 2.7.4.1-3　ISS の各併合解析集団における安全性評価項目

Safety Variable	NT1 PC Pool	Pivotal Trials Pool	NT1 LTE Pool	HP Pool	All Participants Pool
Exposure to trial intervention	X	X	X	X	X
Participant disposition	X	X	X	X	X
Demographic and other baseline characteristics	X	X	X	X	X
TEAEs					
Overview of TEAEs	X	X	X	X	X
Treatment-emergent SAEs	X	X	X	X	-
TEAEs leading to trial intervention discontinuation	X	X	X	X	-
Most frequent TEAEs (>5%)	X	X	X	X	-
Relationship of TEAEs to trial intervention	X	X	X	X	-
Severity of TEAEs	X	X	X	X	-
EAIR	X	X	X	-	-
AESIs [a]	X	X	X	X	-
Subgroup analyses [b]	X	X	-	-	-
Abuse potential AEs	X	X	X	X	X
Clinical laboratory evaluations	X	X	-	X	-
Vital signs	X	X	X[c]	X[c]	-
ABPM	-	X	-	-	-
ECGs	X	X	-	-	-
C-SSRS	X	X	X	-	-

a. AESIs include BP and HR increases, insomnia, urinary events, and elevated LFTs.
b. Subgroups include age, sex, race, BMI, geographic region, mild or moderate RI, preexisting hypertension, preexisting OSA, and preexisting psychiatric disorders.
c. Only markedly abnormal vital signs.

また、oveporexton の身体依存性を評価するため、反復投与試験（TAK-861-1001 試験のパート B～G、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）で治験薬の投与中止後 28 日以内に発現した TEAE の概要を記載した（2.7.4.5.6.2（2））。

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1 曝露状況

（1）NT1 PC Pool

NT1 PC Pool における oveporexton の投与例数は 308 例、プラセボの投与例数は 107 例であった。ほとんどの被験者（91.6%）が 28 日を超える期間にわたり治験薬の投与を受けた。治験薬の投与期間の中央値は 83.0 日（範囲：1～91 日）であった。投与期間の詳細を投与群別に表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4 NT1 PC Pool - 曝露状況（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=107)	OVE LD (N=88)	OVE MD (N=160)	OVE HD (N=60)	OVE Overall (N=308)	Total (N=415)
Duration of Exposure (n [%])						
1-7 days	2 (1.9)	0	2 (1.3)	0	2 (0.6)	4 (1.0)
>7-14 days	1 (0.9)	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.5)
>14-28 days	10 (9.3)	5 (5.7)	2 (1.3)	12 (20.0)	19 (6.2)	29 (7.0)
>28 days-3 months	94 (87.9)	83 (94.3)	156 (97.5)	47 (78.3)	286 (92.9)	380 (91.6)
Duration of Exposure (Days)						
n	107	88	160	60	308	415
Mean (SD)	70.2 (22.26)	71.9 (18.35)	78.3 (14.82)	48.6 (13.07)	70.7 (19.20)	70.6 (20.01)
Median	83.0	84.0	84.0	56.0	83.5	83.0
Min, Max	1, 91	23, 91	1, 91	8, 61	1, 91	1, 91

Source: ISS Table 2.7.3.

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

（2）Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool における oveporexton の投与例数は 196 例、プラセボの投与例数は 76 例であった。治験薬の投与期間の中央値は 84.0 日（範囲：1～91 日）であった（ISS, Table 2.7.5）。

（3）NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool での評価では、LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）における oveporexton の投与期間を対象とした。

NT1 LTE Pool における oveporexton の投与例数は 356 例であり、先行試験を含めて最長約 30 ヵ月（934 日）にわたり oveporexton の投与を受けた。このうち、286 例は oveporexton の推奨用量又はそれを超える用量で 6 ヵ月以上の投与を受け、また、82 例は 12 ヵ月以上、75 例は 18 ヵ月以上の投与を受けた（表 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-5 NT1 LTE Pool - 曝露状況（安全性解析対象集団）

	OVE ≥2 mg Total Daily Dose (N=355)	OVE ≥4 mg Total Daily Dose (N=311)	OVE Overall (N=356)
Duration of Exposure (n [%])			
1-7 days	3 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.6)
>7-14 days	0	0	0
>14-28 days	0	2 (0.6)	0
>28 days-3 months	4 (1.1)	23 (7.4)	3 (0.8)
>3 and <6 months	62 (17.5)	75 (24.1)	63 (17.7)
≥6 months	286 (80.6)	208 (66.9)	288 (80.9)
≥12 months	82 (23.1)	80 (25.7)	89 (25.0)
≥18 months	75 (21.1)	74 (23.8)	86 (24.2)
≥24 months	42 (11.8)	42 (13.5)	54 (15.2)
Duration of Exposure (Days)			
n	355	311	356
Mean (SD)	336.5 (224.61)	326.7 (249.72)	354.0 (240.44)
Median	253.0	226.0	255.5
Min, Max	1, 934	1, 934	1, 934

Source: ISS Table 2.7.4.

Oveporexton ≥2 mg only includes time exposed to a total daily dose of 2 mg or higher.

Oveporexton ≥4 mg only includes time exposed to a total daily dose of 4 mg or higher.

Overall oveporexton includes time exposed to any dose of oveporexton.

2.7.4.1.3.2 被験者の内訳

（1）NT1 PC Pool

NT1 PC Pool において、415 例がプラセボ対照試験で無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。このうち、22 例（5.3%）が治験薬の投与を中止し、その中止理由は有害事象、治験実施計画書からの逸脱、被験者による中止であった。治験薬の投与中止例の割合及び中止理由について、oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.1-6）。

表 2.7.4.1-6 NT1 PC Pool - 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=107) n (%)	OVE LD (N=88) n (%)	OVE MD (N=160) n (%)	OVE HD (N=60) n (%)	OVE Overall (N=308) n (%)	Total (N=415) n (%)
Completed Trial Intervention	99 (92.5)	84 (95.5)	154 (96.3)	56 (93.3)	294 (95.5)	393 (94.7)
Discontinued Trial Intervention	8 (7.5)	4 (4.5)	6 (3.8)	4 (6.7)	14 (4.5)	22 (5.3)
AE	2 (1.9)	3 (3.4)	3 (1.9)	0	6 (1.9)	8 (1.9)
Death	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	3 (2.8)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.7)	3 (1.0)	6 (1.4)
Withdrawal by Participant	3 (2.8)	0	2 (1.3)	3 (5.0)	5 (1.6)	8 (1.9)

Source: ISS Table 2.1.1.3.

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

（2）Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool において、272 例が第 3 相試験で無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。このうち、14 例（5.1%）が以下の理由で治験薬の投与を中止した。

· 有害事象：6 例（2.2%）
· 治験実施計画書からの逸脱：3 例（1.1%）
· 被験者による中止：5 例（1.8%）

治験薬の投与中止例の割合は、プラセボ群（7.9%）と比較して oveporexton overall 群（4.6%）で低かった。

第 3 相試験を完了した 257 例のうち、250 例（97.3%）が LTE 試験（TAK-861-2003 試験）に移行した（ISS, Table 2.1.1.5）。

（3）NT1 LTE Pool

356 例が LTE 試験（TAK-861-2003 試験）に移行した。このうち、2 例は TAK-861-1001 試験パート G から、104 例は TAK-861-2001 試験から、150 例は TAK-861-3001 試験から、100 例は TAK-861-3002 試験からの移行例であった（TAK-861-2003 CSR, Table 15.1.3）。

LTE 試験では、中間データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 316 例（88.8%）が治験薬投与を継続中であり、40 例（11.2%）は以下の理由により治験薬の投与を中止した。

· 有害事象：17 例（4.8%）；他の 1 例が TEAE（重度のカタプレキシー）のために試験を中止したが、この被験者の EDC（disposition page）における主たる中止理由は「被験者による中止」と記録され、一方、EDC の AE page では TEAE による中止であることが記録されている（TAK-861-2003 CSR, Figure 3）。
· 死亡：1 例（0.3%）
· 追跡不能：1 例（0.3%）
· 治験実施計画書からの逸脱：1 例（0.3%）
· 被験者による中止：13 例（3.7%）
· その他：7 例（2.0%）

（ISS, Table 2.1.1.4）

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1 NT1 PC Pool

NT1 PC Pool の人口統計学的特性は、投与群間で類似していた。人種は約半数（50.8%）が白人であり、性別には概ね偏りはなかった（女性：53.3%）。年齢の中央値は 29.0 歳（範囲：16～65 歳）であり、3 例（0.7%）が 18 歳未満であった（表 2.7.4.1-7）。

表 2.7.4.1-7 NT1 PC Pool - 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=107)	OVE LD (N=88)	OVE MD (N=160)	OVE HD (N=60)	OVE Overall (N=308)	Total (N=415)
Age (years) [a]						
n	107	88	160	60	308	415
Mean (SD)	33.1 (12.62)	33.5 (11.81)	29.8 (9.90)	33.6 (11.58)	31.6 (10.93)	32.0 (11.40)
Median	30.0	33.0	27.0	34.0	29.0	29.0
Min, max	16, 61	16, 65	17, 62	18, 59	16, 65	16, 65
Age category (n [%])						
<18	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	3 (0.7)
≥18 - 65	106 (99.1)	87 (98.9)	159 (99.4)	60 (100)	306 (99.4)	412 (99.3)
Sex (n [%])						
Male	52 (48.6)	46 (52.3)	68 (42.5)	27 (45.0)	141 (45.8)	193 (46.5)
Female	55 (51.4)	42 (47.7)	92 (57.5)	33 (55.0)	167 (54.2)	222 (53.5)
Race (n [%])						
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Asian	18 (16.8)	15 (17.0)	25 (15.6)	15 (25.0)	55 (17.9)	73 (17.6)
Black or African American	7 (6.5)	4 (4.5)	2 (1.3)	3 (5.0)	9 (2.9)	16 (3.9)
Multiple	1 (0.9)	1 (1.1)	0	1 (1.7)	2 (0.6)	3 (0.7)
White	57 (53.3)	37 (42.0)	76 (47.5)	41 (68.3)	154 (50.0)	211 (50.8)
Not Reported	5 (4.7)	3 (3.4)	7 (4.4)	0	10 (3.2)	15 (3.6)
Unknown [b]	19 (17.8)	28 (31.8)	49 (30.6)	0	77 (25.0)	96 (23.1)
Ethnicity (n [%])						
Hispanic or Latino	7 (6.5)	7 (8.0)	7 (4.4)	2 (3.3)	16 (5.2)	23 (5.5)
Not Hispanic or Latino	75 (70.1)	49 (55.7)	94 (58.8)	57 (95.0)	200 (64.9)	275 (66.3)
Not Reported	5 (4.7)	4 (4.5)	8 (5.0)	0	12 (3.9)	17 (4.1)
Unknown [b]	11 (10.3)	28 (31.8)	23 (14.4)	1 (1.7)	52 (16.9)	63 (15.2)
Missing	9 (8.4)	0	28 (17.5)	0	28 (9.1)	37 (8.9)
Region (n [%])						
North America	18 (16.8)	18 (20.5)	20 (12.5)	14 (23.3)	52 (16.9)	70 (16.9)
Asia-Pacific	18 (16.8)	12 (13.6)	25 (15.6)	14 (23.3)	51 (16.6)	69 (16.6)
Europe [c]	71 (66.4)	58 (65.9)	115 (71.9)	32 (53.3)	205 (66.6)	276 (66.5)
BMI at Baseline (kg/m^2)						
n	107	88	160	60	308	415
Mean (SD)	27.4 (5.07)	26.9 (5.72)	26.4 (4.48)	27.1 (4.77)	26.7 (4.91)	26.9 (4.96)
Median	27.4	25.7	25.8	25.8	25.8	26.0
Min, Max	19, 40	18, 39	18, 40	18, 39	18, 40	18, 40

Source: ISS Table 2.1.2.3.

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

a. If age is not collected directly on the eCRF, it is calculated as the difference between the date of birth and the date of informed consent.

b. Collection of race and ethnicity data was not permitted in some countries.

c. Australia is included within Europe region.

既往歴（ISS, Table 2.1.3.3）及び合併症（ISS, Table 2.1.4.3）について、投与群間で大きな違いは認められなかった。

前治療薬（ISS, Table 2.1.5.3）及び併用薬（ISS, Table 2.1.6.3）の使用状況についても、投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.7.4.1.4.2 Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool の人口統計学的特性は、NT1 PC Pool と大きな違いは認められなかった。ただし、Pivotal Trials Pool では白人の割合がわずかに低く〔38.6%（105 例）〕、人種不明の被験者の割合が高かった〔35.3%（96 例）〕。なお、人種不明の被験者の割合が多かった理由は、数ヵ国において人種データの収集が制限されていたためである（ISS, Table 2.1.2.5）。

2.7.4.1.4.3 NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool において、人種は約半数〔52.2%（186 例）〕が白人であり、性別には概ね偏りはなかった〔女性：52.5%（187 例）〕。また、地域別では欧州の被験者〔74.2%（264 例）〕が多かった。年齢はほとんどの被験者が 18～65 歳〔99.2%（353 例）〕であり、年齢の中央値は 29.0 歳（範囲：16～65 歳）であった（ISS, Table 2.1.2.4）。

2.7.4.1.5 HP Pool 及び All Participants Pool の安全性の要約

2.7.4.1.5.1 HP Pool

本項において、oveporexton の LD、MD 及び HD は、それぞれ 1 日用量 1～9 mg/日、10～29 mg/日及び 30～75 mg/日を指す。また、oveporexton overall 群は、oveporexton のすべての用量群の被験者を含む。

<u>試験に参加した健康被験者</u>

健康被験者は、oveporexton の第 1 相試験に 257 例が登録され、oveporexton の投与例数は 227 例、プラセボ投与例数は 40 例であった。治験薬の投与期間は、「1～7 日」に分類される被験者が最も多かった〔59.1%（152 例）〕。投与期間の中央値は、oveporexton overall 群で 3.0 日（範囲：1～19 日）、プラセボ群で 2.0 日（範囲：1～19 日）であった（ISS, Table 2.7.2）。

試験中止例は 5 例であり、その中止理由は有害事象（3 例）、被験者による中止（2 例）であった。その他の被験者はいずれも試験を完了した（ISS, Table 2.1.1.2）。

Oveporexton overall 群の被験者の多くは白人〔48.9%（111 例）〕及びアジア人〔36.1%（82 例）〕であり、一方、プラセボ群の被験者はアジア人〔67.5%（27 例）〕が多かった。性別は、男性が oveporexton overall 群〔87.2%（198 例）〕及びプラセボ群〔97.5%（39 例）〕ともに多かった。年齢の中央値はプラセボ群〔29.5 歳（範囲：20～65 歳）〕と比較して oveporexton overall 群〔34.0 歳（範囲：20～72 歳）〕でわずかに高く、65 歳超は oveporexton が投与された 4 例（1.8%）であった（ISS, Table 2.1.2.2）。

<u>有害事象の概略</u>

健康被験者における oveporexton（1 日用量：1～75 mg/日）の忍容性は良好と考えられた。

健康被験者を対象とした試験において、死亡又は重篤な TEAE はみられなかった（ISS, Table 2.2.1.2）。

治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群ではみられず、oveporexton overall 群でも発現割合は低かった〔1.3%（3 例）〕。治験薬の投与中止に至った TEAE の PT 別の内訳は、拡張期血圧上昇（oveporexton HD 群 1 例）、不眠症（oveporexton HD 群 1 例）及び SARS-CoV-2 検査陽性（oveporexton LD 群 1 例）であり、いずれも軽度と判定され、不眠症を除く事象については治験薬と関連なしと判断された（ISS, Table 2.2.8.2 及び Listing 2.9.1.1）。

TEAE の発現割合は、プラセボ群〔15.0%（6 例）〕と比較して oveporexton overall 群〔46.3%（105 例）〕で高く、用量依存的に上昇した（ISS, Table 2.2.1.2）。

TEAE の重症度はほとんどが軽度であった（323/351 件）。重度の TEAE は oveporexton MD 群の 1 例でみられた薬物過敏症のみであった。なお、この重度の TEAE は、薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）におけるフェニトインに対する薬物反応であり、oveporexton と関連なしと判断された（ISS, Table 2.2.1.2、2.2.6.2 及び 2.2.7.2）。

Oveporexton overall 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE は、不眠症〔14.1%（32 例）〕、頻尿〔10.6%（24 例）〕、尿意切迫〔8.8%（20 例）〕、浮動性めまい〔7.5%（17 例）〕及び便秘〔6.2%（14 例）〕であった（ISS, Table 2.2.4.2）。

AESIs

AESI の発現割合は、プラセボ群〔5.0%（2 例）〕と比較して oveporexton overall 群〔25.1%（57 例）〕で高く、用量依存的に上昇した（ISS, Table 2.2.9.2）。

血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は、oveporexton overall 群で 5.7%（13 例）、プラセボ群で 2.5%（1 例）であった（ISS, Table 2.2.9.2）。血圧上昇及び心拍数増加は、いずれも軽度かつ非重篤で一過性であった（ISS, Table 2.2.5.2 及び 2.2.7.2 並びに Listing 2.9.1.1）。治験薬の投与中止に至った血圧上昇及び心拍数増加は、oveporexton HD 群の 1 例にみられた拡張期血圧上昇であり、治験薬と関連なしと判断された（ISS, Table 2.2.8.2 及び Listing 2.9.1.1）。

Oveporexton overall 群でみられた血圧上昇及び心拍数増加の PT 別の内訳は、血圧上昇〔3.1%（7 例）〕、心拍数増加〔1.3%（3 例）〕、動悸〔1.3%（3 例）〕及び拡張期血圧上昇〔0.4%（1 例）〕であった（ISS, Table 2.2.9.2）。

バイタルサインの顕著な異常値の発現割合は、プラセボ群と比較して oveporexton overall 群でわずかに高かった。Oveporexton overall 群及びプラセボ群における収縮期血圧の顕著な異常値の発現割合は 41.9%（95 例）及び 35.0%（14 例）であり、拡張期血圧の顕著な異常値の発現割合は 23.3%（53 例）及び 15.0%（6 例）であった。これらの発現割合は、oveporexton の MD 群及び HD 群で比較的高かった。一方、心拍数の顕著な異常値の発現割合は、oveporexton overall 群で 25.0%（26 例）、プラセボ群で 40.0%（4 例）であった（ISS, Table 2.4.2.2）。なお、HP Pool は、用量、投与期間及び年齢分布といった条件が異なる複数の試験の被験者で構成されており、データの解釈には注意を要する。

結論として、HP Pool でみられた血圧上昇及び心拍数増加に関連する TEAE 及びバイタルサインデータについて、臨床的な問題は示されていないものと考えられ、重篤な心血管リスクを示す徴候は認められなかった。

Oveporexton overall 群において、不眠症並びに尿関連事象に分類される頻尿及び尿意切迫が多くみられ、その発現割合はプラセボ群と比較して顕著に高かった（ISS, Table 2.2.9.2）。不眠症及び尿関連事象は、いずれも軽度又は中等度と判定された非重篤な事象であり、治験薬の投与中止後に回復した 1 件を除き、試験終了時までに回復した（ISS, Table 2.2.5.2 及び 2.2.7.2 並びに Listing 2.9.1.1）。1 例が不眠症により治験薬の投与中止に至ったが、尿関連事象による投与中止例はみられなかった（ISS, Table 2.2.8.2）。

TAK-861-1001 試験において、尿閉が 4 例（プラセボ群、7 mg TID 群、50 mg 単回投与群、75 mg 単回投与群の各 1 例）にみられた。これらの事象は、いずれも日本の 1 施設に登録された 21～26 歳の健康被験者にみられた。これらの尿関連事象についての実施医療機関の記録によると、原文の用語は「feeling of residual urine」であり、その後、MedDRA PT の「尿閉（urinary retention）」にコーディングされた。持続期間は 2～6 日であった。試験終了後の治験担当医師からの連絡によると、尿閉を発現したいずれの被験者とも尿流は正常であり、当該被験者に排尿が不完全であった又は困難であった感覚はなかったとのことである。このことから、治験担当医師は、これらの事象は真の尿閉を示唆するものではなく、むしろ頻尿に関連している可能性が高いと評価した。

結論として、HP Pool でみられた不眠症及び尿関連事象は非重篤であり、忍容性は良好であった。また、主な尿関連事象は頻尿及び尿意切迫であり、尿閉を示唆するエビデンスは認められなかった。

肝機能検査値上昇はプラセボ群ではみられず、oveporexton overall 群でも発現割合は極めて低かった〔0.9%（2 例）〕（ISS, Table 2.2.9.2）。肝機能検査値上昇は、1 例に ALT 増加（1.4×ULN）がみられ、他の 1 例では ALT 増加（1.16×ULN）及び AST 増加（2.98×ULN）がみられた。いずれの事象も軽度かつ非重篤であり、治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断され、試験終了時までに回復した（ISS, Table 2.2.5.2、2.2.6.2、2.2.7.2 及び 2.2.8.2 並びに Listing 2.9.1.1）。

肝機能検査値の顕著な異常値の発現割合は低く、ビリルビンの顕著な異常値（>1.5×ULN）が oveporexton LD 群の 1 例でのみ認められた（プラセボ群での発現はなし）。なお、CK の顕著な異常値（>5×ULN）の発現割合は、プラセボ群〔1 例（9.1%）〕と比較して oveporexton overall 群〔3 例（3.5%）〕で低かった（ISS, Table 2.3.5.2）。

結論として、HP Pool において肝毒性は認められておらず、その他の臨床検査値からも臨床的に問題となる傾向は示されなかった。

2.7.4.1.5.2 All Participants Pool

本項の All Participants Pool における oveporexton 群は、臨床試験で評価したすべての用量（1～75 mg/日）群の被験者を指す。

Oveporexton の臨床開発プログラムを構成する 14 試験において、健康被験者、肝機能障害を有する被験者、腎機能障害を有する被験者、NT1 患者、NT2 患者、及び中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を含む計 770 例が oveporexton の投与を受け、221 例がプラセボの投与を受けた。

Oveporexton の投与期間は、770 例中 312 例（40.5%）が 6 ヵ月以上、90 例（11.7%）が 12 ヵ月以上、86 例（11.2%）が 18 ヵ月以上、54 例（7.0%）が 24 ヵ月以上であった。投与期

間の中央値は、oveporexton 群で 113.5 日（範囲：1～934 日）、プラセボ群で 55.0 日（範囲：1～91 日）であった（ISS, Table 2.7.1）。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の中間データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、370 例（45.0%）が試験を完了し、316 例（38.4%）が治験薬投与を継続中である。また、LTE 試験では NT2 患者の 45 例が治験依頼者の判断により試験中止に至り、NT1 患者の 91 例は以下の理由により治験薬の投与を中止した（ISS, Table 2.1.1.1）。

- 有害事象：34 例（4.1%）
- 死亡：1 例（0.1%）
- 追跡不能：1 例（0.1%）
- 治験実施計画書からの逸脱：9 例（1.1%）
- 被験者による中止：33 例（4.0%）
- 同意撤回：2 例（0.2%）
- その他：11 例

NT1 患者におけるその他の中止理由の内訳は、有効性の欠如（4 例）、治験実施計画書の不遵守（2 例）、重度のカタプレキシー（1 例）、追跡調査来院の未実施（1 例）及び被験者による判断（1 例）であった。これらの被験者のうち、4 例は QA 監査後に試験を中止した実施医療機関の被験者であった。この実施医療機関の治験担当医師は、治験依頼者から被験者を他の実施医療機関に転院させることなくそのまま試験を中止するよう推奨され、それに従った。なお、この 4 例における EDC に記録された中止理由は、有効性の欠如（3 例）及び被験者による判断（1 例）であった。

被験者の多くは白人〔49.1%（404 例）〕及びアジア人〔23.5%（193 例）〕であり、性別は男性〔61.5%（506 例）〕が多かった。年齢の中央値は 32.0 歳（範囲：16～78 歳）であり、97.8%（805 例）の被験者が 65 歳以下であった（ISS, Table 2.1.2.1）。

Oveporexton の臨床開発プログラム全体で 1 例の死亡（心停止）が報告されたが、oveporexton と関連なしと判断された（2.7.4.2.2）。重篤な TEAE は、oveporexton 群の 8 例（1.0%）及びプラセボ群の 1 例（0.5%）にみられたが、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、oveporexton 群で 4.0%（31 例）、プラセボ群で 1.4%（3 例）であった。

All Participants Pool における TEAE の発現割合は、oveporexton 群で 72.2%（556 例）、プラセボ群で 30.8%（68 例）であった。All Participants Pool を構成する一部の試験ではプラセボ群が設定されておらず、また、LTE 試験における oveporexton の投与期間はプラセボ対照試験での治験薬（プラセボ）の投与期間と比較して長かった。この投与期間の違いが oveporexton 群での TEAE の発現割合がプラセボ群と比較してより高かったことに寄与している可能性もあるため、群間差の解釈には注意を要する。

TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。軽度及び中等度の TEAE を発現した被験者の割合はそれぞれ 43.0%（354 例）及び 23.3%（192 例）であり、All Participants Pool でみられた 2387 件の TEAE のうち、1875 件が軽度、462 件が中等度と判定された。重度の TEAE は、oveporexton 群の 35 例（4.5%）に 47 件、プラセボ群の 2 例（0.9%）に 3 件

みられた。このうち、oveporexton 群に発現した 24 件は治験薬と関連ありと判断され、プラセボ群に発現した事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（ISS, Table 2.2.1.1）。

他社が開発した OX2R 作動薬の臨床試験で視覚障害が認められたことを考慮し、All Participants Pool を対象に眼障害に関連する TEAE を評価した。その結果、眼障害（SOC）の発現割合は、oveporexton 群で 3.2%（25 例）、プラセボ群で 1.8%（4 例）であった（ISS, Table 2.2.2.1）。ただし、oveporexton 群における投与期間はプラセボ群と比較して長いことから、この群間差の解釈には注意を要する。なお、NT1 PC Pool における眼障害（SOC）の発現割合は、oveporexton overall 群〔2.3%（7 例）〕とプラセボ群〔2.8%（3 例）〕で大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.2.2.3）。

Oveporexton 群でみられた眼障害のほとんどは、ドライアイ、眼刺激及び結膜炎関連事象等の良性の非特異的な事象であった。特に、霧視の発現割合は oveporexton 群〔1.0%（8 例）〕とプラセボ群〔0.5%（1 例）〕で大きな違いは認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された眼障害の TEAE は、霧視（7 例）、ドライアイ（1 例）及び散瞳（1 例）であり、いずれも軽度又は中等度と判定された非重篤な事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。また、これらの事象について、発現時期及び持続期間に一貫した傾向は認められておらず、いずれも治験薬投与期間中に回復した（ISS, Listing 2.9.1.1）。

結論として、機能障害に関連する眼障害の TEAE は認められなかった。眼障害に関連する重篤又は持続的な安全性上の懸念は特定されておらず、臨床的に問題となる眼障害もみられなかった。これらの所見について、他の併合解析集団（HP Pool、NT1 PC Pool、NT1 LTE Pool）のデータと大きな違いは認められておらず、oveporexton の長期投与に伴う安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の概略

NT1 患者における oveporexton の安全性及び忍容性は良好であると考えられた。高頻度にみられた TEAE は、不眠症及び尿関連事象等の oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する事象であった。また、oveporexton の長期投与による新たな安全性上のシグナルは認められなかった。

- LTE（TAK-861-2003 試験）試験で 1 例の死亡（心停止）が報告されたが、oveporexton と関連なしと判断された。重篤な TEAE の発現割合は低く、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与期間の長さにかかわらず一貫して低かった。
- TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。Oveporexton overall 群における重度の TEAE の発現割合は低く、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合も低かった。
- Oveporexton overall 群で高頻度にみられた TEAE は、不眠症、頻尿及び尿意切迫であった。

- NT1 PC Pool において、TEAE の発現割合は用量依存的に上昇し、これは主に oveporexton の薬理作用に関連する不眠症及び尿関連事象によるものであった。
- Oveporexton overall 群でみられた TEAE のほとんどは投与開始後 4 週以内に発現し、oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する事象であった。TEAE の発現割合は、投与開始後 12 週超 6 ヵ月以内及び 1 年超 2 年以内の期間において上昇したものの、概して治験薬の投与期間が長くなるにつれて低下した。なお、投与開始後 12 週超 6 ヵ月以内及び 1 年超 2 年以内の期間における TEAE の発現割合の上昇には、治験薬と関連なしと判断された上咽頭炎、頭痛及びインフルエンザ等の非特異的な事象の増加が関与していると考えられた。
- 重要な点として、重篤な心血管障害、自己免疫障害、精神障害、又はがん原性作用等の長期投与に関連する有害事象について、懸念すべきシグナルは認められなかった。

以下の項において、NT1 PC Pool、Pivotal Trials Pool 及び NT1 LTE Pool で発現した TEAE について要約する。

2.7.4.2.1.1 NT1 PC Pool

NT1 PC Pool において、死亡例はみられなかった。重篤な TEAE の発現割合は低く、oveporexton overall 群（1.0%）とプラセボ群（0.9%）で大きな違いは認められなかった。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.2-1）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体的に低く（1.9%）、oveporexton overall 群（1.9%）とプラセボ群（1.9%）で同じ割合であった。Oveporexton overall 群において、治験薬の投与中止に至った TEAE は 6 例にみられ、その内訳は横紋筋融解症（2 例）、不眠症（1 例）、肝機能検査値上昇（1 例）、頻尿（1 例）及び尿失禁（1 例）であった。このうち、4 例に発現した事象が治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4.2-1、2.7.4.2.4）。

TEAE の発現割合は、プラセボ群（46.7%）と比較して oveporexton overall 群（85.1%）で高く、用量依存的に上昇した（表 2.7.4.2-1）。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群（15.0%）と比較して oveporexton overall 群（78.6%）で高かった（表 2.7.4.2-1）。

TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。軽度及び中等度の TEAE を発現した被験者の割合はそれぞれ 44.3%（184 例）及び 26.5%（110 例）であり、NT1 PC Pool でみられた 935 件の TEAE のうち、686 件が軽度、220 件が中等度と判定された。

重度の TEAE は、oveporexton LD 群の 2 例（2.3%）、MD 群の 9 例（5.6%）、HD 群の 5 例（8.3%）、プラセボ群の 2 例（1.9%）の計 18 例（4.3%）に 29 件みられた。このうち、oveporexton overall 群の 13 例（4.2%）に発現した 16 件が治験薬と関連ありと判断された。また、oveporexton overall 群でみられた主な重度の事象は、不眠症（9 例）、カタプレキシー（3 例）、頭痛（2 例）及び頻尿（2 例）であった（ISS, Table 2.2.1.3 及び 2.2.7.3）。

表 2.7.4.2-1 NT1 PC Pool - TEAE の発現割合の概略（安全性解析対象集団）

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

Source: ISS Table 2.2.1.3.

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

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

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

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

2.7.4.2.1.2 Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool における TEAE 全体の発現割合は、NT1 PC Pool と比較して大きな違いは認められなかった。ただし、Pivotal Trials Pool では NT1 PC Pool とは異なり TEAE の発現割合に用量依存性は認められておらず、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群での発現割合はそれぞれ 86.7%（52 例）及び 87.5%（119 例）と大きな違いは認められなかった。また、Pivotal Trials Pool の oveporexton overall 群における重度の TEAE の発現割合〔3.1%（6 例）〕は、NT1 PC Pool（5.2%）と比較してわずかに低かった（ISS, Table 2.2.1.5）。

TEAE の種類は Pivotal Trials Pool と NT1 PC Pool で同様であり（ISS, Table 2.2.2.3 及び 2.2.2.5）、AESI の発現傾向、持続期間及び発現時期に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.3 NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool での評価では、LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）における oveporexton の投与期間を対象とした。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）で 1 例の死亡（心停止）が報告されたが、oveporexton と関連なしと判断された（2.7.4.2.2）。重篤な TEAE は 8 例（2.2%）にみられたが、発現割合はいずれの投与期間でも低く、因果関係は各事象とも oveporexton と関連なしと判断された（表 2.7.4.2-2）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く〔5.1%（18 例）〕、このうち、oveporexton と関連ありと判断された事象の発現割合は低かった〔2.2%（8 例）〕。

TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。軽度及び中等度の TEAE を発現した被験者の割合はそれぞれ 44.9%（160 例）及び 36.8%（131 例）であり、NT1 LTE Pool でみられた 1538 件の TEAE のうち、1151 件が軽度、352 件が中等度と判定された。また、投

与期間が長くなるにつれ TEAE の発現割合が上昇する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-2 及び ISS, Table 2.2.1.4）。

特記すべき点として、LTE 試験における治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は 36.8%（131 例）であり、先行試験〔78.6%（242 例）〕と比較して低かった（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.1.1.1 及び ISS, Table 2.2.1.3）。

TEAE の発現割合は〔89.6%（319 例）〕であり、多くの被験者が先行試験に参加していた期間に相当する投与開始後 4 週以内での発現割合が最も高かった（表 2.7.4.2-2）。

その後、投与開始後 4 週超 8 週以内及び 8 週超 12 週以内の期間において、TEAE の発現割合は大きく低下した。

投与開始後 12 週超 6 ヵ月以内の期間において、TEAE の発現割合は上昇したが〔46.3%（163 例）〕、これらの事象のほとんどは oveporexton と関連なしと判断された。この投与期間で多くみられた TEAE は、不眠症、頻尿及び尿意切迫等の oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する事象、並びに oveporexton と関連なしと判断された頭痛、上咽頭炎及びインフルエンザ等のその他の事象であった（ISS, Table 2.2.2.4 及び 2.2.6.4）。LTE 試験の治験実施計画書で事前に規定していた用量調整スケジュールに基づくと、投与開始後 12 週超 6 ヵ月以内に増量が実施される可能性が最も高かったことから、当該期間中に oveporexton の薬理作用に関連する TEAE の発現割合が上昇したことはノセボ効果又は用量漸増に起因している可能性がある。

投与開始後 1 年超 2 年以内の期間においても、TEAE の発現割合の上昇が認められた〔58.4%（52 例）〕。この上昇には、上咽頭炎、インフルエンザ、上気道感染等の感染症および寄生虫症（SOC）、並びに頭痛等の神経系障害（SOC）の事象の発現が主に寄与していると考えられた（ISS, Table 2.2.2.4）。これらの感染症および寄生虫症（SOC）及び神経系障害（SOC）に分類される TEAE は、いずれも軽度又は中等度であり、oveporexton と関連なしと判断された（ISS, Table 2.2.6.4 及び 2.2.7.4）。投与開始後 1 年超 2 年以内の期間において、oveporexton の薬理作用に関連する頻尿等の TEAE は数例にみられたのみであり、その発現割合は感染症および寄生虫症（SOC）に分類される上述の事象と比較して極めて低かった。なお、この投与開始後 1 年超 2 年以内の期間区分は、投与開始後 1 年以内の他の期間区分と比べて評価対象例数が少なく、評価対象期間も長いため、他の期間区分との比較には注意を要する。

重要な点として、TEAE の発現割合の上昇を示した投与開始後 12 週超 6 ヵ月以内及び 1 年超 2 年以内のいずれの期間においても、重篤な心血管障害、自己免疫障害、精神障害、又はがん原性作用等の長期投与に関連する有害事象について、懸念すべきシグナルは認められなかった。

投与開始後 2 年超の期間において、TEAE の発現割合は顕著に低下し〔11.1%（6 例）〕、発現割合が高かった SOC 別の TEAE は、感染症および寄生虫症、並びに傷害、中毒および処置合併症であった。なお、この投与期間中に不眠症又は尿関連事象はみられなかった（ISS, Table 2.2.2.4）。

表 2.7.4.2-2　NT1 LTE Pool - TEAE の発現割合の概略（投与期間別）（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=288) n (%)	>1 to ≤2 years (N=89) n (%)	>2 years (N=54) n (%)	Overall (N=356) n (%)
Any TEAE	271 (76.1)	99 (28.0)	83 (23.6)	163 (46.3)	76 (26.4)	52 (58.4)	6 (11.1)	319 (89.6)
Not Related to Trial Intervention	19 (5.3)	70 (19.8)	63 (17.9)	106 (30.1)	64 (22.2)	42 (47.2)	6 (11.1)	41 (11.5)
Related to Trial Intervention	252 (70.8)	29 (8.2)	20 (5.7)	57 (16.2)	12 (4.2)	10 (11.2)	0	278 (78.1)
Mild	165 (46.3)	75 (21.2)	58 (16.5)	109 (31.0)	56 (19.4)	30 (33.7)	4 (7.4)	160 (44.9)
Moderate	91 (25.6)	22 (6.2)	23 (6.5)	51 (14.5)	17 (5.9)	18 (20.2)	1 (1.9)	131 (36.8)
Severe	15 (4.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (1.0)	4 (4.5)	1 (1.9)	28 (7.9)
Related to Trial Intervention	13 (3.7)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	2 (2.2)	0	18 (5.1)
SAE	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.1)	0	8 (2.2)
Related to Trial Intervention	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Trial Intervention Discontinuation	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	9 (2.6)	0	3 (3.4)	0	18 (5.1)
Related to Trial Intervention	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.1)	0	0	0	8 (2.2)
Leading to Death	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)

Source: ISS Table 2.2.1.4.

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

2.7.4.2.2 死亡

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）において、oveporexton 2 mg BID の用法及び用量で投与を受けていた 5[redacted] 歳の男性被験者が心停止により死亡し、本事象は死亡に至った TEAE として報告された。本被験者は、未治療の高血圧、高脂血症、肥満（クラス 2）及び OSA の病歴を有していた。心停止の発現日は LTE 試験の Day 480 であり、先行試験での投与期間を含めると oveporexton の投与開始から約 18 ヵ月後での発現であった。苦痛又は事件性を示唆する症状又は徴候の報告はなかった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。なお、剖検は実施されなかった。

Oveporexton の臨床開発プログラム全体において、死亡例はこの 1 例のみであった。

本死亡例の詳細な叙述は TAK-861-2003 CSR Section 15.3.3.1 に示した。

2.7.4.2.3 重篤な有害事象

NT1 PC Pool において、重篤な TEAE の発現割合は低く、oveporexton overall 群〔1.0%（3 例）〕とプラセボ群〔0.9%（1 例）〕で大きな違いは認められなかった。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断された（ISS, Table 2.2.5.3 及び 2.2.6.3）。

重篤な副作用の発現はなく、SUSARs の緊急報告は行われなかった。

NT1 PC Pool の oveporexton overall 群において、重篤な TEAE は以下の 3 例に発現した。

- Oveporexton 1 mg BID 群の 1 例に重篤な TEAE として尿管結石症が発現した。重症度は重度であり、治験薬の投与を一時中断した。本事象は Day 79 に発現し、6 日後に回復した。
- Oveporexton 2 mg BID 群の 1 例に重篤な TEAE として非特異的な胸痛が発現した。本事象は身体活動後に発現し、当該被験者にとって非典型的な発現であった。重症度は中等度であり、治験薬を 3 日間中断した。本事象は Day 68 に発現し、持続期間は 1 日であった。診断の結果、心臓に異常は認められなかった。
- Oveporexton 2 mg/5 mg 群の 1 例に重篤な TEAE として足関節部骨折が発現した。重症度は重度であり、手術及び麻酔薬投与が必要となったため、治験薬の投与を一時中断した。この重篤な TEAE は Day 13 に発現し、試験終了時（Week 8）には軽快していた。

その他、NT1 PC Pool ではプラセボ群の 1 例に重篤な TEAE として筋損傷が発現した。本事象は Day 14 に発現し、重症度は中等度であった。治験担当医師の提案により、被験者は観察のため入院した。重篤な TEAE であるため Day 19 に治験薬の投与を中止し、Day 25 に回復した。

NT1 LTE Pool〔LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）での oveporexton の投与期間を評価に含む〕においては、重篤な TEAE は 8 例（2.2%）にみられたが、発現割合はいずれの投与期間区分でも低かった（ISS, Table 2.2.5.4）。

LTE 試験において、重篤な TEAE は 5 例に 5 件認められ、その内訳は心筋梗塞（1 例）、関節損傷（1 例）、腱断裂（1 例）、視神経炎（1 例）及び心停止（1 例）であった（TAK-861-2003 CSR, Listing 16.2.7.2）。これらの事象は、いずれも oveporexton と関連なしと判断された（表 2.7.4.2-2）。

重篤な有害事象の発現例の文章による説明は、各治験総括報告書に記載した（2.7.4.2.7）。

重篤な TEAE 一覧を 2.7.4.9.3 に示した。

2.7.4.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.4.1 NT1 PC Pool

NT1 PC Pool において、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く〔1.9%（8 例）〕、oveporexton overall 群（1.9%）とプラセボ群（1.9%）で同じ割合であった（表 2.7.4.2-3）。

Oveporexton overall 群での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 1.9%（6 例）であった。以下に各事象の詳細を記載する。

- Oveporexton 4 mg QD 群の 1 例が不眠症により試験を中止した。重症度は重度であり、治験薬と関連ありと判断された。
- Oveporexton 1 mg BID 群の 1 例が頻尿により、同群のもう 1 例が尿失禁によりそれぞれ試験を中止した。重症度はいずれも中等度であり、各事象とも治験薬と関連ありと判断された。

以下の 3 例は、治験実施計画書で規定した AST/ALT 増加に関する中止基準に該当した。

- Oveporexton 2 mg BID 群の 1 例が横紋筋融解症により試験を中止した。重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。本事象は激しい運動と試験介入に起因すると評価され、また、治験薬の投与中止時点でも継続していたが、無症候性であった。
- Oveporexton 2 mg BID 群の 1 例が横紋筋融解症により試験を中止した。重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象は激しい運動に起因すると考えられ、12 日後に回復した。被験者から運動に伴う四肢痛が報告されたが、それ以外の症状はなかった。
- 上記 2 例の事象はいずれも横紋筋融解症に分類されたが、試験期間中に規定した臨床検査で偶発的に特定されたものであり、事前に定めた中止基準に該当する AST 増加を伴う CK 増加を特徴とし、腎機能障害等の後遺症は伴わず、医学的介入を要さなかった。なお、両被験者は、同一の実施医療機関において試験に参加していた。
- Oveporexton 1 mg BID 群の 1 例が肝機能検査値上昇により試験を中止した。重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。本被験者は事前に規定した AST 及び ALT の中止基準に該当した。また、レンサ球菌感染を併発しており、アモキシシリン及びパラセタモールによる治療を受けた。

その他、NT1 PC Pool ではプラセボ群の 2 例が TEAE により試験を中止した。このうち、1 例に発現した TEAE は筋損傷（重症度は中等度）であり、重篤な TEAE として報告された（2.7.4.2.3）。他の 1 例に発現した TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、いずれも重症度は重度であったが、治験薬と関連なしと判断された。なお、当該被験者は COVID-19 を有し、アルコールを摂取していた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の文章による説明は、各治験総括報告書に記載した（2.7.4.2.7）。

表 2.7.4.2-3 NT1 PC Pool - 治験薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）

PT	Placebo (N=107) n (%)	OVE LD (N=88) n (%)	OVE MD (N=160) n (%)	OVE HD (N=60) n (%)	OVE Overall (N=308) n (%)	Total (N=415) n (%)
Any TEAE Leading to Discontinuation of Trial Intervention	2 (1.9)	3 (3.4)	3 (1.9)	0	6 (1.9)	8 (1.9)
横紋筋融解症	0	0	2 (1.3)	0	2 (0.6)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
不眠症	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋損傷	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.2)
頻尿	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿失禁	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Source: ISS Table 2.2.8.3.
MedDRA Ver.28.0
Oveporexton LD includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); MD includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); HD includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

2.7.4.2.4.2 Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool における治験薬の投与中止に至った TEAE 全体の発現割合は、NT1 PC Pool と比較して大きな違いは認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、oveporexton overall 群〔2.6%（5 例）〕とプラセボ群〔1.3%（1 例）〕で大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.2.8.5）。

2.7.4.2.4.3 NT1 LTE Pool

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く推移し、試験期間全体の発現割合は 5.1%（18 例）であった。また、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現について、時間の経過に伴う新たな傾向は示されなかった（ISS, Table 2.2.8.4）。

伝染性単核症を併発した 1 例を含む計 6 例が治験実施計画書で規定した肝機能検査値の上昇に関する中止基準に該当した。このうち、脂肪肝の基礎疾患を有する 1 例にみられた肝機能検査値上昇に関する TEAE は治験薬と関連ありと判断されたが、他の 5 例にみられた事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

頻尿を併発した 1 例を含む計 5 例が不眠症又は中期不眠症により試験を中止した。これらの事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。

2 例が乳癌により試験を中止し、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE（血圧上昇、カタプレキシー、味覚不全、心筋梗塞及び体重増加）は各 1 例にみられた（TAK-861-2003 CSR, Listing 16.2.7.3）。

2.7.4.2.5 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.5.1 NT1 PC Pool

NT1 PC Pool において、oveporexton の用量（LD、MD、HD）別のいずれかの群で高頻度（5%超）にみられた TEAE は、不眠症、頻尿、尿意切迫、頭痛、上咽頭炎、流涎過多、カタプレキシー及び浮動性めまいであった。これらの事象の発現割合はいずれもプラセボ群と比較して oveporexton の各用量群で高く、ほとんどの事象において発現割合は用量依存的に上昇し、特に、カタプレキシー及び浮動性めまいの発現割合は oveporexton HD 群で高かった（表 2.7.4.2-4）。カタプレキシーは、oveporexton overall 群の 11 例（3.6%）にみられ、このうち、4 例に発現した事象は治験薬投与完了後 7 日間の追跡調査期間中に発現した。なお、この 4 例はいずれも TAK-861-1001 試験のパート G（oveporexton 4 mg BID 投与）の被験者であった。

TEAE の EAIR は、oveporexton overall 群で 2170.95/100 人年、プラセボ群で 357.32/100 人年であり、その率差（95% CI）は 1813.63（1263.40, 2363.87）であった（ISS, Table 2.2.11.3）。Oveporexton overall 群で 5%超の被験者にみられた TEAE のうち、oveporexton overall 群とプラセボ群の率差の 95% CI が 0 を含まない TEAE は不眠症、頻尿、尿意切迫及び流涎過多であり（表 2.7.4.2-5）、これらの事象の率差は用量依存的に上昇した（ISS, Table 2.2.11.3）。

表 2.7.4.2-4 NT1 PC Pool – いずれかの Oveporexton 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（安全性解析対象集団）

PT	Placebo (N=107) n (%)	OVE LD (N=88) n (%)	OVE MD (N=160) n (%)	OVE HD (N=60) n (%)	OVE Overall (N=308) n (%)	Total (N=415) n (%)
Any Most Frequent TEAE	21 (19.6)	59 (67.0)	128 (80.0)	53 (88.3)	240 (77.9)	261 (62.9)
不眠症	2 (1.9)	39 (44.3)	89 (55.6)	39 (65.0)	167 (54.2)	169 (40.7)
頻尿	5 (4.7)	38 (43.2)	89 (55.6)	26 (43.3)	153 (49.7)	158 (38.1)
尿意切迫	2 (1.9)	14 (15.9)	26 (16.3)	29 (48.3)	69 (22.4)	71 (17.1)
頭痛	8 (7.5)	6 (6.8)	16 (10.0)	4 (6.7)	26 (8.4)	34 (8.2)
上咽頭炎	6 (5.6)	7 (8.0)	14 (8.8)	5 (8.3)	26 (8.4)	32 (7.7)
流涎過多	1 (0.9)	7 (8.0)	12 (7.5)	9 (15.0)	28 (9.1)	29 (7.0)
カタプレキシー	1 (0.9)	0	5 (3.1)	6 (10.0)	11 (3.6)	12 (2.9)
浮動性めまい	1 (0.9)	0	0	6 (10.0)	6 (1.9)	7 (1.7)

Source: ISS Table 2.2.4.3.

MedDRA Ver.28.0

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

表 2.7.4.2-5　NT1 PC Pool - Oveporexton overall 群で 5%超の被験者にみられた TEAE のうち、oveporexton overall 群とプラセボ群の率差の 95% CI が 0 を含まない TEAE
（安全性解析対象集団）

PT	Placebo (N=107) n / EAIR, per 100 PY	OVE LD (N=88) n / EAIR, per 100 PY	OVE MD (N=160) n / EAIR, per 100 PY	OVE HD (N=60) n / EAIR, per 100 PY	OVE Overall (N=308) n / EAIR, per 100 PY)
不眠症	2 / 9.86	39 / 415.78	89 / 575.15	39 / 1294.98	167 / 599.30
頻尿	5 / 25.30	38 / 381.62	89 / 555.49	26 / 560.27	153 / 499.67
尿意切迫	2 / 9.87	14 / 96.14	26 / 89.67	29 / 669.13	69 / 144.08
流涎過多	1 / 4.90	7 / 43.53	12 / 37.64	9 / 134.06	28 / 51.21

Source: ISS Table 2.2.4.3 and 2.2.11.3.
MedDRA Ver.28.0
Oveporexton LD includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); MD includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); HD includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

2.7.4.2.5.2 Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool で高頻度（5%超）にみられた TEAE（ISS, Table 2.2.4.5）は、NT1 PC Pool（表 2.7.4.2-4）と比較して大きな違いは認められなかった。ただし、Pivotal Trials Pool では NT1 PC Pool と比較してカタプレキシーの発現割合が低く、その割合は oveporexton overall 群で 2.0%（4 例）、プラセボ群で 1.3%（1 例）、Pivotal Trials Pool 全体で 1.8%（5 例）であった（ISS, Table 2.2.2.5）。なお、oveporexton overall 群でみられたカタプレキシーは、Day 1～Day 42 の治験薬投与中に発現した。その他、Pivotal Trials Pool では、浮動性めまいの発現はなかった（ISS, Table 2.2.2.5）。

2.7.4.2.5.3 NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool での評価では、LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）における oveporexton の投与期間を対象とした。

NT1 LTE Pool で高頻度（5%超）にみられた TEAE は、oveporexton の既知の安全性プロファイルと一貫しており、主な TEAE は不眠症〔50.3%（179 例）〕、頻尿〔48.6%（173 例）〕及び尿意切迫〔25.8%（92 例）〕であった。これらの事象は、投与開始後 4 週以内に最も多く認められ、発現割合は概ね経時的に低下した（表 2.7.4.2-6）。

頭痛及び上咽頭炎の発現割合もそれぞれ 12.4%及び 11.8%と高頻度でみられたが、いずれも試験期間を通じて低頻度又は中頻度で推移し、その発現割合は実臨床で認められる自然発生率（who.org, InformedHealth.org）と同程度であり、また、多くの事象が oveporexton と関連なしと判断された（ISS, Listing 2.9.1.1）。

EAIR が高かった TEAE は不眠症（103.20/100 PY）、頻尿（87.00/100 PY）及び尿意切迫（37.77/100 PY）であった（ISS, Table 2.2.11.4）。また、NT1 LTE Pool における TEAE 全体の EAIR（673.65/100 PY）は NT1 PC Pool（2170.95/100 PY）と比較して低く、このことから oveporexton の長期投与に伴い TEAE の発現割合が経時的に低下することが示唆された（ISS, Table 2.2.11.3）。

表 2.7.4.2-6　NT1 LTE Pool – Oveporexton Overall 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=288) n (%)	>1 to ≤2 years (N=89) n (%)	>2 years (N=54) n (%)	Overall (N=356) n (%)
Any most frequent TEAE	250 (70.2)	51 (14.4)	39 (11.1)	79 (22.4)	33 (11.5)	29 (32.6)	3 (5.6)	291 (81.7)
不眠症	169 (47.5)	6 (1.7)	5 (1.4)	15 (4.3)	3 (1.0)	0	0	179 (50.3)
頻尿	150 (42.1)	12 (3.4)	3 (0.9)	19 (5.4)	1 (0.3)	2 (2.2)	0	173 (48.6)
尿意切迫	77 (21.6)	8 (2.3)	2 (0.6)	6 (1.7)	2 (0.7)	3 (3.4)	0	92 (25.8)
頭痛	19 (5.3)	3 (0.8)	6 (1.7)	14 (4.0)	8 (2.8)	8 (9.0)	0	44 (12.4)
上咽頭炎	9 (2.5)	11 (3.1)	10 (2.8)	16 (4.5)	7 (2.4)	8 (9.0)	1 (1.9)	42 (11.8)
流涎過多	33 (9.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	35 (9.8)
インフルエンザ	2 (0.6)	5 (1.4)	5 (1.4)	12 (3.4)	7 (2.4)	5 (5.6)	1 (1.9)	34 (9.6)
上気道感染	2 (0.6)	6 (1.7)	6 (1.7)	5 (1.4)	5 (1.7)	7 (7.9)	0	25 (7.0)
体重増加	1 (0.3)	7 (2.0)	5 (1.4)	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (2.2)	1 (1.9)	22 (6.2)

Source: ISS Table 2.2.4.4.

MedDRA Ver.28.0

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

The most frequent TEAEs are defined as those PTs occurring in >5% of participants with any exposure to oveporexton.

2.7.4.2.6 特に注目すべき有害事象

AESI について、安全性上の重大な懸念は認められなかった。不眠症及び尿関連事象はいずれも非重篤であり、忍容性は良好であった。持続的な血圧上昇又は心拍数増加は認められず、oveporexton に起因する臨床的に問題となる肝機能検査値上昇も示されなかった。Oveporexton と関連ありと判断された心血管系又は肝臓に関連する重篤な TEAE はみられなかった。

- NT1 PC Pool 及び Pivotal Trials Pool では、いずれも AESI の発現割合はプラセボ群と比較して oveporexton overall 群で高かった。NT1 LTE Pool においては、oveporexton の投与開始後 4 週までの AESI の発現割合は NT1 PC Pool の oveporexton overall 群と同程度であり、また、投与開始後 4 週以降は経時的に低下した。
- 不眠症及び尿関連事象（主に頻尿及び尿意切迫）等の oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する AESI が高頻度でみられた。
- 不眠症のほとんどは軽度又は中等度であり、投与開始早期に一過性に発現し、プラセボ対照試験では 7 日以内に回復した事象が多かった。不眠症による oveporexton の投与中止例は少なく、不眠症の発現例の日中の活動に問題となる影響も認められなかった。このことから、MedDRA で「不眠症」とコーディングされたこれらの事象は、日中の活動に支障をきたすことが多い臨床的不眠症とは異なることが示唆された。
- 尿関連事象のほとんどは軽度又は中等度であり、当該事象による oveporexton の投与中止例は少なかった。尿関連事象の持続時間は不眠症と比較して長かったものの、プラセボ対照試験では試験終了までに回復した事象が多かった。尿失禁の発現は極めて少なく、尿閉はいずれの被験者にもみられなかった。
- LTE 試験における不眠症及び尿関連事象の発現割合は、先行試験における oveporexton overall 群と比較して低かった。このうち、多くの事象は先行試験でプラセボ投与を受けていた被験者が LTE 試験で oveporexton の投与を初めて受けたことに起因して発現したものと考えられた。なお、先行試験から LTE 試験にかけて継続してみられた尿関連事象のうち、臨床的に問題となる悪化や oveporexton の投与中止に至る忍容性の問題を示唆する事象は認められなかった。
- Pivotal Trials Pool の oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Week 10 における自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、いずれも 2 mmHg 未満であった。血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は低く、当該事象は 2 週間以内に回復した。最長 2 年間の長期投与試験を通じて、治験薬と関連ありと判断された重篤な心血管イベントはみられなかった。高血圧の病歴を有する被験者において、臨床的に問題となる血圧又は心拍数の変化は認められなかった。
- Oveporexton の臨床プログラムにおいて、肝障害に関連する重篤な TEAE 及び Hy's Law の該当例はみられなかった。すべての肝機能検査値データ及び肝機能検査値上昇（AESI）を評価した結果、薬物性肝毒性のリスクは認められなかった。肝機能検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値上昇（AESI）のほとんどは一過性かつ無症候性であり、他要因の報告があった。
- AESI の発現について、NT1 LTE Pool のデータが示すとおり、oveporexton の長期投与による新たな傾向は示されなかった。

以下に安全性の曝露－反応解析結果の概略を記載した。

- Oveporexton の曝露量が大きいほど不眠症及び尿関連事象の発現確率が上昇すると考えられたが、oveporexton の曝露量と不眠症又は尿関連事象の発現までの期間及び持続期間との間に関連は認められなかった。
- 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。
- 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（2.7.2.3.5.3（2））

AESI（不眠症、尿関連事象、血圧上昇及び心拍数増加、並びに肝機能検査値上昇）の定義は 2.7.4.9.1 に示した。以下の項において、NT1 PC Pool、Pivotal Trials Pool 及び NT1 LTE Pool の AESI について要約する。

2.7.4.2.6.1 不眠症

（1）NT1 PC Pool

不眠症（AESI、以下同様）の発現割合は、oveporexton overall 群で 56.8%（175 例）、プラセボ群で 1.9%（2 例）、NT1 PC Pool 全体で 42.7%（177 例）であった。また、不眠症の発現割合は用量依存的に上昇した（表 2.7.4.2-7）。

不眠症はいずれも非重篤であり、ほとんどが軽度又は中等度と判定された。重度の不眠症は、oveporexton overall 群で 9 例（2.9%）にのみ認められた（LD 群 1 例、MD 群 5 例、HD 群 3 例）。因果関係は、2 例に発現した事象〔中期不眠症（1 例）及び不眠症（1 例）〕を除き、治験薬と関連ありと判定された（ISS, Table 2.2.5.3、2.2.6.3 及び 2.2.7.3）。

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

Oveporexton の投与を受けた 1 例が不眠症のため治験薬の投与を中止した（ISS, Table 2.2.8.3）。

不眠症の文章による説明は、各治験総括報告書に記載した（2.7.4.2.7）。

表 2.7.4.2-7　NT1 PC Pool - 不眠症（安全性解析対象集団）

AESI PT	Placebo (N=107) n(%)	OVE LD (N=88) n(%)	OVE MD (N=160) n(%)	OVE HD (N=60) n(%)	OVE Overall (N=308) n(%)	Total (N=415) n(%)
不眠症	2 (1.9)	41 (46.6)	92 (57.5)	42 (70.0)	175 (56.8)	177 (42.7)
不眠症	2 (1.9)	39 (44.3)	89 (55.6)	39 (65.0)	167 (54.2)	169 (40.7)
中期不眠症	0	1 (1.1)	3 (1.9)	3 (5.0)	7 (2.3)	7 (1.7)
初期不眠症	0	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.7)	3 (1.0)	3 (0.7)

Source: ISS Table 2.2.9.3.
MedDRA Ver.28.0
Oveporexton LD includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); MD includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); HD includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

（2）Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool における不眠症の発現割合及び発現時期について、NT1 PC Pool と大きな違いは認められなかった。ただし、Pivotal Trials Pool では NT1 PC Pool とは異なり、不眠症の発現割合に用量依存性はほとんど認められなかった（ISS, Table 2.2.9.5 及び 2.2.12.5）。

Oveporexton overall 群における不眠症の発現例（115 例）のうち、日中の活動に不眠症の影響があったと報告した被験者は 17/115 例（14.8%）のみであり、不眠症を煩わしいと感じたと報告した被験者は 40/115 例（34.8%）であった（ISS, Table 2.2.16.5）。なお、Pivotal Trials Pool において、不眠症による投与中止例はみられなかった（ISS, Table 2.2.8.5）。

不眠症からの回復は自宅で記録する睡眠日誌によって裏づけられ、oveporexton 群における入眠時刻及び夜間覚醒について、プラセボ群との違いは認められなかった。また、nPSG を用いて測定した総睡眠時間、入眠に要した時間、深睡眠時間等のパラメータに大きな影響を及ぼさず、客観的な指標で不眠症の改善が示された。

（3）NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool〔LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）での oveporexton の投与期間を評価に含む〕：

- NT1 LTE Pool における不眠症の発現割合は 55.9%（199 例）であり、比較的多くの被験者にみられた。また、185 例（52.0%）における不眠症は投与開始後 4 週以内に発現し、その多くは先行試験での発現であった。投与開始後 4 週以降は、不眠症の発現割合は顕著に低下し、投与期間区分ごとの発現割合は 1.1%～6.8%であった（表 2.7.4.2-8）
- 不眠症はほとんどが oveporexton と関連ありと判断されたが、いずれも非重篤であり、軽度の事象が多かった（ISS, Table 2.2.5.4、2.2.6.4 及び 2.2.7.4）。不眠症の多くは自然回復した。
- 5 例が不眠症のため治験薬の投与を中止した（ISS, Table 2.2.8.4）。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）：

- LTE 試験では、一部の被験者〔19.1%（68 例）〕が不眠症を新たに発現した。これらの事象の約半数は、先行試験でプラセボの投与を受け、LTE 試験で初めて oveporexton の投与を受けた被験者に認められた。また、この発現の要因として、LTE 試験での用量変更も考えられた。これらの事象は、概して投与開始後 1～2 日以内に発現しており、oveporexton の初回投与時にみられる不眠症の発現傾向と整合していた（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.1.11.1 及び 15.3.1.14.1）。
- LTE 試験における新たな不眠症の発現例のうち、ほとんどの被験者（71.1%）は日中の活動に不眠症の影響はなかったと報告し、約半数（46.7%）は不眠症を煩わしいと感じなかったと報告した。また、一部の事象は 7 日以内に回復したが、より長期間持続した事象も認められた。なお、LTE 試験全体で発現した不眠症に対する、長期にわたり継続した不眠症の割合については、用量の変更や LTE 試験全体で新たに報告された事象が少ないこと、及び LTE 試験における有害事象の収集時期が影響を及ぼしている可能性が考えられた（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.1.13.1 及び 15.3.1.14.1）。

表 2.7.4.2-8 NT1 LTE Pool - 不眠症（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=288) n (%)	>1 to ≤2 years (N=89) n (%)	>2 years (N=54) n (%)	Overall (N=356) n (%)
不眠症	185 (52.0)	7 (2.0)	5 (1.4)	24 (6.8)	4 (1.4)	1 (1.1)	0	199 (55.9)
不眠症	169 (47.5)	6 (1.7)	5 (1.4)	15 (4.3)	3 (1.0)	0	0	179 (50.3)
初期不眠症	10 (2.8)	0	0	3 (0.9)	0	1 (1.1)	0	14 (3.9)
中期不眠症	7 (2.0)	1 (0.3)	0	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	13 (3.7)

Source: ISS Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

2.7.4.2.6.2 尿関連事象

（1）NT1 PC Pool

尿関連事象（AESI、以下同様）の発現割合は、oveporexton overall 群で 62.7%（193 例）、プラセボ群で 6.5%（7 例）、NT1 PC Pool 全体で 48.2%（200 例）であった。また、尿関連事象の発現割合は用量依存的に上昇した。Oveporexton overall 群で高頻度（5%超）にみられた尿関連事象の PT 別の事象は、頻尿〔49.7%（153 例）〕及び尿意切迫〔22.4%（69 例）〕であった。また、遺尿及び尿失禁がごく少数例〔それぞれ 4 例（1.3%）及び 2 例（0.6%）〕に認められた。なお、尿閉は報告されなかった（表 2.7.4.2-9）。

尿関連事象はいずれも非重篤であり、ほとんどが軽度又は中等度と判定された。重度の尿関連事象は、oveporexton overall 群の 2 例にみられた頻尿であった。因果関係は、プラセボ群の 1 例に発現した膀胱不快感を除き、治験薬と関連ありと判定された（ISS, Table 2.2.5.3, 2.2.6.3 及び 2.2.7.3）。

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

Oveporexton の投与を受けた 1 例が頻尿のため、もう 1 例が尿失禁のため、それぞれ投与を中止した。なお、重症度はいずれも中等度であった（ISS, Table 2.2.8.3 及び Listing 2.9.1.1）。

尿関連事象の文章による説明は、各治験総括報告書に記載した（2.7.4.2.7）。

表 2.7.4.2-9 NT1 PC Pool - 尿関連事象（安全性解析対象集団）

AESI PT	Placebo (N=107) n(%)	OVE LD (N=88) n(%)	OVE MD (N=160) n(%)	OVE HD (N=60) n(%)	OVE Overall (N=308) n(%)	Total (N=415) n(%)
尿関連事象	7 (6.5)	49 (55.7)	100 (62.5)	44 (73.3)	193 (62.7)	200 (48.2)
頻尿	5 (4.7)	38 (43.2)	89 (55.6)	26 (43.3)	153 (49.7)	158 (38.1)
尿意切迫	2 (1.9)	14 (15.9)	26 (16.3)	29 (48.3)	69 (22.4)	71 (17.1)
遺尿	0	3 (3.4)	1 (0.6)	0	4 (1.3)	4 (1.0)
膀胱不快感	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.5)
排尿困難	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.5)
尿失禁	0	2 (2.3)	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)

Source: ISS Table 2.2.9.3.
MedDRA Ver.28.0
Oveporexton LD includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); MD includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); HD includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

（2）Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool における尿関連事象の発現割合及び発現時期について、NT1 PC Pool と大きな違いは認められなかった。ただし、Pivotal Trials Pool では NT1 PC Pool とは異なり、尿関連事象の発現割合に用量依存性は認められなかった（ISS, Table 2.2.9.5 及び 2.2.12.5）。

排尿頻度の増加は、oveporexton overall 群で 57.1%（112 例）、プラセボ群で 5.3%（4 例）、Pivotal Trials Pool 全体で 42.6%（116 例）の被験者に認められた（ISS, Table 2.2.17.5）。

Oveporexton overall 群において、排尿頻度の増加は多くの被験者〔55.6%（109 例）〕で日中にみられ、その排尿回数の平均値は治験薬の投与開始前の約 2 倍に増加した。また、oveporexton overall 群では、夜間の排尿頻度増加が 25.0%（49 例）の被験者にみられ、その排尿回数の平均値は治験薬の投与開始前の約 3 倍に増加した（ISS, Table 2.2.17.5）。

（3）NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool〔LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）での oveporexton の投与期間を評価に含む〕：

- NT1 LTE Pool における尿関連事象の発現割合は 63.2%（225 例）であり、比較的多くの被験者に発現した。また、投与開始後 4 週以内での尿関連事象の発現割合は 55.3%（197 例）であり、そのほとんどは先行試験での発現であった。投与開始後 4 週以降は、尿関連事象の発現割合は顕著に低下し、投与期間ごとの発現割合 1.4%～9.4%であった（表 2.7.4.2-10）。
- Oveporexton overall 群で高頻度にみられた尿関連事象の PT 別の事象は、頻尿〔48.6%（173 例）〕及び尿意切迫〔25.8%（92 例）〕であり、尿閉は報告されなかった（表 2.7.4.2-10）。尿関連事象はほとんどが oveporexton と関連ありと判定されたが、いずれも非重篤であり、軽度の事象が多かった（ISS, Table 2.2.5.4、2.2.6.4 及び 2.2.7.4）。尿関連事象のほとんどは自然回復した。
- 1 例が頻尿及び不眠症のため治験薬の投与を中止した（ISS, Table 2.2.8.4 及び Listing 2.9.1.1）。

・排尿躊躇及び尿流量減少が各 1 例にみられた（表 2.7.4.2-10）。これらの TEAE はいずれも軽度で一過性であり、自然回復した。また、両被験者は、先行試験では oveporexton の投与を 12 週間受けていた。排尿躊躇は LTE 試験の投与開始後 23 日に発現後、15 日間継続したが、尿検査結果は正常であり、随伴症状もなく、oveporexton との因果関係は関連なしと判断された。尿流量減少は LTE 試験の投与開始後 75 日に発現後、35 日間継続し、oveporexton との因果関係は関連ありと判断されたが、尿検査結果は正常であり、また、排尿時の疼痛、灼熱感、刺痛感、いきみ又は腹圧排尿はみられなかった。なお、両被験者において、尿閉を示唆する所見は認められなかった（TAK-861-2003 CSR, Section 12.3.5.3）。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）：

・LTE 試験では、一部の被験者〔24.7%（88 例）〕が尿関連事象を新たに発現した。これらの事象の約半数は、先行試験でプラセボの投与を受け、LTE 試験で初めて oveporexton の投与を受けた被験者に認められた。また、この発現の要因として、LTE 試験での用量変更も考えられた。これらの事象は、概して投与開始後 1～2 日以内に発現しており、oveporexton の初回投与時にみられる尿関連事象の発現傾向と整合していた。また、約半数の事象は 12 週以内に回復した。なお、LTE 試験全体で発現した尿関連事象に対する、長期にわたり継続した尿関連事象の割合については、用量の変更や LTE 試験全体で新たに報告された事象が少ないこと、及び LTE 試験における有害事象の収集時期が影響を及ぼしている可能性が考えられた（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.1.11.1 及び 15.3.1.14.1）。

表 2.7.4.2-10　NT1 LTE Pool – 尿関連事象（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=288) n (%)	>1 to ≤2 years (N=89) n (%)	>2 years (N=54) n (%)	Overall (N=356) n (%)
尿関連事象	197 (55.3)	19 (5.4)	5 (1.4)	33 (9.4)	5 (1.7)	5 (5.6)	0	225 (63.2)
頻尿	150 (42.1)	12 (3.4)	3 (0.9)	19 (5.4)	1 (0.3)	2 (2.2)	0	173 (48.6)
尿意切迫	77 (21.6)	8 (2.3)	2 (0.6)	6 (1.7)	2 (0.7)	3 (3.4)	0	92 (25.8)
遺尿	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	6 (1.7)
排尿困難	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	5 (1.4)
膀胱不快感	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)
尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
排尿躊躇	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
尿流量減少	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)

Source: ISS Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

1）TAK-861-2003 試験における mIPSS の結果

mIPSS は、IPSS の質問票から QOL の質問を除いた版であり、1）残尿感、2）頻尿、3）尿線途絶、4）尿意切迫感、5）尿勢低下、6）腹圧排尿、7）夜間頻尿の症状を自己評価する 7 つの質問で構成される。mIPSS は、Day 1（ベースライン）、Week 2、4、12、26、38、52 及び 104 の各規定来院時の直近の 7 日間の症状を評価対象とし、すべての被験者に対して実施した。排尿サブスコア（尿閉）は mIPSS の質問 1）、3）、5）及び 6）のスコアの合計として、蓄尿サブスコア（頻尿）は mIPSS の質問 2）、4）及び 7）のスコアの合計として算出した。総スコアが 0～7、8～19 及び 20～35 の場合、それぞれ軽度、中等度及び重度の LUTS と判定することとした（Liao et al. 2011; Pizzorno et al. 2016）。

TAK-861-2003 試験の oveporexton overall 群における mIPSS の総スコアの平均値（7.1）は、試験期間全体を通じて軽度（7 以下）から中等度（8～19）の下限の範囲内であった。LTE 試験で初めて oveporexton の投与を受けた被験者について、ベースラインにおける mIPSS の総スコアの平均値は軽度の範囲内（5.5）であった。このスコアは Week 2 において中等度の範囲（9.4）まで上昇したが、Week 4 において 8.1 に低下し、その後、スコアは低下した。また、先行試験での oveporexton の投与の有無にかかわらず、全被験者における mIPSS の総スコアの平均値は試験期間全体を通じて軽度の範囲内に留まった。

Oveporexton overall 群における排尿サブスコアは試験期間全体を通じて一貫して低く〔平均値：2.2～2.5（排尿サブスコアの上限は 20）〕、蓄尿サブスコアは試験期間全体を通じて一貫して高かった〔平均値：4.4～5.5（蓄尿サブスコアの上限は 15）〕。また、oveporexton overall 群における排尿サブスコアと蓄尿サブスコアの比〔V/S 比（排尿サブスコア／蓄尿サブスコア）〕の平均値は、試験期間全体を通じて一貫して 1 未満であった。この結果は、oveporexton 投与による尿関連事象は排尿障害でなく主に尿貯留が難しかったこと（尿意切迫及び頻尿）によるものであることを示しており、尿閉が認められていないことを裏づける結果であった（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.1.16.1、Figure 15.2.18 及び 15.2.19）。

2.7.4.2.6.3 血圧上昇及び心拍数増加

（1）NT1 PC Pool

1）血圧上昇及び心拍数増加（TEAE）

血圧上昇及び心拍数増加（AESI、以下同様）について、NT1 PC Pool 全体での発現割合は低く、oveporexton overall 群の 7 例（2.3%）にみられたのみであり、プラセボ群での発現はなかった。Oveporexton 群の用量別での血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は HD 群で比較的高かった（表 2.7.4.2-11）。いずれの事象も軽度かつ非重篤であった（ISS, Table 2.2.5.3 及び 2.2.7.3）。ほとんどの事象は 1～15 日以内に回復した。

心電図異常 P 波及び動悸を除き、いずれの事象も oveporexton と関連ありと判断された（ISS, Table 2.2.6.3）。

血圧上昇及び心拍数増加による治験薬の投与中止例はみられなかった（ISS, Table 2.2.8.3）。

血圧上昇及び心拍数増加の文章による説明は、各治験総括報告書に記載した（2.7.4.2.7）。

表 2.7.4.2-11 NT1 PC Pool - 血圧上昇及び心拍数増加（安全性解析対象集団）

AESI PT	Placebo (N=107) n(%)	OVE LD (N=88) n(%)	OVE MD (N=160) n(%)	OVE HD (N=60) n(%)	OVE Overall (N=308) n(%)	Total (N=415) n(%)
血圧上昇及び心拍数増加	0	2 (2.3)	1 (0.6)	4 (6.7)	7 (2.3)	7 (1.7)
血圧上昇	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.5)
心拍数増加	0	0	0	2 (3.3)	2 (0.6)	2 (0.5)
心電図異常 P 波	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.2)
動悸	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心室性期外収縮	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Source: ISS Table 2.2.9.3.
MedDRA Ver.28.0
Oveporexton LD includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); MD includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); HD includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

2）血圧及び心拍数の解析

血圧及び心拍数のベースラインからの変化

血圧及び心拍数について、臨床的に問題となる有害な傾向は認められなかった。Oveporexton overall 群における収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、Day 1 にわずかに上昇したものの、Week 2 にはベースライン付近まで回復し、Week 12 まで維持された。心拍数については、プラセボ群を含むすべての投与群で平均値がわずかに増加する傾向が試験期間を通じてみられたが、その変化量は投与終了時の Week 12 にかけて 5 bpm 未満であった（ISS, Table 2.4.1.3）。

バイタルサインの顕著な異常

血圧及び心拍数の顕著な異常値のほとんどは臨床的に問題はなく、oveporexton と関連なしと判断された。

Oveporexton HD 群の 1 例に拡張期血圧の顕著な異常値が認められ、TEAE（軽度の血圧上昇、治験薬と関連あり）として報告された。本 TEAE は Day 1 に発現し、治験薬投与期間中（Day 7）に回復した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の顕著な異常値が認められた被験者数について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。顕著な異常値の発現割合に用量依存性はみられておらず、oveporexton overall 群における発現割合はほとんどの項目でプラセボ群と大きな違いは認められなかった。

収縮期血圧 140 mmHg 以上及び拡張期血圧 90 mmHg 以上の各発現割合について、プラセボ群を含む投与群間で大きな違いは認められておらず、これらの値のほとんどは 140～160 mmHg（収縮期血圧）及び 90～100 mmHg（拡張期血圧）の範囲内であった。すなわち、160 mmHg 以上（収縮期血圧）又は 100 mmHg 以上（拡張期血圧）の高値を示した被験者はわずかであり、明らかな用量依存性は認められなかった（表 2.7.4.2-12）。

収縮期血圧のベースラインからの変化が 20 mmHg 超及びベースラインからの変化が 30 mmHg 超、拡張期血圧のベースラインからの変化が 20 mmHg 超、並びに心拍数のベースラインからの変化が 15 bpm 超の発現割合は、プラセボ群と比較して oveporexton overall 群でやや高かった（表 2.7.4.2-12）。これらの群間差は投与開始早期において比較的大きかっ

たが、Week 12 までに oveporexton overall 群とプラセボ群で同程度となった（ISS, Table 2.4.2.3）。

血圧及び心拍数のほとんどは、各 Visit を通じて時間を一致させることなく異なる時間に単回測定された。このため、これらのデータから外れ値の概略的な全体像は示されるものの、標準化された比較対照を設定していないことを考慮するとばらつきの影響を受けやすく、試験期間を通じての全体的な血圧／心拍数の変化の傾向が正確に反映されていない可能性がある。また、このばらつきについては、ナルコレプシー治療薬の投与を受けていないプラセボ群の被験者の約 30%においてベースラインから 20 mmHg 超の収縮期血圧の変化が示されていることからも裏づけられる（表 2.7.4.2-12）。

表 2.7.4.2-12　NT1 PC Pool - 収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の顕著な異常値（安全性解析対象集団）

Parameter MAV Criteria	Placebo (N=107) n (%)	OVE LD (N=88) n (%)	OVE MD (N=160) n (%)	OVE HD (N=60) n (%)	OVE Overall (N=308) n (%)	Total (N=415) n (%)
SBP (mmHg)						
All Postdose Visits - Participants with Measurement	107	88	160	60	308	415
Participants with MAV	46 (43.0)	43 (48.9)	96 (60.0)	35 (58.3)	174 (56.5)	220 (53.0)
SBP <90 mmHg	6 (5.6)	5 (5.7)	8 (5.0)	1 (1.7)	14 (4.5)	20 (4.8)
SBP ≥140 mmHg	20 (18.7)	20 (22.7)	30 (18.8)	18 (30.0)	68 (22.1)	88 (21.2)
SBP ≥160 mmHg	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (3.3)	3 (1.0)	4 (1.0)
SBP change from baseline >20 mmHg	34 (31.8)	35 (39.8)	75 (46.9)	27 (45.0)	137 (44.5)	171 (41.2)
SBP change from baseline >30 mmHg	5 (4.7)	12 (13.6)	18 (11.3)	11 (18.3)	41 (13.3)	46 (11.1)
DBP (mmHg)						
All Postdose Visits - Participants with Measurement	107	88	160	60	308	415
Participants with MAV	44 (41.1)	34 (38.6)	61 (38.1)	29 (48.3)	124 (40.3)	168 (40.5)
DBP <50 mmHg	10 (9.3)	5 (5.7)	5 (3.1)	2 (3.3)	12 (3.9)	22 (5.3)
DBP ≥90 mmHg	25 (23.4)	22 (25.0)	36 (22.5)	20 (33.3)	78 (25.3)	103 (24.8)
DBP ≥100 mmHg	2 (1.9)	1 (1.1)	4 (2.5)	3 (5.0)	8 (2.6)	10 (2.4)
DBP change from baseline >20 mmHg	18 (16.8)	17 (19.3)	36 (22.5)	14 (23.3)	67 (21.8)	85 (20.5)
DBP change from baseline >30 mmHg	2 (1.9)	2 (2.3)	4 (2.5)	2 (3.3)	8 (2.6)	10 (2.4)
HR (bpm)						
All Postdose Visits - Participants with Measurement	98	83	157	46	286	384
Participants with MAV	52 (53.1)	53 (63.9)	97 (61.8)	25 (54.3)	175 (61.2)	227 (59.1)
HR <40 bpm	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	2 (0.7)	2 (0.5)
HR >115 bpm	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.5)
HR change from baseline >15 bpm	52 (53.1)	53 (63.9)	97 (61.8)	25 (54.3)	175 (61.2)	227 (59.1)
HR change from baseline >30 bpm	13 (13.3)	9 (10.8)	21 (13.4)	5 (10.9)	35 (12.2)	48 (12.5)

Source: ISS Table 2.4.2.3.

Participants with measurement represent the number of participants with a non-missing result for a given parameter at that category. Percentages are based on participants with measurement.

（2）Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool における血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は、NT1 PC Pool と比較して大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.2.9.5）。

1）血圧及び心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数について、時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。Oveporexton overall 群におけるこれらの平均値は、Day 1 に軽微に上昇したものの、Week 12 までにベースライン付近まで回復した（ISS, Table 2.4.1.5）。

Oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Week 12 における血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量について、プラセボと比較して臨床的に問題となる上昇／増加は示されなかった。また、Oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Day 1、Week 8 及び Week 12 における血圧及び心拍数の 1 日平均値について、時間を一致させたベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は 5 mmHg 未満（血圧）及び 2 bpm 未満（心拍数）であった（ISS, Table 2.4.7.5）。

Oveporexton overall 群における顕著な異常値の発現割合は、ほとんどの項目でプラセボ群と大きな違いは認められなかった。収縮期血圧のベースラインからの変化が 20 mmHg 超及びベースラインからの変化が 30 mmHg 超、並びに心拍数のベースラインからの変化が 15 bpm 超の発現割合について、Day 1 ではプラセボ群と比較して oveporexton overall 群でやや高かったが、Week 12 までに oveporexton overall 群とプラセボ群で同程度となった（ISS, Table 2.4.2.5）。

2）自由行動下モニタリング

自由行動下血圧及び心拍数の解析には、データ記録機器の装着方法及びダウンロード方法並びに品質管理基準が同一であった第 3 相プラセボ対照試験の 2 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）のベースライン及び Week 10 の併合データを用いた。この併合データを用いて、24 時間全体並びに事前に規定した日中及び夜間の各期間別に解析した。

第 3 相試験の併合データを用いた、自由行動下での血圧及び心拍数に関する大規模な解析では、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群における血圧及び心拍数の 24 時間平均値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

Oveporexton の各用量群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）の Week 10 における収縮期血圧及び拡張期血圧の 24 時間平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、いずれも 2 mmHg 未満であった。また、oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧の 24 時間平均値及び日中平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差の 95% CI の上限は 3 mmHg をわずかに上回った。しかしながら、後述の外れ値の解析の結果、収縮期血圧の 24 時間平均値の上昇が 5 mmHg 以上 10 mmHg 未満であった被験者の割合がプラセボ群と比較して oveporexton の各用量群で名目上高く、このことが、oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差の 95%

CI の上限が 3 mmHg をわずかに上回ったことに寄与していると考えられた（表 2.7.4.2-13）。

一方、Oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧及び拡張期血圧の夜間平均値については、ベースラインからわずか（1 mmHg 未満）に低下し、その変化量の 95% CI の上限は 3 mmHg 未満であった（表 2.7.4.2-13）。

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

ベースライン及び Week 10 における血圧の 1 時間平均値の朝投与から 24 時間の推移を図 2.7.4.2-1（収縮期血圧）及び図 2.7.4.2-2（拡張期血圧）に示した。これらの 1 時間平均値の推移図から oveporexton の収縮期血圧に対する作用は朝投与から約 16 時間後に減弱することが示され、夜間平均値の結果（表 2.7.4.2-13）と整合した。

Oveporexton の各用量群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）の Week 10 における心拍数の 24 時間平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差はおよそ 3 bpm であった（表 2.7.4.2-14）。ベースライン及び Week 10 における心拍数の 1 時間平均値の朝投与から 24 時間の推移を図 2.7.4.2-4 に示した。

Week 10 における血圧及び心拍数のベースラインからの変化量の 1 時間平均値の朝投与から 24 時間の推移を図 2.7.4.2-3（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び図 2.7.4.2-5（心拍数）に示した。

表 2.7.4.2-13 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下血圧のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

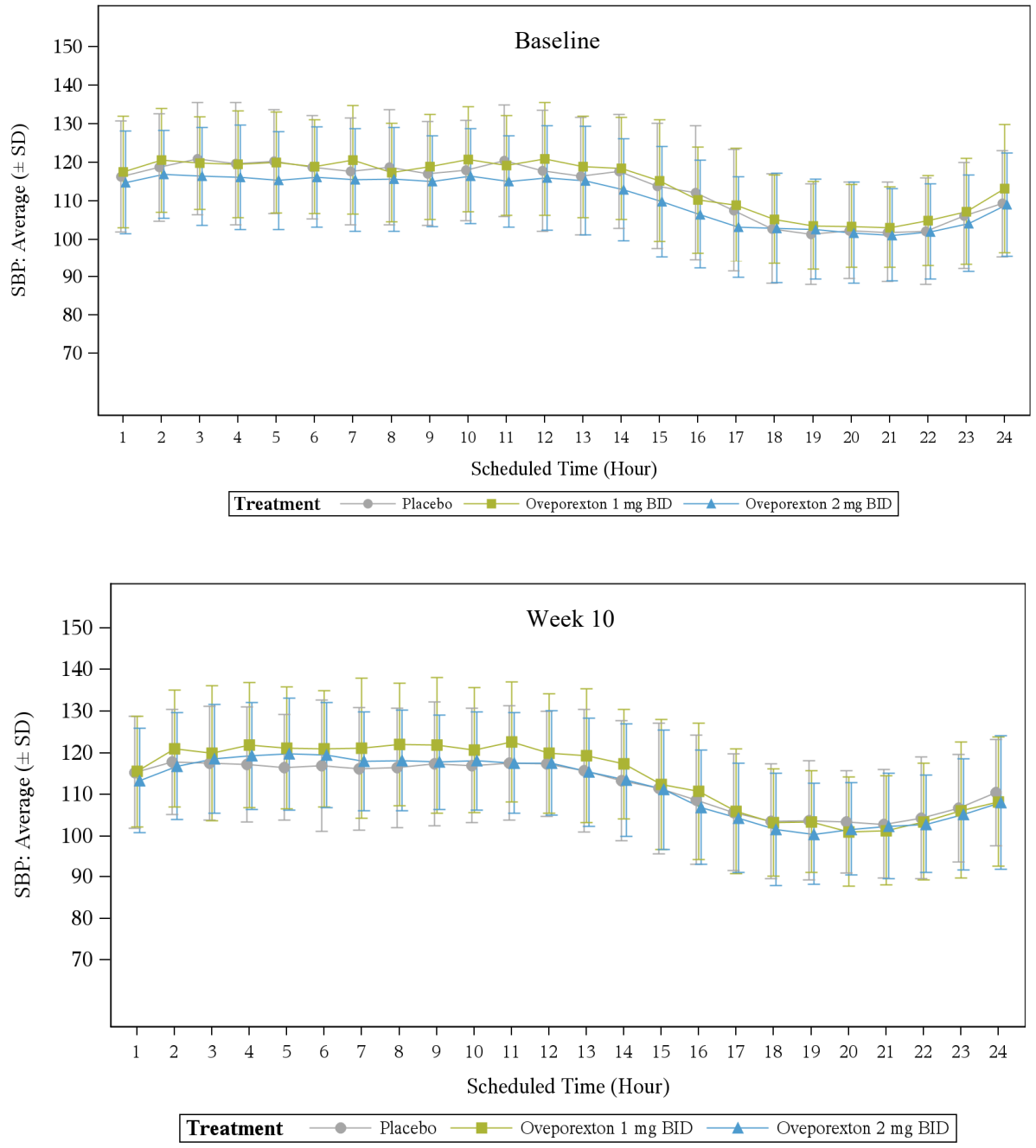
Parameter				LS Mean Difference from Placebo	
Endpoint					
Treatment Group	n	LS Mean (SE)	95% CI	Estimate (SE)	95% CI
Change from Baseline in SBP (mmHg)					
24-Hour Mean					
Placebo	66	-0.82 (0.74)	(-2.29, 0.64)		
Oveporexton 1 mg BID	53	0.14 (0.94)	(-1.73, 2.00)	0.96 (1.19)	(-1.40, 3.31)
Oveporexton 2 mg BID	122	0.84 (0.55)	(-0.25, 1.92)	1.66 (0.93)	(-0.17, 3.48)
Daytime (6am-10pm) Mean					
Placebo	66	-0.79 (0.79)	(-2.35, 0.76)		
Oveporexton 1 mg BID	53	1.00 (1.00)	(-0.98, 2.98)	1.80 (1.27)	(-0.71, 4.30)
Oveporexton 2 mg BID	122	1.44 (0.58)	(0.29, 2.59)	2.24 (0.98)	(0.30, 4.17)
Nighttime (12am-6am) Mean					
Placebo	66	0.22 (1.02)	(-1.79, 2.23)		
Oveporexton 1 mg BID	53	-0.75 (1.29)	(-3.30, 1.80)	-0.97 (1.64)	(-4.20, 2.26)
Oveporexton 2 mg BID	122	-0.21 (0.75)	(-1.70, 1.27)	-0.43 (1.27)	(-2.93, 2.07)
Change from Baseline in DBP (mmHg)					
24-Hour Mean					
Placebo	66	-0.57 (0.53)	(-1.61, 0.46)		
Oveporexton 1 mg BID	53	-0.02 (0.67)	(-1.34, 1.29)	0.55 (0.84)	(-1.11, 2.21)
Oveporexton 2 mg BID	122	0.46 (0.39)	(-0.30, 1.23)	1.04 (0.65)	(-0.25, 2.33)
Daytime (6am-10pm) Mean					
Placebo	66	-0.58 (0.55)	(-1.66, 0.50)		
Oveporexton 1 mg BID	53	0.52 (0.70)	(-0.85, 1.89)	1.10 (0.88)	(-0.63, 2.84)
Oveporexton 2 mg BID	122	0.95 (0.40)	(0.16, 1.75)	1.53 (0.68)	(0.19, 2.88)
Nighttime (12am-6am) Mean					
Placebo	66	0.28 (0.72)	(-1.15,1.71)		
Oveporexton 1 mg BID	53	-0.64 (0.92)	(-2.45,1.16)	-0.92 (1.16)	(-3.21, 1.37)
Oveporexton 2 mg BID	122	-0.05 (0.53)	(-1.10,1.01)	-0.32 (0.90)	(-2.10, 1.45)

Source: ISS Table 2.4.5.5.

The analysis used an ANCOVA model with baseline ABPM as a covariate and treatment and trial as the fixed effect.

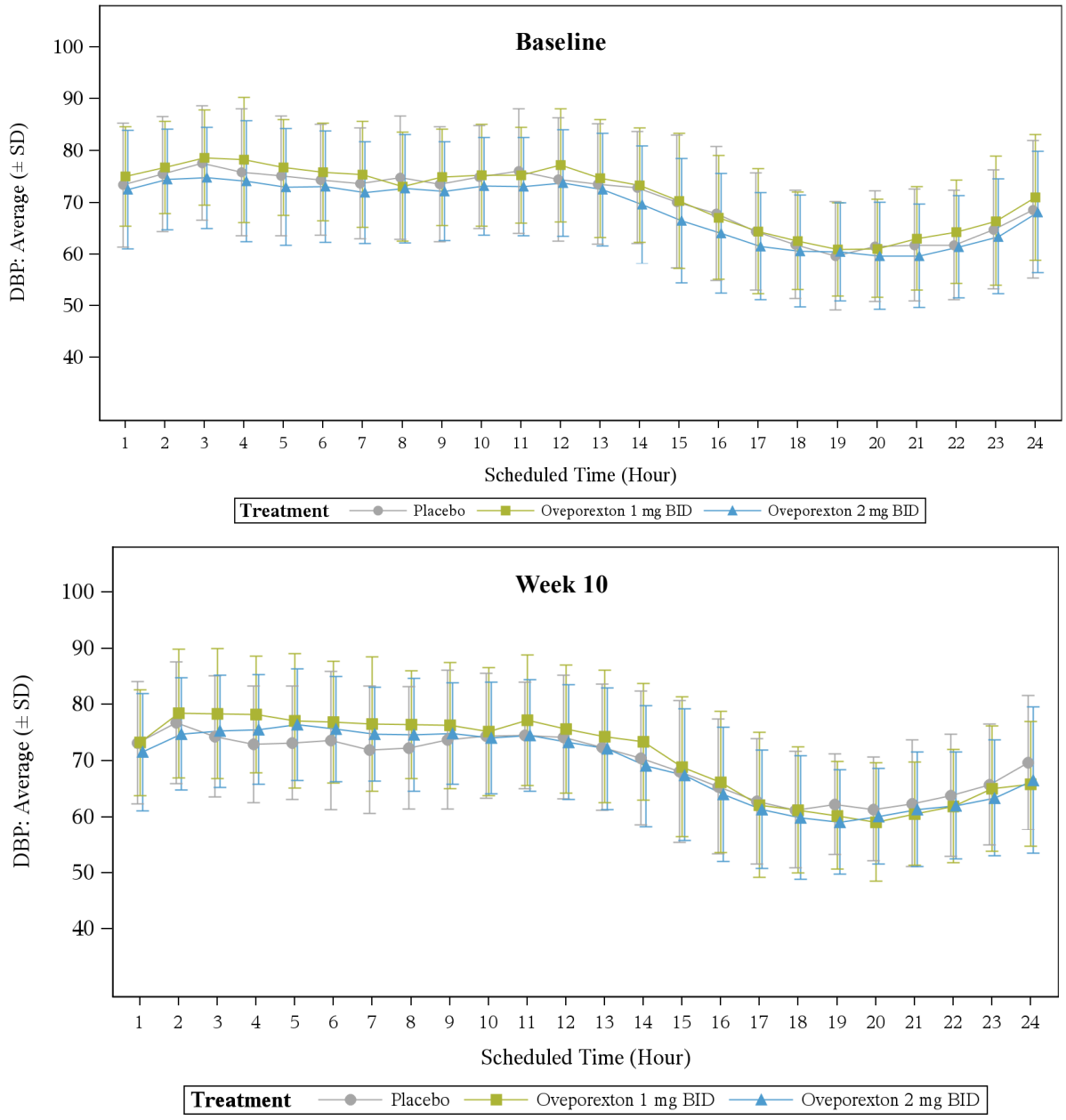
No imputation for missing data was applied.

Analysis of change from baseline to Week 10 in ABPM results using a Linear Mixed Model is presented in ISS Table 2.4.6.5.



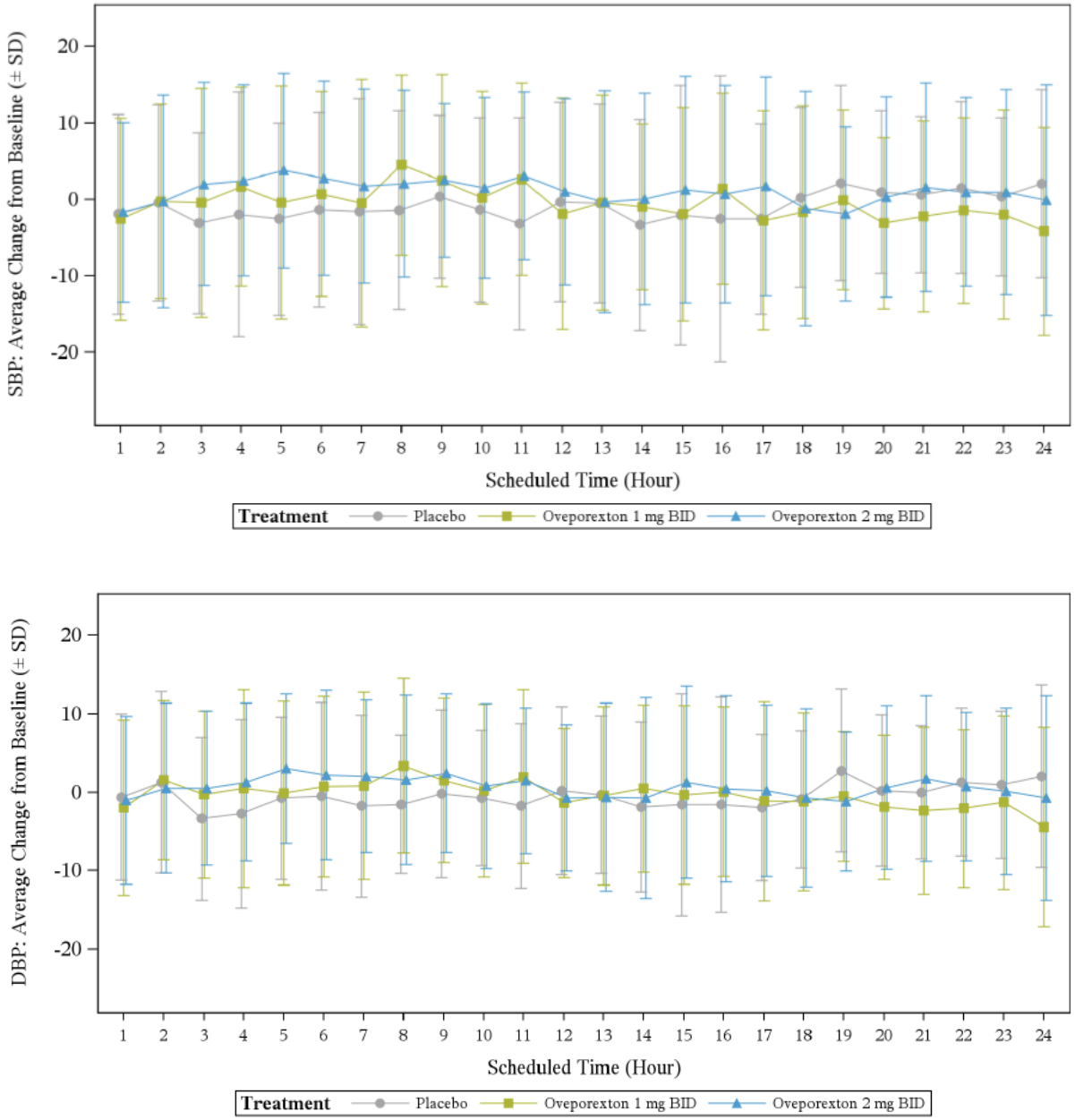
Source: ISS Figure 2.8.3.8.
Scheduled time = time since the first morning dose.

図 2.7.4.2-1　Pivotal Trials Pool - ベースライン及び Week 10 における自由行動下収縮期血圧の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団）



Source: ISS Figure 2.8.3.8.
Scheduled time = time since the first morning dose.

図 2.7.4.2-2　Pivotal Trials Pool - ベースライン及び Week 10 における自由行動下拡張期血圧の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団）



Source: ISS Figure 2.8.3.9.

Scheduled time = time since the first morning dose.

図 2.7.4.2-3　Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.2-14 Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

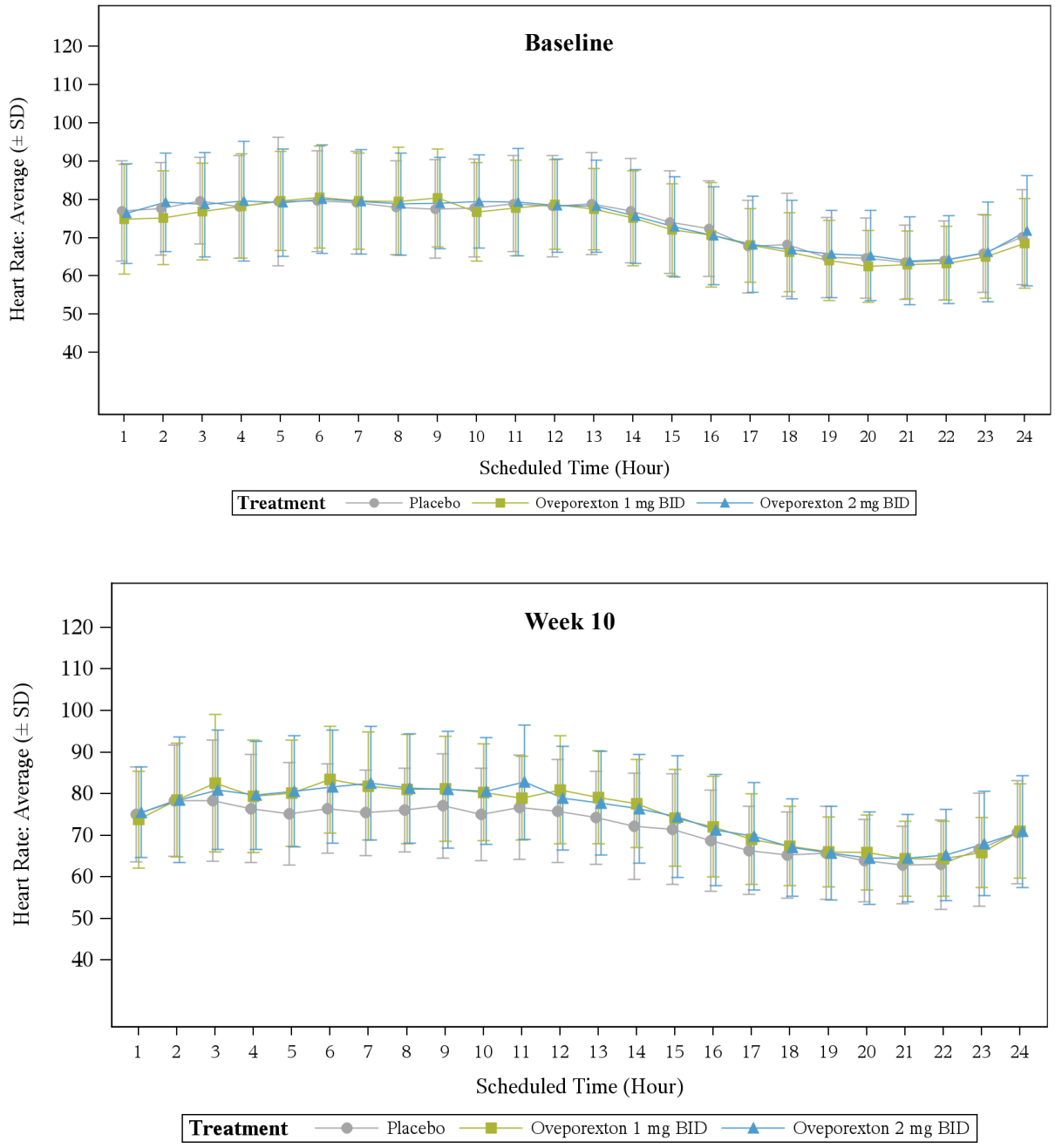
Parameter				LS Mean Difference from Placebo	
Endpoint Treatment Group	n	LS Mean (SE)	95% CI	Estimate (SE)	95% CI
Change from Baseline in HR (bpm)					
24-Hour Mean					
Placebo	66	-1.65 (0.84)	(-3.30, 0.00)		
Oveporexton 1 mg BID	53	1.47 (1.06)	(-0.63, 3.56)	3.12 (1.35)	(0.46, 5.77)
Oveporexton 2 mg BID	122	1.27 (0.62)	(0.06, 2.49)	2.92 (1.04)	(0.87, 4.97)
Daytime (6am-10pm) Mean					
Placebo	66	-1.55 (0.88)	(-3.28, 0.18)		
Oveporexton 1 mg BID	53	1.42 (1.11)	(-0.77, 3.61)	2.97 (1.41)	(0.20, 5.75)
Oveporexton 2 mg BID	122	1.70 (0.65)	(0.43, 2.98)	3.26 (1.09)	(1.11, 5.40)
Nighttime (12am-6am) Mean					
Placebo	66	-0.76 (0.91)	(-2.56, 1.04)		
Oveporexton 1 mg BID	53	1.11 (1.16)	(-1.17, 3.39)	1.87 (1.47)	(-1.03, 4.76)
Oveporexton 2 mg BID	122	0.89 (0.67)	(-0.43, 2.21)	1.65 (1.13)	(-0.58, 3.88)

Source: ISS Table 2.4.5.5.

The analysis used an ANCOVA model with baseline ABPM as a covariate and treatment and trial as the fixed effect.

No imputation for missing data was applied.

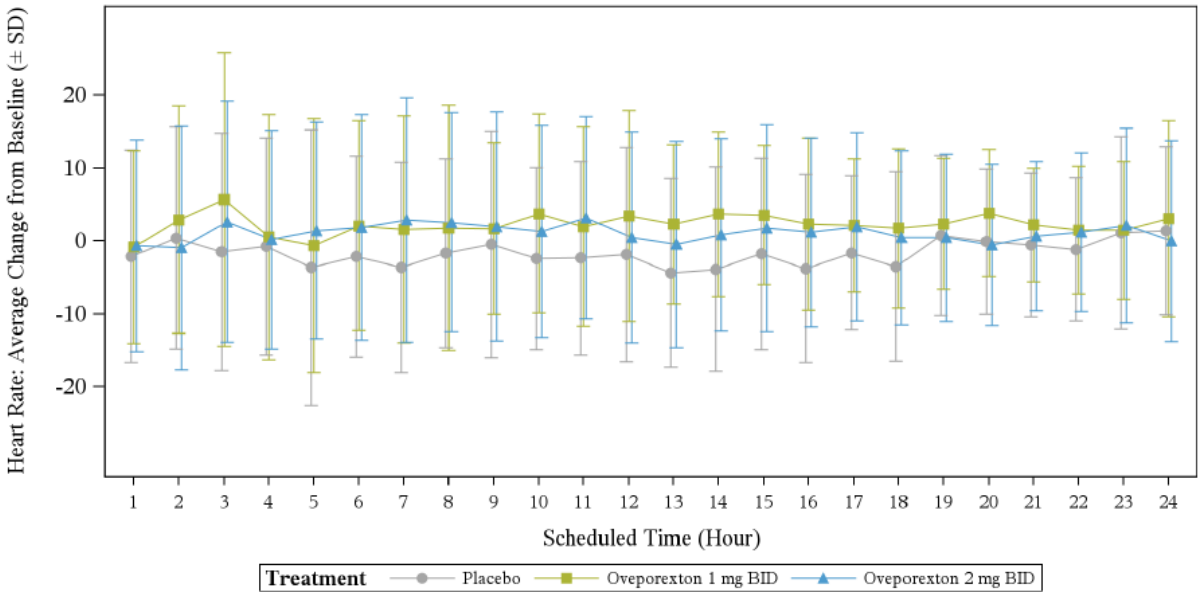
Analysis of change from baseline to Week 10 in ABPM results using a Linear Mixed Model is presented in ISS Table 2.4.6.5.



Source: ISS Figure 2.8.3.8.

Scheduled time = time since the first morning dose.

図 2.7.4.2-4　Pivotal Trials Pool - ベースライン及び Week 10 における自由行動下心拍数の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団）



Source: ISS Figure 2.8.3.9.
Scheduled time = time since the first morning dose.

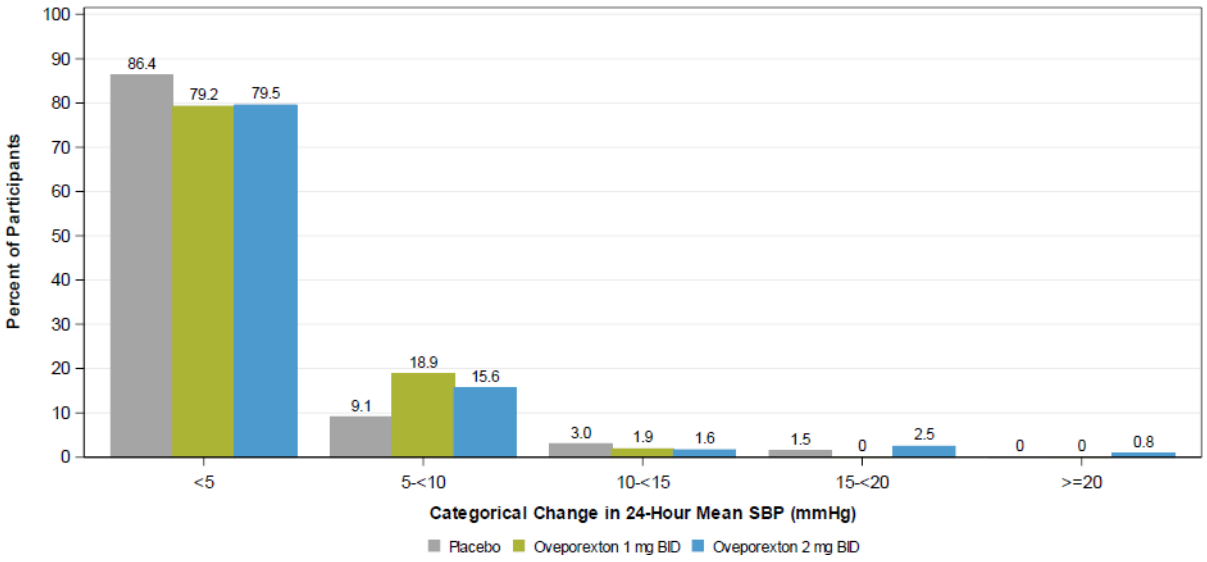
図 2.7.4.2-5　Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量の 1 時間平均値の推移（安全性解析対象集団）

Oveporexton の各用量群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）の Week 10 における収縮期血圧の 24 時間平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は 1 mg BID 群で 1 mmHg、2 mg BID 群で 1.7 mmHg であった。また、この群間差の 95% CI の上限は各用量群ともに 3 mmHg をわずかに上回った（表 2.7.4.2-13）。

個々の被験者における収縮期血圧の変化をさらに検討するため、収縮期血圧の外れ値の解析を行った（図 2.7.4.2-6）。その結果、ほとんどの被験者（プラセボ群 86.4%、oveporexton 1 mg BID 群 79.2%、2 mg BID 群 79.5%）において収縮期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値は 5 mmHg 未満であった。Oveporexton の各用量群において、収縮期血圧の 24 時間平均値の上昇が 5 mmHg 以上 10 mmHg 未満であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して名目上高かった。しかしながら、10 mmHg 以上の上昇が認められた被験者はごくわずかであり、10 mmHg 以上 15 mmHg 未満の上昇、15 mmHg 以上 20 mmHg 未満の上昇、及び 20 mmHg 以上の上昇を示した被験者の割合は、いずれも各群間で大きな違いは認められなかった。さらに、この外れ値の解析において、oveporexton の用量依存傾向は認められなかった。

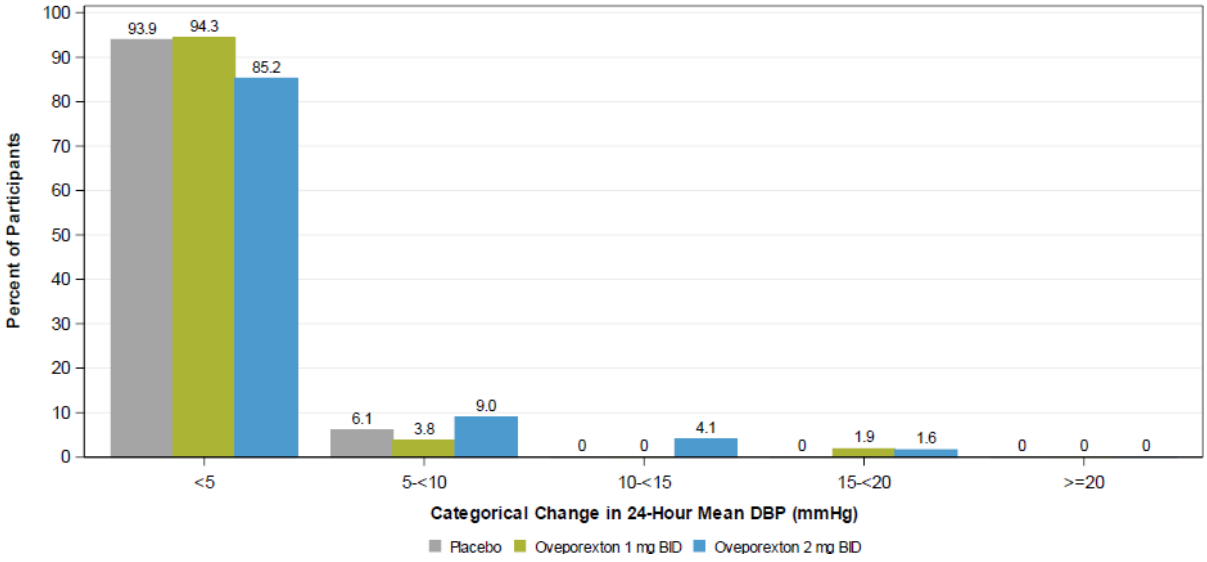
拡張期血圧の外れ値の解析では、oveporexton の各用量群とプラセボ群との間に意味のある差は認められなかった（図 2.7.4.2-7）。

心拍数の外れ値の解析では、oveporexton の各用量群における心拍数の 24 時間平均値の増加が 5 bpm 以上 10 bpm 未満及び 10 bpm 以上 15 bpm 未満であった被験者の割合は、いずれもプラセボ群と比較して名目上高かったが、15 bpm 以上 20 bpm 未満及び 20 bpm 以上の心拍数の増加を示した被験者の割合は、いずれも各群間で大きな違いは認められなかった（図 2.7.4.2-8）。



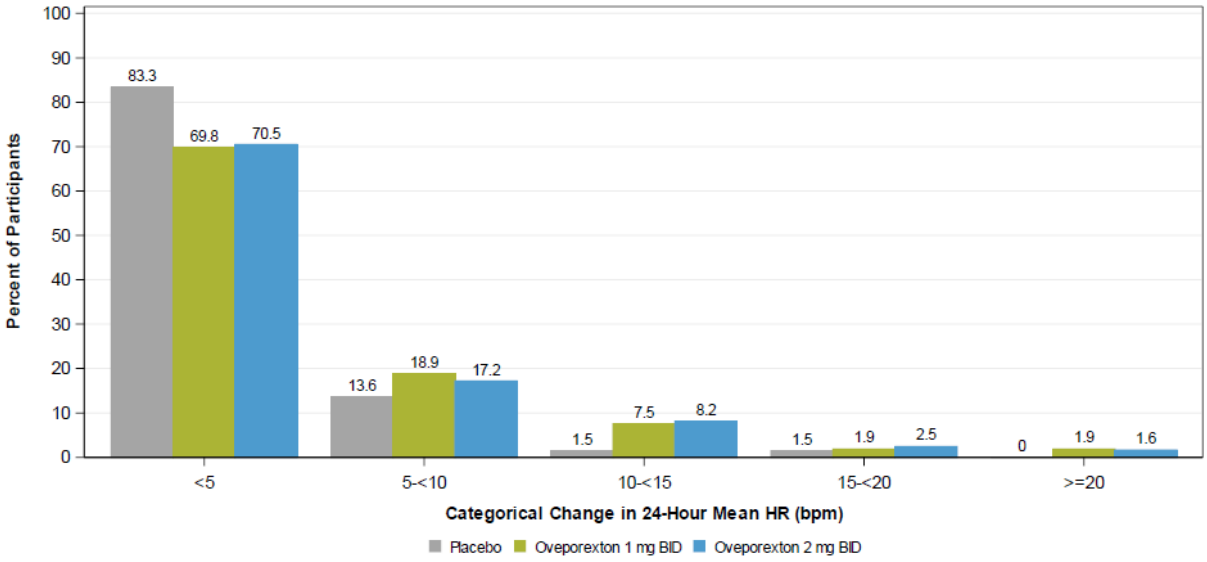
Source: ISS Figure 2.8.3.5.

図 2.7.4.2-6　Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下収縮期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）



Source: ISS Figure 2.8.3.6.

図 2.7.4.2-7　Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下拡張期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）



Source: ISS Figure 2.8.3.7.

図 2.7.4.2-8　Pivotal Trials Pool - Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）

（3）NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool〔LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）での oveporexton の投与期間を評価に含む〕：

NT1 LTE Pool における血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は低く〔2.8%（10 例）〕、試験期間を通じて特段の傾向は認められなかった。また、投与開始後 6 ヵ月超の期間において、血圧上昇及び心拍数増加の発現はなかった（表 2.7.4.2-15）。

血圧上昇及び心拍数増加を継続したまま LTE 試験に移行した被験者はみられなかった。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）：

- LTE 試験において、血圧上昇及び心拍数増加は 7 例（2.0%）に 8 件みられた。
- 血圧上昇及び心拍数増加の PT 別の内訳は、動悸（3 例）、血圧上昇（2 例）、拡張期血圧上昇（1 例）、心拍数増加（1 例）及び高血圧（1 例）であった。これらの事象の重症度は血圧上昇（治験薬と関連なし）が重度と判定された以外、軽度又は中等度であった。また、重度と判定された血圧上昇により治験薬の投与は中止されたが、oveporexton と関連なしと判断された。なお、この血圧上昇の発現例において、中止時に収縮期血圧及び拡張期血圧が一過性に上昇し、顕著な異常値に該当したが、その他の評価時点における血圧はいずれも正常範囲付近であった。
- 8 件の TEAE のうち、5 件は oveporexton と関連あり、3 件は関連なしと判断された。これらの TEAE の持続期間は 1～21 日であり、2 件はデータカットオフ時点で継続中であった（TAK-861-2003 CSR, Section 12.3.5.1）。
- 収縮期血圧及び拡張期血圧の時間を一致させたベースラインからの変化量について、oveporexton overall 群の Month 6 における平均値は 5 mmHg 未満であった。また、心拍

数の当該変化量の平均値はいずれの評価時点でも意味のある変化は認められなかった（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.5.1.1）。

表 2.7.4.2-15 NT1 LTE Pool - 血圧上昇及び心拍数増加（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=288) n (%)	>1 to ≤2 years (N=89) n (%)	>2 years (N=54) n (%)	Overall (N=356) n (%)
血圧上昇及び心拍数増加	7 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	10 (2.8)
動悸	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	4 (1.1)
血圧上昇	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.8)
心拍数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.6)
拡張期血圧上昇	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
高血圧	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)

Source: ISS Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

顕著な異常値

NT1 LTE Pool における収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の顕著な異常値の発現割合は59.0%、40.7%及び63.2%であり、NT1 PC Pool における発現割合（56.5%、40.3%及び61.2%）と同程度であった（ISS, Table 2.4.2.4 及び 2.4.2.3）。

LTE 試験で認められたバイタルサインの顕著な異常値の主な所見を以下に記載した。

- 実施医療機関での測定において、115 bpm 超の心拍数の増加はいずれの被験者にも認められなかった。
- 160 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇が 2 例（0.6%）に、100 mmHg 以上の拡張期血圧の上昇が 6 例（1.7%）にそれぞれ認められた（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.5.5.1）。160 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇は、発現例の 2 例ともに 1 回の来院時のみ単発的に認められた。また、1 例の被験者において、3 回の来院時に 100 mmHg 超の拡張期血圧の上昇が認められたが、当該来院時における収縮期血圧は正常範囲内であり、この拡張期血圧の上昇は TEAE として報告されなかった。
- 収縮期血圧／拡張期血圧の顕著な異常値の基準に該当した上記 7 例のうち、3 例において当該異常に関連する TEAE が報告された（社内資料）。このうち、1 例は治験実施計画書に規定された中止基準に従って oveporexton の投与を中止した。
- Oveporexton の各用量群において、140 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇の発現割合は10.3%～38.5%であり、90 mmHg 以上の拡張期血圧の上昇の発現割合は 11.2%～22.5%であった。なお、この発現割合に用量依存性は認められなかった（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.5.5.1）。

2.7.4.2.6.4 肝機能検査値上昇

（1）NT1 PC Pool

肝機能検査値上昇（AESI、以下同様）の発現割合は、oveporexton overall 群で 3.2%（10 例）、プラセボ群で 0.9%（1 例）、NT1 PC Pool 全体で 2.7%（11 例）であった。肝機能検査値上昇の発現割合に用量依存性は認められなかった（表 2.7.4.2-16）。肝障害に関連する重篤な TEAE はみられなかった。

Oveporexton overall 群でみられた肝機能検査値上昇は、いずれも軽度又は中等度と判定された非重篤な事象であり、ほとんどが一過性に発現し、治験薬投与期間中に回復又は軽快に至った（ISS, Listing 2.9.1.1）。肝機能検査値上昇の TEAE は、いずれも無症候性であった。

NT1 PC Pool でみられた肝機能検査値上昇のうち、肝機能検査値の顕著な異常値が TEAE として報告された事象は、oveporexton LD 群の 1 例及び MD 群の 2 例の計 3 例に認められた。このうち、LD 群の肝機能検査値上昇（PT）を発現した 1 例は顕著な異常値により治験薬の投与を中止した。これらの事象の詳細は 2.7.4.2.6.4（1）1）に記載した。

上記以外に、肝機能検査値の顕著な異常値の基準には該当していないものの、oveporexton overall 群の 6 例にみられた肝機能検査値の上昇が TEAE として報告された。

- 3 例（oveporexton 0.5 mg QD 群 1 例、0.5 mg BID 群 1 例及び 4 mg QD 群 1 例）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がみられた（各被験者の ALT の最高値：52 U/L、66 U/L 及び 65 U/L）。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断されたが、各事象とも軽度で治験薬投与期間中に回復した。
- Oveporexton 1 mg BID 群の 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（最高値：66 U/L）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（最高値：70 U/L）がみられた。いずれの事象も中等度で試験終了時（Week 12）も継続していたが、各事象とも治験薬と関連なしと判断された。
- Oveporexton 1 mg BID 群の 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（最高値：64 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（最高値：48 U/L）がみられた。いずれの事象も軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与期間中に回復した。
- Oveporexton 2 mg BID 群の 1 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（最高値：51 U/L）がみられ、治験薬との関連ありと判断されたが、重症度は軽度で治験薬投与期間中に回復した。

その他、oveporexton 2 mg BID 群の 1 例に代謝機能障害関連脂肪肝炎がみられたが、肝機能検査値の増加を伴わない軽度の事象であり、治験薬と関連なしと判断された。

プラセボ群では、1 例に肝機能検査値の顕著な異常値の基準に該当するアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が TEAE として報告された。いずれの事象も重度であったが、治験薬と関連なしと判断された。なお、この被験者は治験実施計画書で規定した中止基準に該当し、試験を中止した（2.7.4.2.6.4（1）1））。

肝機能検査値上昇の発現例の文章による説明は、各治験総括報告書に記載した（2.7.4.2.7）。

表 2.7.4.2-16　NT1 PC Pool - 肝機能検査値上昇（安全性解析対象集団）

AESI PT	Placebo (N=107) n(%)	OVE LD (N=88) n(%)	OVE MD (N=160) n(%)	OVE HD (N=60) n(%)	OVE Overall (N=308) n(%)	Total (N=415) n(%)
肝機能検査値上昇	1 (0.9)	5 (5.7)	5 (3.1)	0	10 (3.2)	11 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	4 (4.5)	2 (1.3)	0	6 (1.9)	7 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	3 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
代謝機能障害関連脂肪肝炎	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Source: ISS Table 2.2.9.3.

MedDRA Ver.28.0

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

1）肝機能検査値の顕著な異常値

肝機能検査値の顕著な異常値の発現割合は、oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-17）。

Oveporexton overall 群において、AST/ALT の ULN の 3 倍超の増加が 5 例に、ULN の 10 倍超の増加が 2 例に認められた。これらの被験者はいずれも他要因を有しており、5 例中 4 例で CK の 5 倍超の増加が同時に認められていることから、この AST/ALT の増加は筋肉損傷に起因していることが示唆された（表 2.7.4.2-18）。

・3 例が治験実施計画書で規定した中止基準に該当し、試験を中止した。

○ 1 例が ALT/AST 及びビリルビンの顕著な異常値の基準（ALT/AST：>3×ULN、ビリルビン：>2×ULN）に該当した。この被験者は、高ビリルビン血症に関連する病歴を有しており、週に 2～3 回、身体活動／ウエイトリフティングを行うことを習慣としていた。Day 28 に ALT 増加（3.7×ULN）、AST 増加（11.98×ULN）、ビリルビン増加（2.2×ULN）及び CK 増加（>79.7×ULN）が認められた。この被験者は治験実施計画書で規定した中止基準に該当し、oveporexton の投与を中止した。これらの臨床検査値の増加は横紋筋融解症の有害事象として報告され、激しい運動と試験介入に起因すると評価された。ビリルビン増加は基礎疾患のジルベール病に起因するものであった。試験終了時、AST、ALT 及び CK の各数値は低下傾向にあった。筋肉損傷に関連する臨床徴候や症状は認められず、横紋筋融解症は CK 増加のみに基づき報告された。

○ 2 例が AST 及び ALT の顕著な異常値により試験を中止した。このうち、1 例ではアモキシシリン及びパラセタモールによる治療を要したレンサ球菌感染の併発が、もう 1 例では過度の運動がそれぞれ他要因として特定された。試験終了時、ALT 及び AST の各数値は低下傾向にあった。

・上記の 3 例以外で、2 例に AST の顕著な異常値が認められたが、一過性であり、治験薬投与期間中に回復した。いずれの被験者も AST 増加とともに CK 増加も認められ、この AST 増加は激しい運動（1 例）及び転倒（1 例）に起因するものであった。

プラセボ群においては、2 例に AST/ALT の顕著な異常値が認められたが、いずれの被験者も他要因（COVID-19 及び激しい運動）を有していた。

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

以上より、肝機能検査値の顕著な異常値はほとんどが一過性のものであり、他要因の報告があった。AST/ALT の ULN の 3 倍超又は 10 倍超の増加は主に CK 増加を伴っており、筋肉損傷に由来している可能性が考えられた（表 2.7.4.2-18）。

表 2.7.4.2-17　NT1 PC Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値（安全性解析対象集団）

Parameter MAV Criteria	Placebo (N=107) n (%)	OVE LD (N=88) n (%)	OVE MD (N=160) n (%)	OVE HD (N=60) n (%)	OVE Overall (N=308) n (%)	Total (N=415) n (%)
ALT						
All Postdose Visits - Participants with Measurement	107	88	160	60	308	415
Participants with MAV	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.3)	0	3 (1.0)	4 (1.0)
>3×ULN	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.3)	0	3 (1.0)	4 (1.0)
>5×ULN	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)
>10×ULN	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ALT >3×ULN and Total Bilirubin >2×ULN	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
AST						
All Postdose Visits - Participants with Measurement	107	88	160	60	308	415
Participants with MAV	2 (1.9)	2 (2.3)	2 (1.3)	1 (1.7)	5 (1.6)	7 (1.7)
>3×ULN	2 (1.9)	2 (2.3)	2 (1.3)	1 (1.7)	5 (1.6)	7 (1.7)
>5×ULN	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.3)	0	3 (1.0)	4 (1.0)
>10×ULN	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
AST >3×ULN and Total Bilirubin >2×ULN	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Bilirubin (Total)						
All Postdose Visits - Participants with Measurement	107	87	160	60	307	414
Participants with MAV	3 (2.8)	2 (2.3)	2 (1.3)	1 (1.7)	5 (1.6)	8 (1.9)
>1.5×ULN	3 (2.8)	2 (2.3)	2 (1.3)	1 (1.7)	5 (1.6)	8 (1.9)
AST >3×ULN and Total Bilirubin >2×ULN	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
GGT						
All Postdose Visits - Participants with Measurement	107	88	160	60	308	415
Participants with MAV	2 (1.9)	1 (1.1)	2 (1.3)	2 (3.3)	5 (1.6)	7 (1.7)
>3×ULN	2 (1.9)	1 (1.1)	2 (1.3)	2 (3.3)	5 (1.6)	7 (1.7)

Source: ISS Table 2.3.5.3.

Participants with measurement represent the number of participants with a non-missing result for a given parameter at that category. Percentages are based on participants with measurement.

表 2.7.4.2-18　NT1 PC Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団）

LFT Elevations	Treatment Group	Maximum Observed Value	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Alternate Etiology and Outcome
AST >3×ULN	Placebo	292 U/L (7.3×ULN)	Muscle injury (Not related)	The participant performed high intensity exercise. The participant had a concurrent CK elevation (55.6×ULN). Elevations were related to the SAE of muscle injury Resolved.
	0.5 mg BID	109 U/L (3.03×ULN)	No	Due to fall. The participant had a concurrent CK elevation (38×ULN). Resolved.
	2 mg/5 mg	163 U/L (4.5×ULN)	Exertional Rhabdomyolysis (Not related)	Intense exercise. The participant had a concurrent CK elevation (42.8×ULN). Resolved.
AST >3×ULN ALT >3×ULN	Placebo	AST: 130 U/L (3.8×ULN) ALT: 377 U/L (6.9×ULN)	AST increased (Not related) ALT increased (Not related)	COVID-19. Resolved; the participant met protocol defined discontinuation criteria.
	1 mg BID	AST: 299 U/L (8.3×ULN) ALT: 664 U/L (20.1×ULN)	LFT increased (Not related)	Acute streptococcal infection/ treatment with paracetamol and amoxicillin. Resolving; the participant met protocol defined discontinuation criteria.
	2 mg BID	AST: 248 U/L (6.2×ULN) ALT: 135 U/L (3.38×ULN)	Rhabdomyolysis (Not related)	Intense exercise prior to blood draw. The participant had concurrent CK elevation (41.6×ULN). Resolved ; the participant met protocol-defined discontinuation criteria.

表 2.7.4.2-18　NT1 PC Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団）（続き）

LFT Elevations	Treatment Group	Maximum Observed Value	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Alternate Etiology and Outcome
Total bilirubin >1.5×ULN	Placebo	37.3 µmol/L (2×ULN)	No	None reported (elevated bilirubin at screening) Not resolved.
	Placebo	30.3 µmol/L (1.6×ULN)	No	None reported (isolated single elevation). Resolved.
	Placebo	31.6 µmol/L (1.7×ULN)	No	None reported (elevated bilirubin at screening) Not resolved.
	1 mg BID	29.9 µmol/L (1.6×ULN)	No	Gilbert's disease. Not resolved.
	1 mg BID	37.8 µmol/L (2.0×ULN)	No	Individual variability. Not resolved.
	2 mg BID	31.3 µmol/L (1.7×ULN)	No	None reported. Not resolved.
	4 mg BID	49.9 µmol/L (1.9×ULN)	No	None reported (bilirubin was slightly elevated at baseline). Resolved.
ALT and AST >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	2 mg BID	AST: 515 U/L (11.98×ULN) ALT: 147 U/L (3.7×ULN) Bili: 51.7 µmol/L (2.2×ULN)	Rhabdomyolysis (Related)	Intense exercise and trial intervention. Increased bilirubin was attributed to underlying Gilbert's disease. The participant had concurrent CK elevation (79.7×ULN) Resolving; the participant met protocol defined discontinuation criteria.

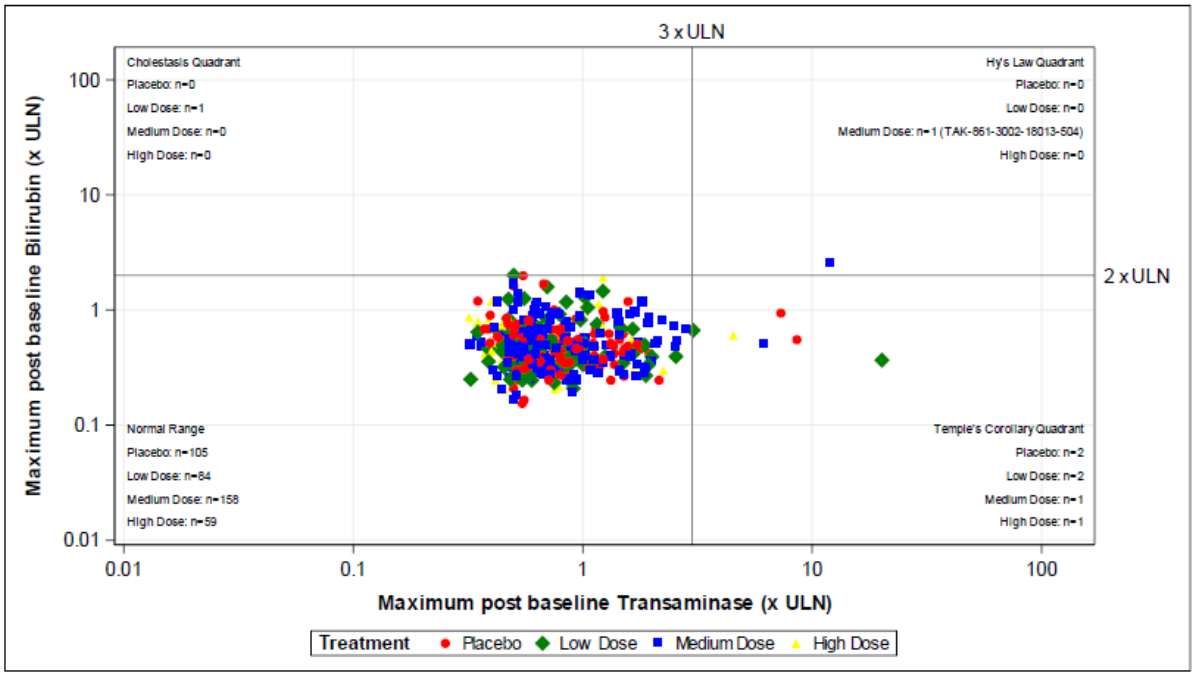
表 2.7.4.2-18　NT1 PC Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団）（続き）

LFT Elevations	Treatment Group	Maximum Observed Value	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Alternate Etiology and Outcome
GGT >3×ULN	Placebo	101 U/L (3.2×ULN)	No	None reported (GGT was mildly elevated at screening). Not resolved.
	Placebo	127 U/L (3.3×ULN)	No	Participant overweight (BMI 28.1kg/m²). Resolving.
	0.5 mg BID	130 U/L (4.1×ULN)	ALT increased (Related)	GGT was mildly elevated at screening. GGT Resolving; TEAE of ALT increased Resolved.
	2 mg BID	133 U/L (4.2×ULN)	GGT increased (Not related)	None reported Resolving.
	2 mg BID	216 U/L (4.4×ULN)	AST increased (Related)	Elevation was attributed to metabolic abnormalities associated with underlying NT1. GGT Not Resolved ; TEAE of AST Increased Resolved.
	2 mg / 5 mg	100 U/L (3.1×ULN)	No	None reported (elevated GGT at screening) Resolving.
	2 mg / 5 mg	216 U/L (6.8×ULN)	No	Mild hepatic steatosis was reported prior to treatment. Elevated GGT at screening/baseline. Not resolved.

Source: ISS Listing 2.9.1.1 and 2.9.2.3; data on file for etiology. Each row represents a participant who experienced the specified MAV.

2）eDISH プロット解析

eDISH プロット解析の結果、1 例が Hy's Law の該当領域（右上）に含まれたが（図 2.7.4.2-9）、Hy's Law の真の該当例ではないと評価された。この被験者は基礎疾患のジルベール病による高ビリルビン血症の病歴を有しており、また、AST 及び ALT の増加は激しい運動に起因する筋肉損傷によるものであり、CK 増加を伴っていた。本被験者の詳細は、2.7.4.2.6.4（1）1）、TAK-861-3002 CSR Section 15.3.3.2 及び 15.3.3.3.4 を参照のこと。



Source: ISS, Figure 2.8.3.3.
Maximum postbaseline transaminase value is the higher one (relative to ULN) between ALT or AST.
Oveporexton low dose includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); medium dose includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); high dose includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

図 2.7.4.2-9　NT1 PC Pool - eDISH プロット（安全性解析対象集団）

（2）Pivotal Trials Pool

Pivotal Trials Pool における肝機能検査値上昇及び肝機能検査値の顕著な異常値の各発現割合は、NT1 PC Pool と比較して大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.2.9.5 及び 2.3.5.5）。

（3）NT1 LTE Pool

NT1 LTE Pool での評価では、LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）における oveporexton の投与期間を対象とした。

NT1 LTE Pool における肝機能検査値上昇の発現割合は低く〔4.5%（16 例）〕、試験期間を通じて特段の傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-19）。

NT1 LTE Pool でみられた肝機能検査値上昇は、いずれも軽度又は中等度と判定された非重篤な事象であった。ほとんどの事象は治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与期間中に回復した（ISS, Table 2.2.5.4、2.2.6.4 及び 2.2.7.4）。

表 2.7.4.2-19　NT1 LTE Pool - 肝機能検査値上昇（投与期間別）（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=288) n (%)	>1 to ≤2 years (N=89) n (%)	>2 years (N=54) n (%)	Overall (N=356) n (%)
肝機能検査値上昇	3 (0.8)	6 (1.7)	0	7 (2.0)	1 (0.3)	1 (1.1)	0	16 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (1.1)	0	7 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (1.1)	0	6 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)
肝酵素上昇	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)
肝機能異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
代謝機能障害関連脂肪肝炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)

Source: ISS Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

1）肝機能検査値の顕著な異常値

Oveporexton 投与に関連すると考えられる臨床的に問題となる肝機能検査値の顕著な異常値は認められなかった。また、Hy's Law の該当例はみられなかった。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）では、356 例中 19 例に肝機能検査値の顕著な異常値が認められた。AST/ALT の顕著な異常値は 14 例に認められ、このうち、11 例にみられた異常値は TEAE として報告された。また、この 14 例はいずれも他要因を有しており、その内訳は、身体活動（7 例）、脂肪肝（5 例）、感染症（1 例）及び食生活の乱れ（1 例）であった。なお、当該 14 例中 6 例は治験実施計画書で規定した中止基準に該当し、oveporexton の投与を中止した。投与中止に至らなかった 8 例については、7 例は oveporexton の投与期間中に回復し、1 例は中間データカットオフ時点で軽快していた。AST/ALT 以外の肝機能検査値の顕著な異常値は、3 例にビリルビン増加、2 例に GGT 増加がそれぞれ認められた（表 2.7.4.2-20）。

肝機能検査値の顕著な異常値の発現時期は Day 1～329 であり、一貫した傾向は認められなかった（TAK-861-2003 CSR, Listing 16.2.8.5）。この顕著な異常値のほとんどは一過性であり、他要因の報告があった（表 2.7.4.2-20）。

表 2.7.4.2-20　NT1 LTE Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団）

LFT Elevations	Treatment Group	Maximum Observed Value	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Alternate Etiology and Outcome
ALT >3×ULN	1 mg BID	124 UI/L (3.1×ULN)	Hepatic enzyme increased (Related)	Fatty liver; the participant has an underlying condition of hepatic steatosis. Resolving.
	2 mg BID	109 UI/L (3.3×ULN)	ALT increased (Not related)	Underlying hepatic steatosis and poor diet. Resolved.
	2 mg BID	129 UI/L (3.2×ULN)	Hepatic enzyme increased (Related) Hepatic steatosis (Not related)	Fatty liver and participant was harvesting wheat during the days leading up to blood draw. Resolving; the participant met protocol defined discontinuation criteria.
	7 mg QD	153 IU/L (3.8×ULN)	ALT increased and AST increased (Not related)	Participant’s medical history of hepatic steatosis and weight gain. Not resolved; the participant met protocol defined discontinuation criteria.
AST >3×ULN	1 mg BID	235 IU/L (5.5×ULN)	LFT Abnormal (Not related)	Intense physical activity associated with muscle soreness and recent alcohol consumption. The participant had a concurrent CK elevation (76.4×ULN). Resolved; the participant met protocol defined discontinuation criteria.
	1 mg BID	125 IU/L (3.5×ULN)	No	Exercise related. The participant had a concurrent CK elevation (32.9×ULN). Resolved.
	2 mg BID	119 IU/L (3.3×ULN)	No	Intense physical activity. The participant had a concurrent CK elevation (61.8×ULN). Resolved.

表 2.7.4.2-20　NT1 LTE Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団）（続き）

LFT Elevations	Treatment Group	Maximum Observed Value	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Alternate Etiology and Outcome
	2 mg BID	130 UI/L (3.02×ULN)	AST increased (Not related)	Participant reported an exercise incident. The participant had a concurrent CK elevation (27.5×ULN). Resolved.
	2 mg BID	235 IU/L (5.5×ULN)	ALT increased and AST increased (Not related)	Sports and exercise related. The participant had a concurrent CK elevation (8.9×ULN). Resolved; the participant met protocol defined discontinuation criteria.
ALT and AST >3×ULN	1 mg BID	ALT : 150 IU/L (3.8×ULN) AST : 238 IU/L (5.5×ULN)	LFT increased (Not related)	Intense exercise leading up to blood draw. The participant had a concurrent CK elevation (44.4×ULN). Resolved; the participant met protocol defined discontinuation criteria.
	2 mg BID	ALT : 141 IU/L (3.5×ULN) AST : 196 IU/L (4.6×ULN)	ALT increased and AST increased (Not related)	Intense exercise prior to laboratory collection. The participant had a concurrent CK elevation (24.5×ULN). Resolved.
ALT >3×ULN and GGT >3×ULN	2 mg/ 5 mg	ALT: 132 IU/L (4.0×ULN) GGT : 408 IU/L (12.7×ULN)	No	Liver ultrasound in parent trial (TAK-861-2001) showed mild hepatic steatosis. Not resolved.
	2 mg/ 5 mg	ALT: 123 IU/L (3.7×ULN) GGT : 194 IU/L (6.1×ULN)	Transaminases increased (Not related)	Poor diet and increase in weight Resolved.
ALT and AST >3×ULN and GGT >3×ULN	0.5 mg BID → 2 mg BID	ALT : 216 IU/L (6.5×ULN) AST : 129 IU/L (3.6×ULN) GGT : 222 IU/L (6.9×ULN)	Infectious mononucleosis (Not related)	In investigator's opinion, all the changes in liver enzymes were due to the mononucleosis infection that was in remission at the time of assessment. Resolved; The participant met protocol defined discontinuation criteria.

表 2.7.4.2-20　NT1 LTE Pool - 肝機能検査値の顕著な異常値の概略（安全性解析対象集団）（続き）

LFT Elevations	Treatment Group	Maximum Observed Value	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Alternate Etiology and Outcome
Total bilirubin >1.5×ULN	1 mg BID	39.2 µmol/L (2.1×ULN)	No	Findings are consistent with Gilbert's syndrome. Resolved.
	2 mg BID	39 µmol/L (2.1×ULN)	No	Single elevated bilirubin value. Resolved.
	7 mg QD	29.2 µmol/L (1.55×ULN)	No	Single elevated bilirubin value. Resolved.
GGT >3×ULN	2 mg BID	241 IU/L (4.9×ULN)	Hepatic steatosis	Related to NT1 causing metabolic abnormalities. Not resolved.
	2 mg BID	120 IU/L (3.8×ULN)	No	GGT was already elevated previously. However, it increased significantly after randomization Not resolved.

Source: ISS Listing 2.9.1.1 and 2.9.2.4; TAK-861-2003 Listing 16.2.8.5; data on file.

This table summarizes the LFT elevated cases occurring in the LTE trial.

Each row represents a participant who experienced the specified MAV.

2.7.4.2.7 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI の文章による説明は、以下に示す CSR に記載した。

表 2.7.4.2-21　治験総括報告書における個別有害事象の文章による説明の記載箇所

Trial No.	TEAEs Categories	Narrative Locations
TAK-861-1001	TEAEs leading to trial intervention discontinuation	TAK-861-1001 Section 15.3.3.2
TAK-861-1001 Part G	TEAEs leading to trial intervention discontinuation	TAK-861-1001 Part G Section 15.3.3.2
TAK-861-1004	AESIs	TAK-861-1004 Section 15.3.3.3
TAK-861-1005	AESIs	TAK-861-1005 Section 15.3.3.3
TAK-861-1007	AESIs [a]	TAK-861-1007 Section 15.3.6.3
TAK-861-1009	AESIs	TAK-861-1005 Section 15.3.3.3
TAK-861-1010	AESIs	TAK-861-1005 Section 12.3.3
TAK-861-2001	SAEs AESIs (BP and HR increases, insomnia, urinary events) Pregnancy	TAK-861-2001 Section 15.3.3.1 TAK-861-2001 Section 15.3.3.3.1, 15.3.3.3.2, and 15.3.3.3.3 TAK-861-2001 Section 15.3.3.4
TAK-861-2002	Pregnancy	TAK-861-2002 Section 15.3.3.4
TAK-861-2003	Deaths and SAEs TEAEs leading to trial intervention discontinuation AESIs (BP and HR increases, insomnia, urinary events, elevated LFTs)	TAK-861-2003 Section 15.3.3.1 TAK-861-2003 Section 15.3.3.2 TAK-861-2003 Section 15.3.3.3.1, 15.3.3.3.2, 15.3.3.3.3, and 15.3.3.3.4
TAK-861-3001	SAEs TEAEs leading to trial intervention discontinuation, AESIs (urinary events, insomnia, BP and HR increases, elevated LFTs)	TAK-861-3001 Section 15.3.3.1 TAK-861-3001 Section 15.3.3.2 TAK-861-3001 Section 15.3.3.3.1, 15.3.3.3.2, 15.3.3.3.3, and 15.3.3.3.4
TAK-861-3002	TEAEs leading to trial intervention discontinuation AESIs (urinary events, insomnia, BP and HR increases, elevated LFTs)	TAK-861-3002 Section 15.3.3.2 TAK-861-3002 Section 15.3.3.3.1, 15.3.3.3.2, 15.3.3.3.3, and 15.3.3.3.4

a. In TAK-861-1007, AESIs are AEs of interest for evaluating abuse potential.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、2.7.4.2.6.4 に記載した肝機能検査値（AST、ALT、GGT 及びビリルビン）以外の臨床検査値の結果について記載する。

NT1 の患者集団における臨床検査値の評価から、oveporexton の良好な安全性プロファイルが裏付けられた。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各項目について、臨床的に問題となる有害な傾向は認められなかった。

以下の項において NT1 PC Pool、Pivotal Trials Pool 及び NT1 LTE Pool の臨床検査値データの評価結果について要約する。

2.7.4.3.1 NT1 PC Pool

CK の顕著な異常値（>5×ULN）の発現割合を表 2.7.4.3-1 に、oveporexton 群における CK の顕著な異常値（>10×ULN）の概略を表 2.7.4.3-2 にそれぞれ示した。

臨床検査値の評価において、臨床的に問題となる有害な傾向は認められなかった。NT1 PC Pool の各投与群において、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）のほとんどはベースラインから最終投与にかけて基準値範囲内であった（ISS, Table 2.3.1.3、

2.3.2.3 及び 2.3.3.3）。また、尿定性検査において、いずれの投与群でもベースラインから最終投与にかけて臨床的に問題となる変化は認められなかった（ISS, Table 2.3.4.3）。

血液生化学パラメータについて、oveporexton の投与に関連すると考えられる臨床的に問題となる顕著な異常値は認められなかった。血液生化学検査値の顕著な異常値の発現割合について、oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められておらず、試験期間全体の発現割合に用量依存性は示されなかった（ISS, Table 2.3.5.3）。

CK の顕著な異常値（>5×ULN）の発現割合は、oveporexton overall 群で 8.7%（25 例）、プラセボ群で 5.9%（6 例）であり、用量依存性は認められなかった（表 2.7.4.3-1）。

- CK 増加のほとんどは無症候性であり、採血前の運動又は感染の併発に起因するものと考えられた。
- Oveporexton overall 群の 4 例（1.3%）及びプラセボ群の 4 例（3.7%）にみられた血中クレアチンホスホキナーゼ増加が TEAE として報告された（ISS, Table 2.2.2.3）。このうち、oveporexton overall 群の 2 例及びプラセボ群の 2 例に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、CK の顕著な異常値の基準に該当した。これらの TEAE はいずれも軽度又は中等度であり、プラセボ群の 1 例にみられた事象を除き、治験薬と関連なしと判断された（ISS, Table 2.2.6.3 及び 2.2.7.3）。
- CK の顕著な異常値が認められた oveporexton overall 群の 25 例中 11 例及びプラセボ群の 6 例中 1 例において、CK の ULN の 10 倍超の増加が認められた。
- CK の顕著な異常値はいずれも一過性であり、oveporexton overall 群で CK の ULN の 10 倍超の増加が認められた 11 例中 10 例は治験薬投与期間中に回復した。他の 1 例の CK 増加は治験実施計画書で規定した中止基準に該当したが、中止後に回復した。
- CK の ULN の 10 倍超の増加は、ほとんどが運動を行ったことと関連しており、6 例ではスクリーニング時又はベースライン時においても CK 増加が認められていた。
- Oveporexton overall 群で CK の ULN の 10 倍超の増加が認められた 11 例において、運動に伴う手足の痛みの訴えのあった 1 例を除き、いずれの被験者も症状はなかった。4 例において、横紋筋融解症が有害事象として報告されたが、いずれも臨床症状又は腎機能障害を伴わず、医学的介入を必要としなかった。また、2 例が治験実施計画書で規定した中止基準に該当する AST/ALT 増加を併発し、oveporexton の投与を中止した。

CK 増加例数について、oveporexton overall 群とプラセボ群でやや偏りがみられたが、これは oveporexton の投与を受けた被験者の NT1 症状及び身体機能が改善し、生活様式がより活動的となったことと関連していると考えられた。また、CK 増加の報告件数が多かったことについては、試験期間を通じて肝機能検査値のモニタリングのために頻回に血清生化学検査を実施したことが寄与したものと考えられた。なお、CK 値は、第 1 相試験では Day 2 から試験終了時にかけて 7 日ごとに測定し、第 2 相試験及び第 3 相試験では Day 1 から試験終了時にかけて 14 日ごとに測定した。

表 2.7.4.3-1 NT1 PC Pool - CK の顕著な異常値（安全性解析対象集団）

CK (IU/L) MAV Criteria	Placebo (N=107) n (%)	OVE LD (N=88) n (%)	OVE MD (N=160) n (%)	OVE HD (N=60) n (%)	OVE Overall (N=308) n (%)	Total (N=415) n (%)
All Postdose Visits - Participants with Measurement	101	83	157	46	286	387
Participants with MAV	6 (5.9)	7 (8.4)	17 (10.8)	1 (2.2)	25 (8.7)	31 (8.0)
>5×ULN	6 (5.9)	7 (8.4)	17 (10.8)	1 (2.2)	25 (8.7)	31 (8.0)

Source: ISS Table 2.3.5.3.

Participants with measurement represent the number of participants with a non-missing result.

Percentages are based on participants with measurement.

表 2.7.4.3-2　NT1 PC Pool - Oveporexton 群における CK の顕著な異常値（>10×ULN）の概略（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Maximum Observed CK Value (Trial Day)	Outcome	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Action Taken With Trial Intervention	Relevant Details
1mg BID	2952 U/L 17.5×ULN (Day 28)	Resolved	Blood CPK increased (Not related)	No change	Investigator reported there was no alternate etiology. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 56)
1mg BID	5401 U/L 26.1×ULN (Day 30)	Resolved	Rhabdomyolysis (Not related)	No change	Participant had elevated CK at screening (302 U/L- 1.5×ULN). The investigator confirmed the participant engaged in moderate physical activity daily and danced for 3 hours two days prior to blood draw. There was no associated muscle pain, changes in urine color or other symptoms. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 56).
1 mg BID	3322 U/L 16.0×ULN (Day 1)	Resolved	No	No change	Participant had elevated CK at baseline (2721 U/L- 13.1×ULN). The investigator confirmed the participant was very fit and exercised daily and prior to blood draw. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 28).
2mg BID	6297 U/L 30.4×ULN (Day 67)	Resolved	No	No Change	Participant had elevated CK at screening (312 U/L- 1.0×ULN). Investigator confirmed the participant engaged in intense physical activity (gym and weightlifting) after a long period without any physical activity. There were no associated symptoms. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 84).

表 2.7.4.3-2　NT1 PC Pool - Oveporexton 群における CK の顕著な異常値（>10×ULN）の概略（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Maximum Observed CK Value (Trial Day)	Outcome	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Action Taken With Trial Intervention	Relevant Details
2mg BID	4977 U/L 29.4×ULN (Day 1)	Resolved	No	No Change	Participant had elevated CK at baseline (391 U/L- 2.3×ULN). CK returned to normal limits at next trial visit (Day 14).
2mg BID	10402 U/L 41.6×ULN (Day 47)	Resolved	Rhabdomyolysis (Not related)	Drug withdrawn	Participant had elevated CK at baseline (254 U/L- 1.2×ULN). Investigator confirmed the participant reported engaging in intensive exercise and experienced aching limbs from his workout. The participant discontinued treatment on Day 69 due to meeting protocol defined discontinuation criteria for AST elevation. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 56).
2mg BID	5320 U/L 25.7×ULN (Day 82)	Resolved	No	No change	Participant had elevated CK at baseline (367 U/L- 1.8×ULN). Investigator confirmed the elevation was due to physical activity and that there were no associated clinical signs. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 14 of LTE).
2mg BID	>16500 U/L >79.7×ULN (Day 28)	Resolved	Rhabdomyolysis (Related)	Drug withdrawn	Investigator confirmed the elevation was due to a combination of intense exercise and trial intervention. There were no reported signs or symptoms. The participant discontinued treatment on Day 33 due to meeting protocol defined discontinuation criteria for AST and ALT elevations. CK returned to normal limits on Day 34, after discontinuation of trial drug.
2mg BID	1904 U/L 11.3×ULN (Day 69)	Resolved	No	No change	Investigator confirmed the participant started intense physical activity and very long walks. There were no associated signs or symptoms reported. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 84).

表 2.7.4.3-2　NT1 PC Pool - Oveporexton 群における CK の顕著な異常値（>10×ULN）の概略（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Maximum Observed CK Value (Trial Day)	Outcome	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Action Taken With Trial Intervention	Relevant Details
2mg/5mg	7227 U/L 42.8×ULN (Day 14)	Resolved	Exertional rhabdomyolysis (Not related)	No change	Event occurred after exercise. CK returned to normal limits at next trial visit (Day 28).
0.5mg BID	6421 U/L 38.0×ULN (Day 43)	Resolved	No	No change	CK returned to normal limits at next trial visit (Day 58).

Source: ISS Listing 2.9.1.1 and 2.9.2.3; data on file for etiology.

また、一過性の血液生化学検査項目の顕著な異常値が以下のとおり報告された（ISS, Table 2.3.5.3）。このうち、プラセボ群の 1 例に認められたグルコースの顕著な異常値は、中等度の高血糖の TEAE として報告された。なお、当該発現例は糖尿病の病歴を有していた。その他の血液生化学検査値の顕著な異常値は、いずれも臨床的に重要なものではなく、TEAE として報告されなかった。

- 血中尿素窒素の顕著な異常値（>10.7 mmol/L）：oveporexton overall 群 0.3%（1 例）、プラセボ群 1.9%（2 例）
- カルシウムの顕著な異常値（<1.92 mmol/L）：プラセボ群 0.9%（1 例）
- クレアチニンの顕著な異常値（>1.5×ULN）：プラセボ群 0.9%（1 例）
- グルコースの顕著な異常値（<2.8 mmol/L 又は>19.4 mmol/L）：oveporexton overall 群 1.0%（3 例）、プラセボ群 3.7%（4 例）
- カリウムの顕著な異常値（>5.3 mmol/L）：oveporexton overall 群 3.6%（11 例）、プラセボ群 2.8%（3 例）
- ナトリウムの顕著な異常値（<130 mmol/L 又は>150 mmol/L）：oveporexton overall 群 0.6%（2 例）、プラセボ群 0.9%（1 例）

血液学的検査項目の顕著な異常値はほとんど認められなかった（ISS, Table 2.3.6.3）。Oveporexton overall 群の 1 例に血小板の顕著な異常値（>600×10^9/L）が Week 4 に認められたが、Week 8 までに回復した。また、プラセボ群の 1 例にヘマトクリット値、ヘモグロビン及び赤血球数の顕著な異常値（いずれも>1.2×ULN）が、他の 1 例に白血球数の顕著な異常値（>1.5×ULN）が認められた（ISS, Listing 2.9.2.3）。なお、TEAE として報告された血液学的検査項目の顕著な異常値はなかった（ISS, Table 2.2.2.3）。

2.7.4.3.2 Pivotal Trials Pool

臨床検査値は、すべての投与群でベースラインから最終投与時まで基準値範囲内であり、NT1 PC Pool と大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.3.1.5、2.3.2.5、2.3.3.5 及び 2.3.4.5）。

Pivotal Trials Pool で認められた血液生化学検査項目及び血液学的検査項目の顕著な異常値の発現状況について、NT1 PC Pool と大きな違いは認められなかった。Pivotal Trials Pool における CK の顕著な異常値（>5×ULN）の発現割合は、プラセボ群〔5.3%（4 例）〕と比較して oveporexton overall 群〔10.7%（21 例）〕でわずかに高かった（ISS, Table 2.3.5.5 及び 2.3.6.5）。この傾向は NT1 PC Pool と同様であり、oveporexton の投与による NT1 症状の改善に伴う身体活動量の増加が本結果に反映されている可能性がある。

2.7.4.3.3 NT1 LTE Pool

<u>LTE 試験（TAK-861-2003 試験）：</u>

- 36 例（10.1%）に CK の顕著な異常値が認められた。この 36 例において、横紋筋融解症又はそれに関連する臨床症状は認められず、いずれも無症候性であった。
- CK 増加のほとんどは運動（29 例）又はウイルス感染（3 例）の併発に起因するものと考えられた。いずれも oveporexton と関連なしと判断された。また、原因不明の CK 増

加が 2 例に認められた。いずれの場合も CK 値は以降の来院時に基準値範囲内に回復し、その後もそのまま推移した（TAK-861-2003 CSR, Listing 16.2.8.5 及び社内資料）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

体重、体温、呼吸数、心電図所見及び C-SSRS について、臨床的に問題となる有害な傾向は認められなかった。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

本項では、2.7.4.2.6.3 に記載した血圧及び心拍数以外のバイタルサインの結果について記載する。

NT1 PC Pool：

- Oveporexton 投与による体重変化に問題となる傾向は認められなかった。ベースライン時及び Week 12 における体重の平均値（SD）は、oveporexton overall 群では 78.7（16.49）kg 及び 80.7（17.44）kg、プラセボ群では 81.6（19.20）kg 及び 83.4（21.06）kg であり、両群間で体重変化に大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.4.1.3）。
- 体重の顕著な異常値（ベースラインから 5%以上増加）がみられた被験者の割合は、プラセボ群（22.4%）と比較して oveporexton overall 群（17.5%）で低く、用量依存性は認められなかった（ISS, Table 2.4.3.3）。なお、Pivotal Trials Pool でも同様の傾向が示された（ISS, Table 2.4.3.5）。
- 呼吸数又は体温の顕著な異常値がみられた被験者の例数について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。この顕著な異常値の発現割合は、ほとんどの評価時点で oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。試験期間全体の当該発現割合に用量依存性は認められなかった（ISS, Table 2.4.2.3）。なお、Pivotal Trials Pool でも同様の傾向が示された（ISS, Table 2.4.2.5）。

NT1 LTE Pool〔LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）での oveporexton の投与期間を評価に含む〕における呼吸数及び体温の顕著な異常値の結果は、NT1 PC Pool の結果と大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.4.2.4）。

2.7.4.4.2 心電図

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）までの濃度範囲において、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）〕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（2.7.2.3.3 及び Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study, Section 5.4 Effect on Cardiac Conduction: the PR and QRS Intervals）。

NT1 PC Pool：

心電図パラメータの実測値及びベースラインからの変化量に特段の傾向は認められなかった（ISS, Table 2.5.1.3）。心電図パラメータの顕著な異常値の発現割合について、oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められておらず、用量依存性も示されなかった（ISS, Table 2.5.3.3）。顕著な異常値は、臨床的に問題となるものではなく、多くは一過性であった。

3 例に臨床的に問題となる心電図異常が投与期間中にみられた。なお、これらの心電図異常は、心電図パラメータの顕著な異常値に基づくものではなかった（ISS, Table 2.5.2.3）。

- Oveporexton 0.5 mg QD 群の 1 例において、Day 14 に心室性期外収縮がみられ、TEAE として報告された。本事象は治験薬と関連ありと判断され、投与終了時（Day 28）も継続していたが、重症度は軽度であった。
- Oveporexton 1 mg BID 群の 1 例において、Day 1～81 に心電図異常 T 波がみられ、TEAE として報告された。重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。なお、この被験者においては、ベースライン時の心電図で臨床的に問題となる T 波異常が認められていた。
- Oveporexton 4 mg BID 群の 1 例において、Day 1～7 に心電図異常 T 波がみられ、TEAE として報告された。治験薬と関連ありと判断されたが、重症度は軽度であった。

上記以外で、oveporexton 4 mg BID 群の 1 例において、追跡調査期間中の Day 29 の投与終了後に心電図異常 P 波がみられ、TEAE として報告された。重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、Day 33 に回復した。

NT1 PC Pool における心電図の結果は、Pivotal Trials Pool の結果と大きな違いは認められなかった。ただし、Pivotal Trials Pool においては、PR 間隔の顕著な異常値（≥200 msec）の発現割合がプラセボ群〔1.3%（1 例）〕と比較して oveporexton overall 群〔4.6%（9 例）〕でわずかに高かった。なお、PR 間隔の顕著な異常値のほとんどは一過性で、高度の房室ブロックの報告はなく、臨床的に問題となる所見はないと評価された（社内資料）。また、Pivotal Trials Pool において、臨床的に問題となる心電図パラメータの顕著な異常値は認められておらず、当該異常値の多くは一過性であった（ISS, Table 2.5.1.5 及び 2.5.3.5）。

なお、TAK-861-2003 試験において、臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった。

2.7.4.4.3 コロンビア自殺評価スケール

NT1 PC Pool において、投与後のいずれの評価時点でも C-SSRS の項目 4 又は 5（自殺念慮又は自殺行為に関する質問項目）に「はい」と回答した被験者はみられなかった（ISS, Table 2.6.3）。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）においても、投与後のいずれの評価時点でも C-SSRS の項目 4 又は 5 に「はい」と回答した被験者はみられなかった（TAK-861-2003 CSR, Table 15.3.6.6.1）。

NT1 PC Pool 及び NT1 LTE Pool の oveporexton の投与を受けたいずれの NT1 患者にも自殺念慮に関する TEAE は認められなかった（ISS, Table 2.2.2.3 及び 2.2.2.4）。

LTE 試験の 1 例において、oveporexton の最終投与から 12 日後に自己破壊的行動の TEAE がみられ、1 日持続した。この被験者は、カタプレキシーの増悪のために LTE 試験を中止していた。自己破壊的行動の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、また、当該被験者は心的外傷を伴う出来事によるストレスに起因する他要因を有していた。なお、この事象に関連する自殺念慮及び自殺行動（C-SSRS の項目 4 又は 5 に「はい」と回答）の報告はなかった（TAK-861-2003 CSR, Listing 16.2.7.1 及び社内資料）。

TAK-861-1001 試験（パート F）における oveporexton 5 mg QD 群の健康被験者 1 例において、oveporexton の最終投与の翌日に自殺念慮の TEAE が報告された（持続期間：1 日）。本事象は治験薬と関連なしと判断されたが、試験期間中の入院及び CSF 評価のために実施した腰椎穿刺手順と関連ありと判断された（TAK-861-1001 CSR, Listing 16.2.7.1 及び社内資料）。

上記の TEAE は、いずれも自殺念慮及び自殺行動（C-SSRS の項目 4 又は 5 に「はい」と回答）を伴わなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

NT1 PC Pool では、事前に規定した内因性要因及び外因性要因別の各部分集団における TEAE の発現状況に全体集団と大きな違いは認められなかった。

- 検討した部分集団（人種／民族、年齢、BMI／体重、性別、軽度又は中等度の肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、高血圧の病歴の有無、OSA の病歴の有無、精神障害の病歴の有無及び地域）間で、oveporexton の安全性プロファイルに臨床的に重要な違いは認められなかった。また、食事条件の違い及び薬物相互作用の有無にかかわらず、oveporexton の安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。
- 妊娠中における oveporexton 使用に関するデータは限られている。母体及び胎児における有害な転帰は報告されておらず、試験期間中に発生した妊娠又はパートナーの妊娠において安全性上の懸念は認められなかった。
- Oveporexton の過量投与又は誤用に起因する重篤な TEAE 又は臨床的に問題となる安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢、性別、人種、BMI／体重

年齢、性別、人種及び BMI は、それぞれ「18 歳未満／18 歳以上 65 歳以下／65 歳超」、「女性／男性」、「白人／アフリカ系アメリカ人／アジア人」及び「25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上」の区分に分類した。

Oveporexton の安全性プロファイルは、年齢区分別、性別、人種別及び BMI 区分別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった。

日本人部分集団解析の結果の詳細は 2.7.4.5.1.7 に示した。

NT1 PC Pool：

- 有害事象の発現割合及び種類について、性別、人種及び BMI 区分別の各部分集団間で大きな違いは認められておらず、また、これらの部分集団における有害事象の発現割合は用量依存的に上昇した（ISS, Table 2.2.2.3.2～2.2.2.3.4）。
- AESI 全体の発現割合について、性別、人種及び BMI 区分別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.2.9.3.2～2.2.9.3.4）。
- 年齢区分（18 歳未満／18 歳以上 65 歳以下／65 歳超）別の部分集団解析結果について、18 歳未満及び 65 歳超のデータが不十分であり（それぞれ 3 例及び 0 例）、年齢区分別の部分集団間で適切に安全性の比較を行うことは困難であった（ISS, Table 2.2.2.3.1）。

HP Pool には、65 歳超の被験者が 4 例（1.6%）含まれており、このうち、oveporexton 5mg QD 群の 3 例において 10 件の TEAE が認められ、その多くは尿関連事象であり、18 歳以上 65 歳以下における TEAE の発現状況と大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.1.2.2 及び Listing 2.9.1.1）。

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、並びに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者から得られた PK データを用いて実施した母集団 PK 解析の結果、oveporexton の PK に対する年齢（範囲：16～78 歳）、性別、人種／民族（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人）及び体重（範囲：42.3～145 kg）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）。

以上より、年齢、性別、人種／民族及び体重による oveporexton の用量調節は不要である。

2.7.4.5.1.2 肝機能障害の有無

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した試験（TAK-861-1004 試験）では、oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したとき、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及び正常な肝機能を有する被験者（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、以下同様）のいずれにおいても安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であった。以下に TAK-861-1004 試験の結果の概要を示す。

- 死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。
- 試験全体で TEAE が 9 例（27%）に 10 件みられ、その発現例の内訳は、軽度の肝機能障害を有する被験者 5 例、中等度の肝機能障害を有する被験者 3 例及び正常な肝機能を有する被験者 1 例であった。
- 最も多くみられた TEAE は頻尿であり、5 例（15%）にみられた。Oveporexton と関連ありと判断された事象は 7 件（頻尿 5 件及び尿意切迫 2 件）であった。TEAE の重症度は 9 件が軽度、1 件が中等度であった。
- AESI は試験全体で 6 例（18%）にみられた。その内訳は、軽度の肝機能障害を有する 1 例に尿意切迫（軽度）が、軽度の肝機能障害を有する 2 例、中等度の肝機能障害を有する 1 例及び正常な肝機能を有する 1 例の計 4 例に頻尿（いずれも軽度）が、並びに中等

度の肝機能障害を有する 1 例に尿意切迫及び頻尿（いずれも軽度）がそれぞれ認められた。これらの事象は 2 回目の治験薬投与後 20 分～1 時間に発現し、その発現から 8 時間～1.4 日に回復した。
・臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

TAK-861-1004 試験において、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。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。非結合型 oveporexton 濃度についても同様の結果が得られた。

母集団 PK 解析の結果から、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た。これらの結果に基づき、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（2.7.2.3.7）。

2.7.4.5.1.3 腎機能障害の有無

安全性の部分集団解析においては、軽度の腎機能障害はベースライン時の推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、中等度の腎機能障害はベースライン時の推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満と定義する。

NT1 PC Pool：

・NT1 PC Pool における軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者数は、oveporexton overall 群の 9 例（2.9%）及びプラセボ群の 3 例（2.8%）の計 12 例（2.9%）と少なかった（ISS, Table 2.1.2.3）。Oveporexton の安全性プロファイルについて、腎機能障害の有無により大きな違いは認められなかった。
・尿関連事象（AESI）の発現割合及び種類について、腎機能障害の有無別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.2.2.3.6）。

Oveporexton を経口投与したときの PK に対する重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 未満、血液透析中ではない）の影響を評価した試験（TAK-861-1005 試験）では、oveporexton 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したとき、重度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者（eGFR が 90 mL/min 以上；重度の腎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）のいずれにおいても安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であった。以下に TAK-861-1005 試験の結果の概要を示す。

・死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。
・TEAE は 4 例（20%）に 5 件みられ、その発現例の内訳は、重度の腎機能障害を有する被験者 3 例、正常な腎機能を有する被験者 1 例であった。

- 最も多くみられた TEAE は下痢（2 件）であった。Oveporexton と関連ありと判断された事象は 3 件（下痢、尿意切迫及び悪心各 1 件）であった。TEAE の重症度は 3 件が軽度、2 件が中等度であった。
- AESI は重度の腎機能障害を有する 2 例（20%）にみられた。その内訳は、1 例に尿意切迫（中等度）が、他の 1 例に高血圧（軽度）がそれぞれ認められ、このうち、尿意切迫は oveporexton と関連ありと判断された。いずれの事象も発現からそれぞれ 19 時間及び 43 分に自然に回復した。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図の評価において、重度の腎機能障害及び正常な腎機能を有する被験者の両コホート間で概して同様の結果が示され、特記すべき安全性所見は認められなかった。また、臨床的に問題となる肝機能検査値はみられなかった。

TAK-861-1005 試験において、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。非結合型 oveporexton 濃度についても同様の結果が得られた。

母集団 PK 解析の結果から、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た。これらの結果に基づき、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（2.7.2.3.7）。

2.7.4.5.1.4 高血圧の病歴

高血圧の病歴を有する被験者の定義は、ベースライン時の収縮期血圧が 130 mmHg 以上若しくは拡張期血圧が 80 mmHg 以上の被験者、又は高血圧の既往を有する被験者とした。臨床試験では、高血圧の既往歴のある被験者でもベースライン時の血圧が除外基準である 140 mmHg 超（収縮期血圧）又は 90 mmHg 超（拡張期血圧）を超えていなければ組入れを可能としていたが、安全性解析対象集団のうち高血圧の既往歴を有する被験者は少数であった（22 例、表 2.7.4.5-1）。また、NT1 患者の母集団に未診断の高血圧が存在している可能性がある。これらの点を踏まえ、潜在的な高血圧患者を特定するために、「ベースライン時の収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 80 mmHg 以上の被験者」も当該定義に含めた。

（1）NT1 PC Pool

- 前述の定義に該当する高血圧の病歴を有する被験者は 124 例（29.9%）であり、その割合は oveporexton overall 群〔26.6%（82 例）〕と比較してプラセボ群〔39.3%（42 例）〕で高かった（表 2.7.4.5-1）。
- Oveporexton overall 群における TEAE の発現割合及び種類について、高血圧の病歴の有無別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった（ISS, Table 2.2.2.3.7）。
- 高血圧の病歴の有無別の各部分集団ともに、TEAE の発現割合は用量依存的に上昇した。ただし、血圧上昇及び心拍数増加の各 TEAE は、高血圧の病歴を有する被験者集団でのみ認められ、oveporexton overall 群における血圧上昇及び心拍数増加の各発現割合はいずれも 2.4%（2 例）であった。なお、高血圧の病歴の有無別の各部分集団ともに、

プラセボ群での血圧上昇及び心拍数増加の発現はなかった（ISS, Table 2.2.2.3.7 及び 2.2.9.3.7）。

表 2.7.4.5-1 NT1 PC Pool - 高血圧の病歴を有する被験者の割合（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=107)	OVE LD (N=88)	OVE MD (N=160)	OVE HD (N=60)	OVE Overall (N=308)	Total (N=415)
Hypertension [a] (n [%])						
No	65 (60.7)	62 (70.5)	123 (76.9)	41 (68.3)	226 (73.4)	291 (70.1)
Yes	42 (39.3)	26 (29.5)	37 (23.1)	19 (31.7)	82 (26.6)	124 (29.9)
Medical History of Hypertension [b] (n [%])						
No	95 (88.8)	84 (95.5)	158 (98.8)	56 (93.3)	298 (96.8)	393 (94.7)
Yes	12 (11.2)	4 (4.5)	2 (1.3)	4 (6.7)	10 (3.2)	22 (5.3)

Source: ISS Table 2.1.2.3.

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

a Preexisting hypertension is defined as a baseline SBP ≥130 mmHg, baseline DBP ≥80 mmHg, or medical history of hypertension.

b Includes only participants with medical history of hypertension.

（2）Pivotal Trials Pool

自由行動下モニタリング

高血圧の病歴を有する被験者集団では全体集団と同様に、血圧及び心拍数に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

高血圧の病歴を有する被験者集団の oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群における収縮期血圧及び拡張期血圧の 24 時間平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差はいずれも 1 mmHg 未満と小さかった（表 2.7.4.5-2）。なお、被験者数が少なかったため、当該最小二乗平均値のプラセボ群との差の 95% CI は大きかった。

心拍数のベースラインの変化量について、ばらつきが大きかったものの、その平均値は臨床的に問題となる値ではなかった（表 2.7.4.5-3）。

表 2.7.4.5-2 Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下血圧のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

Parameter				LS Mean Difference from Placebo	
Endpoint		LS Mean			
Treatment Group	n	(SE)	95% CI	Estimate (SE)	95% CI
Change from Baseline in SBP (mmHg)					
24-Hour Mean					
Placebo	23	-0.11 (1.64)	(-3.39, 3.17)		
Oveporexton 1 mg BID	15	0.18 (2.34)	(-4.51, 4.88)	0.30 (2.92)	(-5.56, 6.15)
Oveporexton 2 mg BID	23	0.34 (1.64)	(-2.94, 3.62)	0.45 (2.31)	(-4.18, 5.08)
Daytime (6am-10pm) Mean					
Placebo	23	0.16 (1.60)	(-3.04, 3.36)		
Oveporexton 1 mg BID	15	1.32 (2.28)	(-3.25, 5.89)	1.16 (2.85)	(-4.54, 6.87)
Oveporexton 2 mg BID	23	0.91 (1.59)	(-2.27, 4.10)	0.75 (2.25)	(-3.76, 5.26)
Nighttime (12am-6am) Mean					
Placebo	23	0.52 (2.12)	(-3.72, 4.77)		
Oveporexton 1 mg BID	15	-1.06 (3.02)	(-7.12, 4.99)	-1.59 (3.77)	(-9.13, 5.96)
Oveporexton 2 mg BID	23	-0.66 (2.12)	(-4.90, 3.58)	-1.19 (2.99)	(-7.18, 4.81)
Change from Baseline in DBP (mmHg)					
24-Hour Mean					
Placebo	23	-0.77 (1.13)	(-3.02, 1.49)		
Oveporexton 1 mg BID	15	-0.44 (1.61)	(-3.65, 2.78)	0.33 (2.01)	(-3.69, 4.35)
Oveporexton 2 mg BID	23	-0.33 (1.12)	(-2.57, 1.91)	0.43 (1.59)	(-2.74, 3.61)
Daytime (6am-10pm) Mean					
Placebo	23	-0.47 (1.07)	(-2.61, 1.66)		
Oveporexton 1 mg BID	15	0.13 (1.52)	(-2.91, 3.17)	0.61 (1.90)	(-3.21, 4.42)
Oveporexton 2 mg BID	23	0.00 (1.06)	(-2.12, 2.12)	0.48 (1.51)	(-2.54, 3.50)
Nighttime (12am-6am) Mean					
Placebo	23	-0.02 (1.56)	(-3.13, 3.10)		
Oveporexton 1 mg BID	15	-1.36 (2.21)	(-5.80, 3.07)	-1.35 (2.76)	(-6.89, 4.19)
Oveporexton 2 mg BID	23	-0.81 (1.55)	(-3.92, 2.30)	-0.79 (2.19)	(-5.19, 3.60)

Source: ISS Table 2.4.5.5.1.

The analysis used an ANCOVA model with baseline ABPM as a covariate and treatment and trial as the fixed effect.

No imputation for missing data was applied.

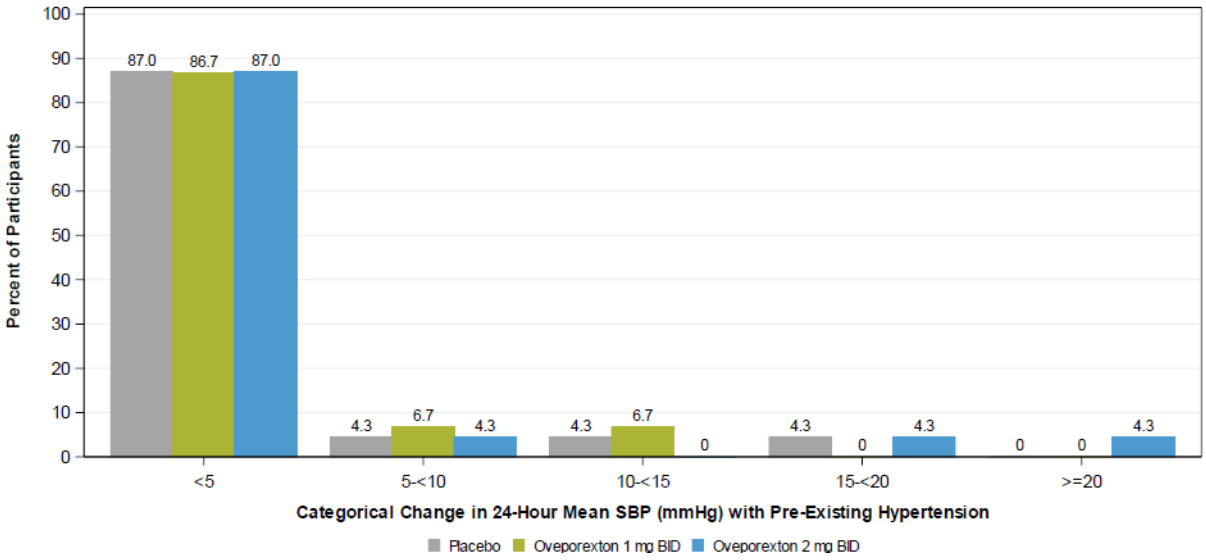
表 2.7.4.5-3 Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

Parameter Endpoint Treatment Group	n	LS Mean (SE)	95% CI	LS Mean Difference from Placebo Estimate (SE)	95% CI
Change from Baseline in HR (bpm)					
24-Hour Mean					
Placebo	23	-2.61 (1.40)	(-5.41, 0.20)		
Oveporexton 1 mg BID	15	2.86 (2.01)	(-1.16, 6.89)	5.47 (2.49)	(0.49, 10.45)
Oveporexton 2 mg BID	23	-0.37 (1.41)	(-3.20, 2.46)	2.24 (2.00)	(-1.76, 6.24)
Daytime (6am-10pm) Mean					
Placebo	23	-1.93 (1.42)	(-4.79, 0.92)		
Oveporexton 1 mg BID	15	4.10 (2.02)	(0.05, 8.16)	6.04 (2.51)	(1.02, 11.06)
Oveporexton 2 mg BID	23	-0.34 (1.44)	(-3.22, 2.55)	1.60 (2.05)	(-2.51, 5.71)
Nighttime (12am-6am) Mean					
Placebo	23	-2.24 (1.59)	(-5.43, 0.95)		
Oveporexton 1 mg BID	15	-0.03 (2.32)	(-4.67, 4.61)	2.21 (2.87)	(-3.55, 7.97)
Oveporexton 2 mg BID	23	-0.50 (1.60)	(-3.72, 2.71)	1.74 (2.26)	(-2.78, 6.26)

Source: ISS Table 2.4.5.5.1.
The analysis used an ANCOVA model with baseline ABPM as a covariate and treatment and trial as the fixed effect.
No imputation for missing data was applied.

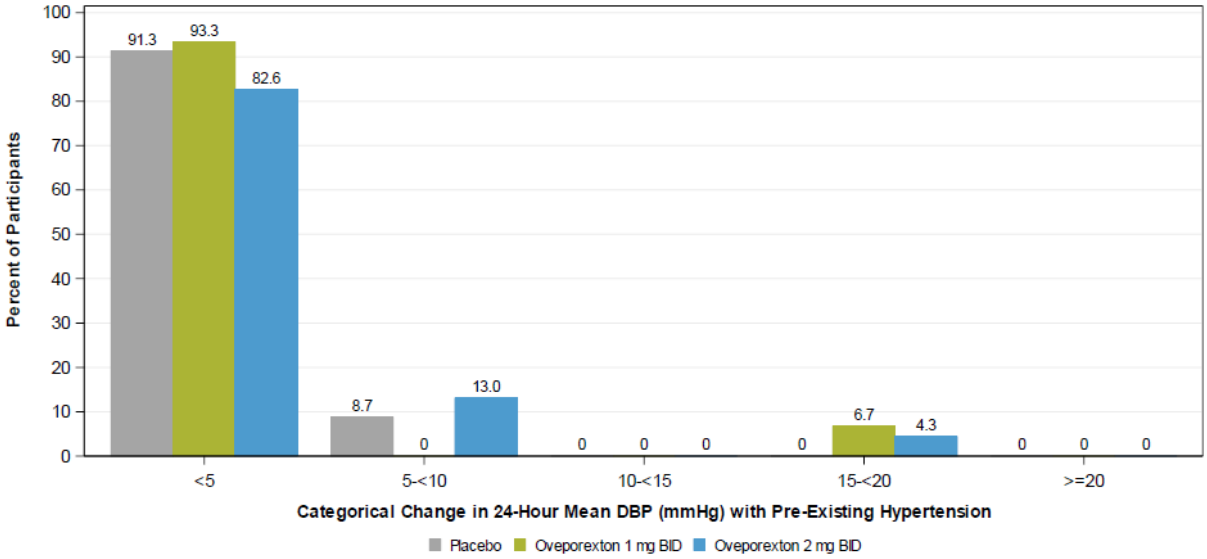
高血圧の病歴を有する被験者集団において、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（24 時間平均値）についての外れ値の解析を行った。その結果、当該変化量のいずれの区分においても、oveporexton の各用量群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）とプラセボ群との間に顕著な差は認められなかった（図 2.7.4.5-1 及び図 2.7.4.5-2）。

自由行動下心拍数についても同様の解析を行った結果、oveporexton 1 mg BID 群における心拍数の 24 時間平均値の増加が 5 bpm 以上 10 bpm 未満であった被験者の割合は、oveporexton 2 mg BID 群及びプラセボ群と比較してやや高かった（図 2.7.4.5-3）。



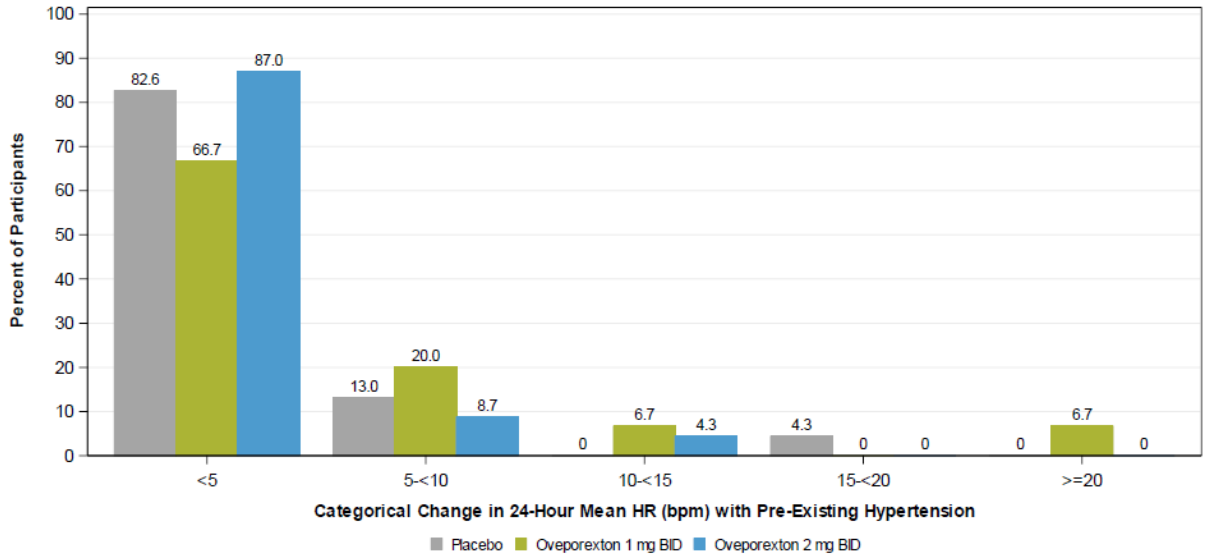
Source: ISS Figure 2.8.3.5.1

図 2.7.4.5-1　Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下収縮期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）



Source: ISS Figure 2.8.3.6.1

図 2.7.4.5-2　Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下拡張期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）



Source: ISS Figure 2.8.3.7.1

図 2.7.4.5-3　Pivotal Trials Pool - 高血圧の病歴を有する被験者集団の Week 10 における自由行動下心拍数のベースラインからの変化量の 24 時間平均値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）

2.7.4.5.1.5 OSA の病歴

OSA の病歴を有する被験者の定義は、AHI が 5 回/h 以上であることが既知である、OSA の既往を有する、いずれかの PAP 装置を使用している、又はいずれかの口腔内装置を使用している被験者とした。臨床試験では、OSA 治療の有無にかかわらずベースライン時の nPSG における AHI が 15/h 未満である場合に組入れを可能としていた。なお、舌下神経刺激療法を受けていた被験者は、EEG へのシグナル干渉が生じるため試験から除外した。

NT1 PC Pool：

- OSA のほとんどの被験者において、AASM 1a 基準に基づきスコア化した AHI は軽症 OSA の範囲内にあった。また、前述のとおり、治験実施計画書では OSA 治療の有無にかかわらずベースライン時の nPSG における AHI が 15/h 未満である場合に組入れを可能とすることを規定していた。ただし、PAP 装置又は口腔内装置による治療中の被験者においては、その治療下で測定された AHI が 15/h 未満であっても実際の OSA の重症度はより高かった可能性があった。なお、NT1 PC Pool における当該治療例の割合は 4.3%であった（表 2.7.4.5-4）。
- ベースライン時において、NT1 PC Pool の 32.8%の被験者では AHI が 5/h 以上 15/h 未満であり（表 2.7.4.5-4）、軽症 OSA の範囲内にあった。この割合は OSA の既往歴を有する被験者の割合（42.4%）に比べて低く、このことは、OSA の既往歴を有する一部の被験者がベースライン時の nPSG 評価において OSA の診断基準には該当していなかったことによるものと考えられた（表 2.7.4.5-4）。

・Oveporexton overall 群における TEAE の発現割合及び種類について、OSA の病歴の有無別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった。また、両部分集団において、TEAE の発現割合は用量依存的に上昇した（ISS, Table 2.2.2.3.8）。
・Oveporexton overall 群における AESI の発現割合について、OSA の病歴の有無別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった。なお、プラセボ群における AESI の発現割合は、OSA の病歴を有する集団と比較して病歴を有していない集団で低かった（ISS, Table 2.2.9.3.8）。

表 2.7.4.5-4　NT1 PC Pool - OSA の病歴を有する被験者の割合（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=107)	OVE LD (N=88)	OVE MD (N=160)	OVE HD (N=60)	OVE Overall (N=308)	Total (N=415)
OSA (n [%])						
No	65 (60.7)	43 (48.9)	97 (60.6)	34 (56.7)	174 (56.5)	239 (57.6)
Yes	42 (39.3)	45 (51.1)	63 (39.4)	26 (43.3)	134 (43.5)	176 (42.4)
Use of Oral Appliance or PAP (n [%])						
No	104 (97.2)	82 (93.2)	151 (94.4)	60 (100)	293 (95.1)	397 (95.7)
Yes	3 (2.8)	6 (6.8)	9 (5.6)	0	15 (4.9)	18 (4.3)
Baseline AHI ≥5 and <15 (n [%])						
No	71 (66.4)	55 (62.5)	118 (73.8)	35 (58.3)	208 (67.5)	279 (67.2)
Yes	36 (33.6)	33 (37.5)	42 (26.3)	25 (41.7)	100 (32.5)	136 (32.8)

Source: ISS Table 2.1.2.3.
Oveporexton LD includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); MD includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); HD includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

2.7.4.5.1.6 精神障害の病歴

精神障害の病歴を有する被験者の定義は、MedDRA の SOC「精神障害」に分類される病歴を有する被験者とした。NT1 PC Pool で多く報告された SOC「精神障害」に分類される PT 別の既往歴又は合併症は、不安及びうつ病であった（ISS, Table 2.1.3.3 及び 2.1.4.3）。なお、躁病又は軽躁病エピソードの既往歴若しくは合併症、その他の精神病性障害の既往歴若しくは合併症、大うつ病エピソードの既往歴（過去 6 ヵ月以内）若しくは合併症、又は不安定な精神疾患の合併症を有する被験者は試験から除外した。また、治験実施計画書で規定した SNRI 及び SSRI 等の併用禁止薬の投与を受けている被験者は試験から除外した。

NT1 PC Pool：

・精神障害の病歴を有する被験者は、oveporexton overall 群の 37 例（12.0%）、プラセボ群の 11 例（10.3%）の計 48 例（11.6%）であった。
・Oveporexton の安全性プロファイルについて、精神障害の病歴の有無別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった。Oveporexton overall 群における TEAE の発現割合及び種類についても各部分集団間で大きな違いは認められておらず、また、両部分集団において TEAE の発現割合は用量依存的に上昇した。

・Oveporexton overall 群における精神障害（SOC）の発現割合について、精神障害の病歴の有無別の各部分集団間で大きな違いは認められておらず、また、精神障害（SOC）に分類される PT のうち、最も多くみられた事象は両部分集団ともに不眠症であった（ISS, Table 2.2.2.3.9）。
・Oveporexton overall 群における AESI の発現割合について、精神障害の病歴の有無別の各部分集団間で大きな違いは認められなかった。なお、精神障害の病歴を有する被験者集団では、血圧上昇及び心拍数増加（AESI）の発現はなかった（ISS, Table 2.2.9.3.9）。

2.7.4.5.1.7 日本人部分集団解析の結果

本項では、TAK-861-3001 試験で日本人部分集団に認められた TEAE を示し、全体集団での TEAE の発現状況と比較した。また、NT1 PC Pool 及び NT1 LTE Pool における日本人部分集団解析（35 例及び 25 例）の結果は TAK-861 ISS Japan Subgroup Tables: NT1 PC, NT1 LTE に示した。

日本人部分集団の被験者数が限られていたため結果の解釈には注意が必要であるものの、TAK-861-3001 試験、NT1 PC Pool 及び NT1 LTE Pool のいずれにおいても、日本人部分集団と全体集団で oveporexton の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

（1）有害事象の概略

TAK-861-3001 試験の全体集団及び日本人部分集団で認められた TEAE の概略を表 2.7.4.5-5 に示した。

TEAE の発現割合は、全体集団の oveporexton overall 群で 88.1%（111/126 例）、プラセボ群で 53.7%（22/41 例）、日本人部分集団の oveporexton overall 群で 94.7%（18/19 例）、プラセボ群で 33.3%（2/6 例）であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、全体集団の oveporexton overall 群で 78.6%（99/126 例）、プラセボ群で 22.0%（9/41 例）、日本人部分集団の oveporexton overall 群で 84.2%（16/19 例）、プラセボ群で 33.3%（2/6 例）であった。

日本人部分集団で認められた TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、重度の TEAE、死亡を含む重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.5-5　TAK-861-3001 試験 - TEAE の発現割合の概略（全体集団及び日本人部分集団）（安全性解析対象集団）

	Overall Population				Japanese Population			
		Oveporexton				Oveporexton		
	Placebo (N=41) n (%)	1 mg BID (N=60) n (%)	2 mg BID (N=66) n (%)	Overall (N=126) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	1 mg BID (N=9) n (%)	2 mg BID (N=10) n (%)	Overall (N=19) n (%)
Any TEAE	22 (53.7)	52 (86.7)	59 (89.4)	111 (88.1)	2 (33.3)	8 (88.9)	10 (100)	18 (94.7)
Mild	14 (34.1)	26 (43.3)	34 (51.5)	60 (47.6)	1 (16.7)	3 (33.3)	7 (70.0)	10 (52.6)
Moderate	7 (17.1)	24 (40.0)	23 (34.8)	47 (37.3)	1 (16.7)	5 (55.6)	3 (30.0)	8 (42.1)
Severe	1 (2.4)	2 (3.3)	2 (3.0)	4 (3.2)	0	0	0	0
Serious TEAE	0	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	0	0	0	0
TEAEs Related to Study Drug	9 (22.0)	46 (76.7)	53 (80.3)	99 (78.6)	2 (33.3)	6 (66.7)	10 (100)	16 (84.2)
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (2.4)	3 (5.0)	0	3 (2.4)	0	0	0	0
AEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1, TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.3.1.1.jp.

（2）比較的よくみられる有害事象

TAK-861-3001 試験の全体集団の oveporexton 1 mg BID 群又は 2 mg BID 群のいずれかで高頻度（5%超）にみられた TEAE について、全体集団と比較した日本人部分集団での発現例数及びその割合を表 2.7.4.5-6 に示した。日本人部分集団でみられたすべての TEAE の SOC 及び PT 別の発現例数及びその割合は、TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary の Table 15.3.1.2.jp に示した。

TAK-861-3001 試験の全体集団の oveporexton 1 mg BID 群又は 2 mg BID 群のいずれかで高頻度（5%超）にみられた TEAE のうち、日本人部分集団の oveporexton overall 群で 2 例以上にみられた事象は、不眠症〔oveporexton overall 群で 52.6%（10/19 例）、プラセボ群で 0%（0/6 例）、以下同順〕、頻尿〔52.6%（10/19 例）、0%（0/6 例）〕、上咽頭炎〔26.3%（5/19 例）、16.7%（1/6 例）〕、流涎過多〔15.8%（3/19 例）、0%（0/6 例）〕であった。また、全体集団における上記事象の発現割合は、不眠症が oveporexton overall 群で 55.6%（70/126 例）、プラセボ群で 0%（0/41 例）（以下同順）、頻尿が 54.0%（68/126 例）、7.3%（3/41 例）、上咽頭炎が 12.7%（16/126 例）、14.6%（6/41 例）、流涎過多が 7.1%（9/126 例）、0%（0/41 例）であった。

全体集団での発現割合は oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ともに 5%以下であったものの日本人部分集団の oveporexton overall 群で 2 例以上にみられた TEAE は、悪心〔oveporexton overall 群で 10.5%（2/19 例）〕のみであった。

表 2.7.4.5-6 TAK-861-3001 試験 - 全体集団のいずれかの Oveporexton 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（全体集団及び日本人部分集団）
（安全性解析対象集団）

PT	Overall Population				Japanese Population			
		Oveporexton				Oveporexton		
	Placebo (N=41) n (%)	1 mg BID (N=60) n (%)	2 mg BID (N=66) n (%)	Overall (N=126) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	1 mg BID (N=9) n (%)	2 mg BID (N=10) n (%)	Overall (N=19) n (%)
不眠症	0	32 (53.3)	38 (57.6)	70 (55.6)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	68 (54.0)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	21 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (5.3)
上咽頭炎	6 (14.6)	6 (10.0)	10 (15.2)	16 (12.7)	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (30.0)	5 (26.3)
頭痛	5 (12.2)	4 (6.7)	10 (15.2)	14 (11.1)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)
流涎過多	0	5 (8.3)	4 (6.1)	9 (7.1)	0	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.8)
体重増加	3 (7.3)	2 (3.3)	4 (6.1)	6 (4.8)	1 (16.7)	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.2, TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.3.1.2.jp.
MedDRA Ver.28.0

TAK-861-3001 試験の全体集団の oveporexton 1 mg BID 群又は 2 mg BID 群のいずれかで高頻度（5%超）にみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE について、全体集団と比較した日本人部分集団での発現例数及びその割合を表 2.7.4.5-7 に示した。日本人部分集団でみられた治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE の SOC 及び PT 別の発現例数及びその割合は、TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary の Table 15.3.1.9.jp に示した。

TAK-861-3001 試験の全体集団の oveporexton 1 mg BID 群又は 2 mg BID 群のいずれかで高頻度（5%超）にみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち、日本人部分集団の oveporexton overall 群で 2 例以上にみられた事象は、不眠症〔oveporexton overall 群で 52.6%（10/19 例）、プラセボ群で 0%（0/6 例）、以下同順〕、頻尿〔52.6%（10/19 例）、0%（0/6 例）〕、流涎過多〔15.8%（3/19 例）、0%（0/6 例）〕であった。また、全体集団における上記事象の発現割合は、不眠症が oveporexton overall 群で 54.8%（69/126 例）、プラセボ群で 0%（0/41 例）（以下同順）、頻尿が 54.0%（68/126 例）、7.3%（3/41 例）、流涎過多が 7.1%（9/126 例）、0%（0/41 例）であった。

全体集団での発現割合は oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群ともに 5%以下であったものの日本人部分集団の oveporexton overall 群で 2 例以上にみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、悪心〔oveporexton overall 群で 10.5%（2/19 例）〕のみであった。

表 2.7.4.5-7 TAK-861-3001 試験 - 全体集団のいずれかの Oveporexton 群で高頻度（5%超）にみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（全体集団及び日本人部分集団）（安全性解析対象集団）

	Overall Population				Japanese Population			
		Oveporexton				Oveporexton		
PT	Placebo (N=41) n (%)	1 mg BID (N=60) n (%)	2 mg BID (N=66) n (%)	Overall (N=126) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	1 mg BID (N=9) n (%)	2 mg BID (N=10) n (%)	Overall (N=19) n (%)
不眠症	0	32 (53.3)	37 (56.1)	69 (54.8)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	68 (54.0)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	21 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (5.3)
流涎過多	0	5 (8.3)	4 (6.1)	9 (7.1)	0	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.8)
頭痛	1 (2.4)	2 (3.3)	5 (7.6)	7 (5.6)	0	0	1 (10.0)	1 (5.3)

Source: CSR Table 15.3.1.9, TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.3.1.9.jp.
MedDRA Ver.28.0

（3）特に注目すべき有害事象

TAK-861-3001 試験の全体集団及び日本人部分集団における AESI（不眠症、尿関連事象、血圧上昇及び心拍数増加、並びに肝機能検査値上昇）の発現例数及びその割合を表 2.7.4.5-8 に示した。

不眠症の発現割合は、全体集団の oveporexton overall 群で 56.3%（71/126 例）、プラセボ群で 0%（0/41 例）、日本人部分集団の oveporexton overall 群で 52.6%（10/19 例）、プラセボ群で 0%（0/6 例）であった。尿関連事象の発現割合は、全体集団の oveporexton overall 群で 61.9%（78/126 例）、プラセボ群で 7.3%（3/41 例）、日本人部分集団の oveporexton overall 群で 52.6%（10/19 例）、プラセボ群で 0%（0/6 例）であった。血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は、全体集団の oveporexton overall 群で 1%未満（1/126 例）、プラセボ群で 0%（0/41 例）であり、日本人部分集団ではみられなかった。肝機能検査値上昇の発現割合は、全体集団の oveporexton overall 群で 4.0%（5/126 例）、プラセボ群で 2.4%（1/41 例）であり、日本人部分集団ではみられなかった。

日本人部分集団で認められた不眠症の PT 別の内訳は、不眠症〔oveporexton overall 群で 52.6%（10/19 例）、プラセボ群で 0%（0/6 例）、以下同順〕であった。また、日本人部分集団で認められた尿関連事象の PT 別の内訳は、頻尿〔52.6%（10/19 例）、0%（0/6 例）〕、尿意切迫〔5.3%（1/19 例）、0%（0/6 例）〕、尿失禁〔5.3%（1/19 例）、0%（0/6 例）〕であった。

表 2.7.4.5-8 TAK-861-3001 試験 – AESI（全体集団及び日本人部分集団）
（安全性解析対象集団）

AESI PT	Overall Population				Japanese Population			
		Oveporexton				Oveporexton		
	Placebo (N=41) n (%)	1 mg BID (N=60) n (%)	2 mg BID (N=66) n (%)	Overall (N=126) n (%)	Placebo (N=6) n (%)	1 mg BID (N=9) n (%)	2 mg BID (N=10) n (%)	Overall (N=19) n (%)
Any AESIs	4 (9.8)	47 (78.3)	53 (80.3)	100 (79.4)	0	6 (66.7)	9 (90.0)	15 (78.9)
不眠症	0	33 (55.0)	38 (57.6)	71 (56.3)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
不眠症	0	32 (53.3)	38 (57.6)	70 (55.6)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
初期不眠症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	0	0	0	0
尿関連事象	3 (7.3)	38 (63.3)	40 (60.6)	78 (61.9)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	68 (54.0)	0	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	21 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (5.3)
遺尿	0	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	0	0	0	0
尿失禁	0	2 (3.3)	0	2 (1.6)	0	1 (11.1)	0	1 (5.3)
膀胱不快感	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	0	0	0	0
血圧上昇及び心拍数増加	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	0	0	0	0
血圧上昇	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (2.4)	3 (5.0)	2 (3.0)	5 (4.0)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	2 (3.3)	0	2 (1.6)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	1 (1.7)	0	1 (<1)	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	0	0	0	0
代謝機能障害関連脂肪肝炎	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.11, TAK-861-3001-Japan-SubGroup primary Table 15.3.1.11.jp.
MedDRA Ver.28.0

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域

地域は、北米、欧州及びアジア太平洋地域に分類した。

NT1 PC Pool：

- TEAE の発現割合及び種類について、各地域間で大きな違いはなかった（oveporexton overall 群における北米、欧州及びアジア太平洋地域での TEAE の発現割合はそれぞれ 75.0%、86.3%及び 90.2%）（ISS, Table 2.2.2.3.5）。
- AESI の発現割合について、TEAE の発現割合と同様の傾向が認められた（oveporexton overall 群における北米、欧州及びアジア太平洋地域での AESI の発現割合はそれぞれ 65.4%、77.6%及び 80.4%）。血圧上昇及び心拍数増加（AESI）の発現割合について、アジア太平洋地域で比較的高く、oveporexton HD 群での発現割合が最も高かった。一方、欧州では血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は極めて低く、北米では当該事象の発現はなかった（ISS, Table 2.2.9.3.5）。

2.7.4.5.2.2 食事の影響

TAK-861-1010 試験において、健康成人被験者を対象に、oveporexton 2 mg を T3 錠（市販予定製剤との生物学的同等性が確認されている錠剤）として空腹時及び食後にそれぞれ単回経口投与したときの oveporexton の PK に対する食事の影響並びに安全性及び忍容性を評価した。その結果、oveporexton の安全性及び忍容性は良好であった。

- 死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。
- Oveporexton 2 mg を空腹時に単回経口投与した 1 例にのみ 1 件の TEAE が報告された。本事象は AESI の頻尿であり、重症度は軽度であり、oveporexton と関連ありと判断された。本事象は発現から 6 時間後に自然に回復した。
- Oveporexton 2 mg を食後に単回経口投与したときに TEAE の発現例はみられなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

TAK-861-1010 試験において、高脂肪・高カロリー食を摂取後に oveporexton 2 mg 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} は 3%低く、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 5%及び 6%大きかった。したがって、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く、oveporexton の錠剤は食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた（2.7.1.2.3.2）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）での安全性評価において、フルコナゾール、フェニトイン又はイトラコナゾールの併用又は非併用下で oveporexton 10 mg（イトラコナゾールとの併用下では 1 mg）を健康成人被験者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

- 死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。
- TEAE のほとんどは軽度又は中等度と判定され、試験完了前に回復した。
- 高頻度にみられた oveporexton と関連ありと判断された TEAE は、浮動性めまい、尿関連事象及び不眠症であり、これらの事象は健康被験者を対象とした oveporexton の他の試験でも一貫してみられている。新たな安全性上の懸念は報告されておらず、各群でみられた TEAE のほとんどは、oveporexton、フルコナゾール、フェニトイン又はイトラコナゾールの既知の安全性プロファイルと一致していた。

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton を強い CYP3A 阻害剤と併用したときに oveporexton の AUC_{inf} は 643%増加し、oveporexton を中程度の CYP3A 阻害剤と併用したときに oveporexton の AUC_{inf} は 187%増加した。また、PBPK モデル解析の結果、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton を弱い CYP3A 阻害剤と併用したときに oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 22%増加すると予測されたが、この oveporexton の曝露量の変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton を強い CYP3A 誘導剤と併用したときに oveporexton の AUC_{inf} は 81%減少した。また、PBPK モデル解析の結果、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton を中程度の CYP3A 誘導剤と併用したときに oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 73%減少すると予測された。さらに、PBPK モデル解析の結果、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton を弱い CYP3A 誘導剤と併用したときに oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 27%減少すると予測されたが、この oveporexton の曝露量の変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

これらの評価から得られた結果に基づく結論を以下に示す。

- 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。

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）及び PBPK モデル解析については、それぞれ 2.7.2.2.2.6 及び 2.7.2.3.6 に記載した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳婦における oveporexton の使用に関するデータはない。非臨床試験の結果から、oveporexton により妊娠初期に催奇形性又は胎児毒性が発現する可能性は低いと考えられた。ラットでは胎児体重の減少傾向及び胎児の骨化遅延傾向がみられたが、ウサギではみられなかった。これらの変化は、母動物の摂餌量減少を伴う体重減少及び／又は体重増加抑制による二次的変化と考えられた。ウサギでは、骨格変異及び／又は内臓変異の頻度増加がみられたが、これらの変化はウサギで一般的な変異であり、内臓検査及び骨格検査でこれらの変異に関連する他の異常はみられていないことから、毒性ではないと考えられた。

Oveporexton の臨床試験では、潜在的なリスクを排除するため、妊娠中又は授乳中の被験者は組入れから除外した。また、当該試験に参加した被験者は、非常に効果的な又は許容可能な避妊法を使用することとした。なお、すべての oveporexton 試験において、妊娠が認められた被験者は、試験を永続的に中止する規定を設けていた。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の中間データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、臨床試験で oveporexton の投与を受けた 2 例が試験参加期間中に妊娠した。

- 1 例の被験者が Day 43 に妊娠検査陽性となり、同日の来院時に試験を中止した。
- もう 1 例の被験者の妊娠は個人的な理由により選択的に中絶されており、この決定は試験参加とは無関係に行われた。TEAE は認められなかった。中絶に関連した出血による鉄欠乏は、3 回の鉄注入により良好に管理された。

Oveporexton の投与を受けた被験者の 4 名のパートナーが臨床試験期間中に妊娠したことが報告された。いずれのパートナーにも TEAE は認められなかった。

- 1 例の被験者のパートナーは、Day 10 に妊娠したと推定された。妊娠 12 週時点で胎児に形態学的異常は認められなかった。
- 上記以外の 1 例の被験者のパートナーの妊娠は合併症を併発することなく進行し、健康な女児を満期出産した。
- 上記以外の 1 例の被験者のパートナーの妊娠が、胎児の異常を伴わずに進行していたが、その後追跡不能となった。
- パートナーが妊娠した上記以外の 1 例の被験者は、治験依頼者が妊娠関連データを収集することに同意しなかった。

被験者から提供された追跡調査情報からは母体又は胎児の有害転帰は報告されておらず、安全性上の懸念が特定されることはなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日〔LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の中間データカットオフ日〕時点において、oveporexton の臨床試験全体で 10 例の過量投与又は誤用が報告されている。

6 例が意図せず規定量を超えて治験薬を服用した。

- 1 mg BID 群の 1 例が Day 8 に追加で 1 錠（1 日総投与量として 3 mg）服用した。
- 1 mg BID 群の 1 例が Day 43、47 及び 53 に追加で 1 錠（1 日総投与量として 3 mg）服用した。
- 2 mg BID 群の 1 例が Day 2～5 の午前 8 時に追加で 1 錠（1 日総投与量として 6 mg）服用した。
- 2 mg BID 群の 1 例が錠剤の移し替えを誤ったため、意図せず 1 回 2 錠を BID（1 日総投与量として 8 mg）、10 日間にわたって服用した。
- 2 mg BID 群の 1 例が直前の服用の有無を忘れてしまったため、追加で 1 錠（1 日総投与量として 6 mg）服用した。
- 2 mg BID 群の 1 例が 1 回誤って追加で 1 錠（1 日総投与量として 6 mg）服用した。

3 例が NT1 症状をコントロールすることを意図して規定量を超えて治験薬を服用した。

- 2 mg BID 群の 1 例が規定の 2 錠でなく 3 錠（1 日総投与量として 6 mg）の服用を複数回行った。
- 2 mg BID 群の 1 例が 1 度、朝の 2 mg の服用を追加で 3 回行った（1 日総投与量として 10 mg）。
- 1 mg BID 群の 1 例が症状コントロールのため、追加で 1 錠（1 日総投与量として 3 mg）の服用を計 3 回行った。

上記以外で、2 mg BID 群の 1 例については原因不明であり、治験薬の返却及び再交付時に、予定返却錠数（9 錠）に対して 7 錠しか返却されず、その理由について明確な説明がなかった。

上記のいずれの被験者にも過量投与に伴う TEAE は認められず、治験薬の投与継続が適切と治験担当医師により判断された。なお、上記被験者のうち、2 mg BID 群の 1 例が残存症状のコントロールのため oxybate を 8 日間併用したことで試験中止に至ったが、この中止は治験薬の過量投与に伴う TEAE によるものではなかった。

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

健康被験者を対象とした臨床試験（中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象とした HAP 試験を含む）並びに NT1 患者及び NT2 患者を対象とした臨床試験を含む、包括的な非臨床及び臨床開発プログラムにおいて、oveporexton の乱用可能性及び依存性のリスクについて検討した。その結果、以下の結論を裏づける知見が得られた：

- Oveporexton は、米国 CSA で規定された規制物質と構造的類似性がない新規の低分子化合物であり、乱用薬物の原材料、中間体、又はプロドラッグのいずれにも該当しない。また、oveporexton は、現在利用可能な NT1 治療薬とは異なる独自の作用機序を有する。
- Oveporexton は強力かつ選択性の高い OX2R 作動薬であり、乱用と関連がある分子標的に対する薬理作用は有していない。
- 非臨床試験の結果から、oveporexton はヒトにおいて弱い強化効果を示す可能性があるものの、身体依存性を誘発しないことが予測される。
- 臨床試験における乱用に関連する TEAE の解析では、健康被験者を対象に臨床予定用量を超える用量で評価した際に乱用のシグナルがわずかに認められたものの、NT1 患者及び NT2 患者を対象に臨床予定用量で評価した際には乱用のシグナルは認められなかった。Oveporexton の投与を受けた健康被験者並びに NT1 患者及び NT2 患者における乱用に関連する TEAE の発現割合は非常に低く、反復投与による上昇も認められなかったことから、NT1 患者及び NT2 患者において oveporexton の乱用又は依存性を誘発し得る向精神作用は示唆されなかった。
- 非臨床試験及び臨床試験では、oveporexton の投与中止による退薬症候は一貫してみられておらず、精神依存性又は身体依存性を誘発するリスクもほとんど示されなかった。
- 中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象とした HAP 試験（TAK-861-1009 試験）では、oveporexton の臨床予定用量における乱用可能性が低いことが示され、oveporexton の乱用に関連する中枢神経刺激薬様の作用は臨床予定用量を超える高用量でのみ認められた。臨床予定用量を超える用量（18 mg 及び 30 mg）で oveporexton を投与したときには、phentermine と同程度の乱用可能性が示されたが、phentermine 等のカテコールアミン作動性刺激薬が有する心血管リスクは示唆されなかった。

以下の項において、主要な結果の概略を記載した。

2.7.4.5.6.1 薬物乱用評価

（1）非臨床試験での薬物乱用に関連する評価（薬物依存性評価）

Oveporexton の薬物依存性について、in vitro での薬理学的プロファイリング、in silico での構造類似性評価及び動物試験により総合的に評価した。

Oveporexton のオフターゲット作用を評価する in vitro 試験には、オピオイド受容体、5-HT 及びドパミンのトランスポーター及び受容体、並びに NMDA、GABA、ニコチン性アセチルコリン及びカンナビノイド受容体等の乱用に関連する標的を含めた。その結果、oveporexton の OX2R に対する高い選択性が示され、評価したいずれの乱用に関連する標的に対しても有意なオフターゲット作用は認められなかった。加えて、in silico 解析においても、米国 CSA で規定された規制物質と oveporexton の構造的類似性は認められず、oveporexton はヒトにおいて乱用に関連する標的に対して影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

上記の結論は動物試験からも裏づけられており、oveporexton は弱い強化効果を有するものの向精神作用は示さないことが薬物依存性試験から示唆されている。コカインの静脈内自己投与を訓練させたラットを用いた静脈内自己投与試験において、oveporexton は検討した複数用量のうち 1 用量でのみ自己投与回数の増加を示したが、この反応はコカイン投与時と比較して統計学的に有意に低く、その際の血漿中曝露量は臨床予定用量で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ の数倍であった。さらに、ラットを用いた薬物弁別試験において、oveporexton がアンフェタミンと類似の弁別刺激効果を示す可能性は低いことが示され、また、oveporexton を臨床予定用量で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ の 20 倍超の曝露量となる用量において、oveporexton の薬物弁別刺激効果は認められなかった。これらの結果より、oveporexton の乱用可能性は低いことが示唆された。

（2）臨床試験でみられた薬物乱用に関連する有害事象

Oveporexton の乱用可能性は、FDA のガイダンスで推奨されている検索用語（ISS SAP の 9.1）に基づき特定した乱用に関連する TEAE について、その発現状況を第 1 相試験から第 3 相試験データを用いて評価し、また、HAP 試験（TAK-861-1009 試験）の結果からも評価した。

以下に主要な結果の概略を記載した。

<u>All Participants Pool</u>

- 乱用に関連する TEAE の発現割合は、oveporexton 群で 7.8%（60/770 例）、プラセボ群で 2.3%（5/221 例）であった。
- Oveporexton 群で高頻度にみられた乱用に関連する TEAE は、多幸気分〔1.6%（12 例）〕、不安〔1.2%（9 例）〕、過眠症〔0.9%（7 例）〕及び傾眠〔0.9%（7 例）〕であった（ISS, Table 2.2.10.1）。

<u>NT1 PC Pool</u>

- 乱用に関連する TEAE の発現割合は、oveporexton LD 群（0.5～2 mg/日）で 2.3%（2/88 例）、MD 群（4 mg/日）で 2.5%（4/160 例）といずれも低く、プラセボ群〔2.8%

（3/107 例）〕と大きな違いは認められなかった。一方、oveporexton HD 群（7～8 mg/日）における乱用に関連する TEAE の発現割合は 10.0%（6/60 例）であり、LD 群及び MD 群と比較して高かった。

- Oveporexton LD 群、MD 群及び HD 群における乱用に関連する個々の TEAE の発現例数はいずれも 1～2 例であり、当該 TEAE の発現に明確な用量依存性は認められなかった。
- NT1 PC Pool において、多幸気分はみられなかった。また、oveporexton overall 群において、乱用に関連する TEAE として傾眠（2 例）、過眠症（1 例）及び入眠時幻覚（1 例）が報告されているが、これらはいずれも原疾患の NT1 に関連する症状であった（ISS, Table 2.2.10.3）。

Pivotal Trials Pool

- 乱用に関連する TEAE の発現割合について、NT1 PC Pool と大きな違いは認められておらず、oveporexton 1 mg BID 群で 1.7%（1/60 例）、2 mg BID 群で 2.9%（4/136 例）といずれも低く、プラセボ群〔2.6%（2/76 例）〕と同程度であった。また、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群における乱用に関連する個々の TEAE の発現例数はいずれも 1 例であった（ISS, Table 2.2.10.5）。

NT1 LTE Pool〔LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）での oveporexton の投与期間を評価に含む〕

- 乱用に関連する TEAE の発現割合は 8.1%（29/356 例）であり、当該 TEAE の発現割合と投与期間との明確な関連性は認められなかった。
- 高頻度にみられた乱用に関連する TEAE は、不安〔2.0%（7 例）〕、過眠症〔1.7%（6 例）〕、うつ病〔0.8%（3 例）〕及び傾眠〔0.8%（3 例）〕であり、これらはいずれも原疾患の NT1 の症状又は併存疾患であった。乱用に関連するその他の TEAE の発現例数は、いずれも 1～2 例であった。なお、NT1 LTE Pool において、多幸気分はみられなかった。TEAE の発現は散発的であり、長期投与による悪化はみられておらず、ほとんどの事象は oveporexton の投与開始後 4 週以内〔3.1%（11 例）〕又は 12 週超 6 ヵ月以内〔3.7%（13 例）〕の期間に発現した（ISS, Table 2.2.10.4）。

HP Pool

- 健康被験者を対象とした試験において、乱用に関連する TEAE は散発的にみられたが、ほんどの単回投与試験では 1～2 例の発現又は発現がみられなかった。
- HP Pool における乱用に関連する TEAE の発現割合は、oveporexton LD 群（1～9 mg/日）で 0.8%（1/119 例）、MD 群（10～29 mg/日）で 14.6%（12/82 例）、HD 群（30～75 mg/日）では 19.4%（7/36 例）であり、用量依存的に上昇した。なお、プラセボ群において乱用に関連する TEAE の発現はなかった。
- HP Pool の oveporexton overall 群で高頻度にみられた乱用に関連する TEAE は、多幸気分〔4.4%（10/277 例）〕、激越〔1.3%（3/277 例）〕、異常感〔1.3%（3/277 例）〕、

傾眠〔0.9%（2/277 例）〕であった。乱用に関連するその他の TEAE の発現割合は、oveporexton overall 群でいずれも 1%以下であった（ISS, Table 2.2.10.2）。

- HP Pool の oveporexton 群において、多幸気分は 10 mg/日以上の MD 群及び HD 群でみられ、用量依存的であった。また、いずれの多幸気分も治験薬と関連ありと判断されたが、各事象とも軽度かつ非重篤であった。
  - 多幸気分を発現した 10 例中 6 例はマスバランス試験（TAK-861-1003 試験）の 1 施設で oveporexton 25 mg を懸濁液として非盲検下で単回投与を受けた被験者であり、投与後 1～43 分に当該事象を発現し、いずれの事象も発現から 2～5 時間以内に回復した（TAK-861-1003 CSR, Listing 16.2.7）。
  - 他の 2 例は、TAK-861-1001 試験のパート E で oveporexton 30 mg を錠剤として二重盲検下で QD 投与を受けた被験者であり、いずれも Day 1 に多幸気分を発現し、このうち、1 例の事象は同日中に回復し、もう 1 例の事象は Day 20 に回復した（TAK-861-1001 CSR, Listing 16.2.7）。
  - 残る 2 例は、TAK-861-1007 試験の Group 1 で oveporexton 10 mg を錠剤として非盲検下で単回投与を受けた被験者であり、このうち、1 例の多幸気分は投与後 10 分に発現後、1 時間以内に回復し、もう 1 例の事象は投与後 9 時間 36 分に発現後、8 時間以内に回復した（TAK-861-1007 CSR, Listing 16.2.7）。

HAP 試験（TAK-861-1009 試験）

以下に HAP 試験の結果の概略を記載した。

- Oveporexton 6 mg 群では、phentermine 75 mg 群と比較して VAS による主観的評価に基づく Drug Liking スコア（E_{max}、以下同様）は低く、強化効果は弱いことが示された。一方、oveporexton の臨床予定用量を超える用量が投与された 18 mg 群及び 30 mg 群では、Drug Liking スコアは phentermine 75 mg 群と同程度であった。なお、oveporexton のいずれの用量群もプラセボ群と比較して Drug Liking スコアは高く、また、oveporexton の乱用可能性は用量依存的に上昇することが示された。
- Oveporexton 群において、乱用に関連する TEAE は臨床予定用量を超える用量が投与された 18 mg 群及び 30 mg 群でみられ、6 mg 群での発現はなかった。また、oveporexton 18 mg 群及び 30 mg 群の乱用に関連する TEAE の発現割合は低く、それぞれ 2.0%（1/50 例）及び 4.2%（2/48 例）であった。なお、プラセボ群において、乱用に関連する TEAE はみられなかった。一方、phentermine 75 mg 群における乱用に関連する TEAE の発現割合は 10.2%（5/49 例）であり、oveporexton の各群と比較して高かった。
- 乱用に関連する TEAE の PT 別の内訳は、多幸気分（oveporexton 30 mg 群及び phentermine 75 mg 群の各 2 例）、びくびく感（oveporexton 18 mg 群の 1 例）、過剰警戒、不安及び易刺激性（いずれも phentermine 75 mg 群の各 1 例）であった。
- Oveporexton 18 mg 群（1 例）及び 30 mg 群（2 例）並びに phentermine 75 mg 群（5 例）でみられた乱用に関連する TEAE は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、各事象とも軽度かつ非重篤であり、中止に至った事象はみられなかった。また、これらの事象は概して投与後 15～60 分以内に発現し、多くの事象が 2～9 時間以内に回復した。

・Oveporexton は phentermine と比較して良好な心血管プロファイルを示し、oveporexton の各群における収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇が認められた被験者の割合はそれぞれ 6%～8%及び 2%以下であったのに対し、phentermine 群ではそれぞれ 45%及び 20%であった。
・HAP 試験で検討したすべての用量で oveporexton の安全性が確認され、忍容性も概ね良好であった。HAP 試験でみられた TEAE の重症度は軽度で管理可能な可逆的事象であり、また、重度又は重篤な TEAE の発現はなかった。

2.7.4.5.6.2 離脱症状及び反跳現象

（1）非臨床試験での身体依存性評価

ラットに oveporexton を 2、10 及び 50 mg/kg BID（4、20 及び 100 mg/kg/日）で 28 日間反復経口投与した後、7 日間投与を中止して oveporexton に関連した身体依存性を示す退薬症候の有無を検討する試験を GLP 適用下で実施した。

Oveporexton の投与中止後、いずれの用量でも明確な身体依存性を示す退薬症候は認められなかった。10 mg/kg BID（20 mg/kg/日）群では、投与中止後に身体依存を示唆する行動上の所見が認められたが、より高用量の 50 mg/kg BID（100 mg/kg/日）群では再現されず、過度にみられることもなかった。一方、陽性対照であるコデインの投与中止後には、身体依存性を示す様々な行動的、生理的及び身体的症状が発現した。以上の結果より、oveporexton は身体依存性を示す可能性は低いと考えられた。

（2）臨床試験での身体依存性及び退薬症候に関する有害事象

Oveporexton の臨床試験では、通常の有害事象の収集方法で治験薬の投与中止後の有害事象をモニタリングすることにより、oveporexton の投与中止後の影響を評価した。
Oveporexton の投与を完了又は中止した被験者に発現した治験薬の投与中止後の有害事象の情報は、oveporexton が身体依存性を示唆する退薬症候を誘発するか否かを評価するうえで参考となる。TAK-861-2003 試験の中間カットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において、反復投与試験（TAK-861-1001 試験パート B～G、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）に参加した 277 例の被験者が治験薬（oveporexton 又はプラセボ）の投与を中止又は完了している。

Oveporexton の投与中止後、身体依存性に関連する可能性がある投与中止後の有害事象の発現割合は低く、その事象の重症度は多くが軽度であり、転帰は回復であった。身体依存性に関連する可能性がある投与中止後の有害事象のうち、高頻度にみられた事象は頭痛であり、また、投与中止後に発現したその他の有害事象のほとんどは、健康被験者、NT1 患者及び NT2 患者のいずれかの集団で 1 例又は 2 例に発現したのみであった。これらの結果は、oveporexton が身体依存性を誘導する可能性がほとんどないことを示している（Abuse Potential Table, Listing 2.9.1.2）。

（3）反跳現象

反跳現象を評価するための比較対照試験は実施しておらず、oveporexton の投与中止による影響に関する体系的な評価は行っていない。NT1 患者において oveporexton の投与中止後

にみられた有害事象のうち、カタプレキシーの悪化が 4 例に、傾眠が 1 例に認められたが、このデータから oveporexton 投与に関連する反跳現象の有無又は程度について結論を導くことには限界がある（TAK-861 Abuse Related Tables, Listing 2.9.1.2）。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作に対する oveporexton の影響について、これらに特化した試験での評価は実施していない。しかしながら、臨床及び非臨床データから、oveporexton が自動車運転能力に悪影響を及ぼす可能性は低いことが示されている。

2.7.4.5.7.1 薬理／毒性

Oveporexton は高い選択性を有する強力な OX2R 作動薬であり（in vitro 試験での EC_{50}：0.0025 μmol/L）、OX2R に対し OX1R より約 3,000 倍高い選択性を示す。Oveporexton は、NT1 患者において OX2R を活性化することにより OX シグナル伝達の低下を回復させ、覚醒を促進する。この機序は非臨床及び臨床のエビデンスによって裏づけられており、マウスを用いた試験において oveporexton は用量依存的に覚醒時間を延長し、覚醒／睡眠の断片化の改善をもたらし、カタプレキシー様症状の発現を抑制した。カニクイザルを用いた試験では、oveporexton の睡眠期における覚醒作用が認められた。以上より、夜行性及び昼行性のいずれの動物種においても oveporexton の有効性が確認された（2.6.2.2.1.1、2.6.2.2.2 及び 2.6.2.2.3）。

副次的薬理試験から、臨床使用において oveporexton がオフターゲット作用による影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、安全性薬理試験でも、臨床使用において中枢神経系、心血管系又は呼吸系への oveporexton の有害作用のリスクは低いことが示された（2.6.2.4.1、2.6.2.4.3 及び 2.6.2.4.4）。

これらの結果より、oveporexton は中枢神経を抑制することなく覚醒及び注意力を高め、自動車運転に支障をきたす可能性は低いことが裏づけられた。

2.7.4.5.7.2 臨床／行動評価

（1）客観的認知機能検査

NT1 に伴う認知機能症状に対する oveporexton のベネフィットを検証するために第 3 相試験（TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験）で評価した注意力（PVT）、反応時間／精神運動機能（PVT）、処理速度（iDSST-s）、実行機能（ONB 及び iDSST-s）は、いずれも自動車運転及び機械操作に対して影響を及ぼす機能であることが示されている。第 3 相試験での評価の結果、いずれの試験でも oveporexton はこれらのすべての認知機能に対して改善をもたらし、一部の被験者では正常範囲内まで認知機能が改善した（2.7.3.3.1.2.3）。これらの結果から、oveporexton 投与は自動車運転及び機械操作に対して有害な影響を及ぼすのではなく、むしろ NT1 に伴う認知機能症状の改善により自動車運転又は機械操作能力も改善し得ることが示唆された。

（2）覚醒／眠気及びカタプレキシーの評価

NT1 患者を対象とした臨床試験では、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアの各ベースラインからの変化量、並びに 1 週間あたりのカタプレキシーエピソード数（1 週間あたりのカタプレキシー発現率）について、プラセボ群に対する oveporexton 群の優越性が検証された。MWT による睡眠潜時の短縮は自動車事故と関連しており、運転能力を予測するうえで合理的な指標であることが報告されている（Arand, 2006）。Oveporexton 投与は、MWT による平均睡眠潜時を改善し、運転中の眠気をサブスコアに含む ESS 合計スコアも改善した。また、oveporexton 投与は、眼瞼下垂、頭部下垂及び四肢脱力を含む全身又は部分的な筋力低下によって自動車運転を制限し得るカタプレキシーのエピソード数を低下させた（2.7.3.3.1.2.1 及び 2.7.3.3.1.2.2）。これらの結果から、oveporexton 投与は自動車運転に支障をきたすのではなく、むしろ自動車運転能力を改善し得ることが示唆された。

2.7.4.5.7.3 中枢神経系の有害事象

NT1 PC Pool の oveporexton overall 群において、自動車運転に影響を及ぼす可能性がある TEAE の発現例は極めて少なく、浮動性めまいが 1.9%（6 例）、傾眠、過眠症及び注意力障害はそれぞれ 1%未満（2 例以下）であった。なお、これらの事象のうち、過眠症及び浮動性めまいの発現割合はプラセボ群（それぞれ 2.8%及び 0.9%）と大きな違いはなかった（ISS, Table 2.2.2.3）。

NT1 LTE Pool においても、自動車運転に影響を及ぼす可能性がある TEAE の発現割合は極めて低く、試験全体での発現割合は、浮動性めまいが 2.8%（10 例）、過眠症が 1.7%（6 例）、傾眠、注意力障害、幻覚及び認知障害はそれぞれ 1%未満（3 例以下）であった（ISS, Table 2.2.2.4）。

浮動性めまいの大部分は軽度かつ一過性であった（ISS, Listing 2.9.1.1）。

視覚障害の発現割合は低く、霧視の発現例においてそれに関連する機能障害はみられなかった。また、意識変容を示す TEAE もみられなかった（ISS, Table 2.2.2.1）。

不眠症は oveporexton の投与例に最も高頻度にみられた TEAE の 1 つであったものの、多くの被験者は日中の活動への影響はないと報告しており、臨床的不眠症を示すものではなかった。

2.7.4.6 市販後データ

Oveporexton はいずれの地域でも市販されていないことから、本項は該当しない。

2.7.4.7 結論

16 歳以上の NT1 患者における oveporexton の安全性プロファイルは概して良好であり、安全性上の重大な懸念は認められなかった。臨床試験で報告された主な TEAE は、不眠症及び尿関連事象（主に頻尿及び尿意切迫）等の oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する事象であった。これらのほとんどは軽度又は中等度と判定された非重篤な事象であり、また、大部分は治験薬の投与中止に至ることなく自然回復しており、忍容性は良好であった。

Oveporexton の長期投与による重篤な心血管イベントの発現リスクは低い。Pivotal Trials Pool の oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Week 10 における自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、いずれも 2 mmHg 未満であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な心血管イベントはみられておらず、血圧上昇及び心拍数増加に関連する TEAE の発現割合は低く、その重症度は軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象もほとんどみられなかった。また、高血圧の病歴を有する被験者においても、臨床的に問題となる血圧又は心拍数の変化は認められなかった。

肝関連データの包括的解析結果では、薬物誘発性の肝毒性リスクは示されなかった。肝機能検査値上昇に関連する重篤な TEAE の発現はなく、いずれの被験者にも Hy's Law の定義に該当する肝機能検査値の異常はみられなかった。ほとんどの肝機能検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値上昇に関連する TEAE は一過性かつ無症候性であり、また、他要因が確認されており、NT1 PC Pool での発現割合は oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

Oveporexton の乱用リスクは低いと判断され、oveporexton の反復投与の中止後に身体依存性又は精神依存性を示唆する退薬症候は認められなかった。

Oveporexton の安全性データについて、人口統計学的特性の項目間で大きな違いは認められておらず、長期投与時に懸念すべき安全性上の新たなシグナルは示されなかった。

2.7.4.8 参考文献

Arand, D. L. 2006. The MSLT/MWT should be used for the assessment of workplace safety. *J Clin Sleep Med,* 2(2), 124-7.（添付なし）

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

Liao, C. H., Chung, S. D. and Kuo, H. C. 2011. Diagnostic value of International Prostate Symptom Score voiding-to-storage subscore ratio in male lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract*, 65(5), 552-8.（添付なし）

Liu, W., Zeng, X., Liu, Y., Liu, J., Li, C., Chen, L., et al. 2021. The immunological mechanisms and immune-based biomarkers of drug-induced liver injury. *Front Pharmacol,* 12, 723940.（添付なし）

Mignot, E., Bogan, R. K., Emsellem, H., Foldvary-Schaefer, N., Naylor, M., Neuwirth, R., et al. 2023. Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with idiopathic hypersomnia. *Sleep* [Online]. doi:10.1093/sleep/zsad049.

Pizzorno, J. E., Murray, M. T. and Joiner-Bey, H. 2016. Benign Prostatic Hyperplasia. *In:* Pizzorno, J. E., Murray, M. T. and Joiner-Bey, H. (eds.) *The Clinician's Handbook of Natural Medicine.* 3rd ed.: Churchill Livingstone, p. 137-46.（添付なし）

[redacted]（添付なし）

2.7.4.9 付録

2.7.4.9.1 AESI の定義

AESI（不眠症、尿関連事象、血圧上昇及び心拍数増加、並びに肝機能検査値上昇）は、oveporexton の非臨床データ、他の OX2R 作動薬、心血管系に対する OX2R 作動作用の影響を論じた文献情報、並びに非臨床モデルで検討した覚醒に対する oveporexton の影響を考慮したうえで設定した。これらの AESI は事前に治験実施計画書で規定しており、この定義を表 2.7.4.9-1 に示した。

表 2.7.4.9-1　AESI の定義

AESI	Search Criteria (MedDRA version 28.0)
Insomnia （不眠症）	HLT of disturbances in initiating and maintaining sleep 〔入眠および睡眠維持障害（HLT）〕
Urinary events （尿関連事象）	HLT of bladder and urethral symptoms and PT of nocturia 〔膀胱および尿道症状（HLT）及び夜間頻尿（PT）〕
Increased BP （血圧上昇）	SMQ of hypertension 〔高血圧（SMQ）〕
Increased HR （心拍数増加）	SMQ of tachyarrhythmias (including supraventricular and ventricular tachyarrhythmias) and PTs of HR increased, HR abnormal, palpitations, tachycardia, paroxysmal tachycardia 〔頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）（SMQ）、並びに心拍数増加（PT）、心拍数異常（PT）、動悸（PT）、頻脈（PT）及び発作性頻脈（PT）〕
Elevated LFTs （肝機能検査値上昇）	SMQ of drug related hepatic disorders 〔薬剤に関連する肝障害（SMQ）〕

2.7.4.9.2 Oveporexton の安全性の評価に用いた臨床試験の概要

Trial No. No. of Sites Country Trial Start- End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s])	Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
5.3.1.1 Bioavailability Study Reports						
TAK-861-1003 1 site US [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]	Open-label, single-dose	Mass balance of [^{14}C]OVE in urine and feces (Cum%Dose)	HP 6 (100%) men 2 (33%) B, 4 (67%) W 41.5 (29-55) years	[^{14}C]OVE 25 mg Oral	1 day	6/6
5.3.1.2 Comparative Bioavailability and Bioequivalence Study Reports						
TAK-861-1011 1 site US [redacted] 20[redacted] - [redacted] 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 34 (94%) men 3 (8%) B, 33 (92%) W 36.2 (24-55) years	OVE 2 mg single dose, fasted: T3 Tablet with [redacted] (Reference) (A) T3 Tablet with [redacted] (Test 1) (B) T3 Tablet with [redacted] (Test 2) (C) Oral	3 days (with a 5-day washout between treatments)	Seq A-B-C: 6/6 Seq B-C-A: 6/6 Seq C-A-B: 6/6 Seq A-C-B: 6/6 Seq B-A-C: 6/6 Seq C-B-A: 6/6

Trial No. No. of Sites Country Trial Start-End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s])	Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports						
TAK-861-1001 Parts A to F 02 Apr 2021 - [redacted] 20[redacted]						
Part A 1 site JP	Randomized, DB, PC, SRD	Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs)	HP OVE: 42 (100%) men 42 (100%) A 26.1 (20-45) years PBO: 14 (100%) men 14 (100%) A 25.6 (20-41) years	OVE single dose: 1 mg (A1) 3 mg (A2) 5 mg (A3) 10 mg (A4) 25 mg (A5) 50 mg (A6) 75 mg (A7) Matching PBO Oral	Fasted: 1 day Fed (A3): 2 days (with a 7-day ±2 days washout between each treatment day)	OVE: 42/42 (6/6 for each cohort) PBO: 14/14
Part B 1 site JP	Randomized, DB, PC, MRD and MD	Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs)	HP OVE: 30 (100%) men 30 (100%) A 27.7 (20-42) years PBO: 10 (100%) men 10 (100%) A 28.0 (20-44) years	OVE: 5 mg QD (B1) 20 mg QD (B2) 30 mg QD (B3) 10 mg BID approximately 6 hours apart (B4) 7 mg TID: 2nd and 3rd dose approximately 4 and 8 hours after the morning dose (B5) Matching PBO Oral	14 days	OVE: 30/29 (6/6 for cohorts B1, B2, B4, and B5; 6/5 for cohort B3) PBO: 10/10

Trial No. No. of Sites Country Trial Start-End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s])	Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
Part C 1 site JP	Randomized, DB, PC, MD	Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs)	Elderly HP OVE: 3 (50%) men 6 (100%) A 66.8 (65-72) years PBO: 1 (50%) man 2 (100%) A 65.0 (65-65) years	OVE 5 mg QD (C1) Matching PBO Oral	14 days	OVE: 6/6 PBO: 2/2
Part D 20 sites US, JP	Randomized, DB, PC, multicenter, MRD	Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs)	Participants with NT1 OVE: 5 (38.5%) men 5 (38.5%) A, 2 (15.4%) B, 6 (46.2%) W 33.8 (18-64) years PBO: 3 (60.0%) men 1 (20.0%) B, 4 (80.0%) W 35.2 (23-49) years	OVE: 0.5 mg QD (D2) 4 mg QD (D1) 4 mg BID approximately 3 hours apart (D3) Matching PBO Oral	28 days	OVE: 13/10 D2: 5/5 D1: 3/2 D3: 5/3 PBO: 5/5
Part E 1 site US	Randomized, DB, PC, SRD/MRD and MD	Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs)	HP OVE: 12 (92.3%) men 5 (38.5%) B, 5 (38.5%) W, 2 (15.4%) M, 1 (7.7%) not reported 39.3 (31-50) years PBO: 4 (100.0%) men 2 (50.0%) B, 2 (50.0%) W 37.5 (32-41) years	OVE: 5 mg QD (E1) 30 mg QD (E2) Matching PBO Oral	15 days (Day 1; 5-day washout then Days 6 to 19)	OVE: 13/11 E1: 6/5 E2: 7/6 PBO: 4/4

Trial No. No. of Sites Country Trial Start-End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s])	Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
Part F 1 site US	Randomized, DB, PC	Safety and tolerability of OVE (TEAEs; MAV for laboratory assessments, vital signs, and ECGs)	HP OVE: 8 (88.9%) men 2 (22.2%) A, 2 (22.2%) B, 3 (33.3%) W, 2 (22.2%) M 31.6 (20-53) years	OVE 5 mg QD Matching PBO Oral	10 days	OVE: 9/9 PBO: 0/0 (2 randomized but not treated)
Part G 4 sites CN [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 OVE: 4 (44.4%) men 9 (100.0%) A 32.0 (19-59) years PBO: 2 (50.0%) men 4 (100.0%) A 22.5 (19-26) years	OVE 4 mg BID approximately 3 hours apart Matching PBO Oral	28 days	OVE: 9/8 PBO: 4/3
5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports						
TAK-861-1004 2 sites US [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) HP (Cohort 3) 19 (57.6%) men 4 (12.1%) B, 28 (84.8%) W, 1 (3.0%) A 62.6 (43-73) years	OVE: 2 doses of 2 mg administered at least 3 hours apart Oral	1 day	Cohort 1: 10/10 Cohort 2: 10/10 Cohort 3: 13/13
TAK-861-1005 3 sites US [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) HP (Cohort 2) 16 (80%) men 9 (45%) B, 10 (50%) W, 1 (5%) A 60.9 (38-78) years	OVE: 2 doses of 2 mg administered at least 3 hours apart Oral	1 day	Cohort 1: 10/10 Cohort 2: 10/10

Trial No. No. of Sites Country Trial Start-End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s])	Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports						
TAK-861-1007 1 site - US [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 9 (75.0%) men 1 (8.3%) A, 2 (16.7%) B, 9 (75.0%) W 35.8 (25-54) years	OVE single dose: T1 IR 10 mg (A) T2 IR 10 mg (B) Oral	2 days (with a 5-day washout between each treatment day)	Seq A-B: 6/6 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 7 (58.3%) men 3 (25.0%) B, 9 (75.0%) W 43.0 (28-54) years	OVE T2 IR 10 mg single dose Fluconazole tablet QD: 400 mg on Day 6 200 mg on Days 7 to 13 Oral	2 days (Days 1 and 9)	12/12
Group 3	Open-label, fixed-sequence	DDI with phenytoin, a strong CYP3A inducer (C_{max}, AUC_{inf} or AUC_{inf_obs}, AUC_{last})	HP 7 (58.3%) men 1 (8.3%) B, 11 (91.7%) W 43.5 (25-56) years	OVE T2 IR 10 mg single dose Phenytoin capsule 100 mg TID on Days 6 to 23 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})	HP 2 (66.7%) men 3 (100.0%) W 42.7 (34-48) years	OVE T2 IR 1 mg single dose Itraconazole solution 200 mg QD on Days 6 to 22 Oral	2 days (Days 1 and 9)	3/3

Trial No. No. of Sites Country Trial Start-End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s]) Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
TAK-861-1010 1 site US [redacted]	Randomized, open-label, 2-way crossover	Food effect (C_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}) HP 12 (100%) men 1 (8%) B, 11 (92%) W 34.5 (21-46) years	OVE single dose: 2 mg, fasted, oral (A) 2 mg, fed, oral (B)	2 days (with a 5-day washout between treatments)	Seq A-B: 6/6 Seq B-A: 6/6
5.3.4.1 Healthy Participants PD and PK/PD Study Reports					
TAK-861-1002 1 site US [redacted]	Randomized, DB, PC, 3-period crossover	Safety and tolerability of OVE during an acute sleep phase delay paradigm in HPs (TEAEs) Effect of OVE on sleepiness as measured by the MWT (mean sleep latency on the MWT) HP 11 (100%) men 1 (9.1%) A, 4 (36.4%) B, 6 (54.5%) W 31.5 (23-40) years	OVE HD: 40 mg, 30 mg at 11 PM + 10 mg at 3 AM OVE LD: 15 mg, 10 mg at 11 PM + 5 mg at 3 AM PBO: 2 single doses Oral	2 days × 3 (with a 7-day washout between each treatment day)	Seq LD-PBO-HD: 4/4 Seq HD-LD-PBO: 4/3 Seq PBO-HD-LD: 3/3

Trial No. No. of Sites Country Trial Start- End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s])	Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication						
TAK-861- 2001 33 sites AU, JP, CH, GE, ES, FI, FR, IT, NL, NO, SE, US 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 OVE: 46 (51.1%) men 7 (7.8%) A, 4 (4.4%) B, 77 (85.6%) W, 2 (2.2%) M 33.1 (18-59) years PBO: 8 (36.4%) men, 14 (63.6%) women 1 (4.5%) A, 2 (9.1%) B, 19 (86.4%) W 37.5 (19-58) years	OVE: 0.5 mg BID approximately 3 hours apart 2 mg BID approximately 3 hours apart 2 mg + 5 mg approximately 3 hours apart 7 mg QD Matching PBO Oral	8 weeks + 4 weeks optional a	OVE: 0.5 mg BID: 23/22 2 mg BID: 21/21 2 mg + 5 mg: 23/22 7 mg QD: 23/23 PBO: 22/21
TAK-861- 3001 41 sites JP, CH, DE, ES, FR, UK, IT, NL, NO, CA, US 02 Jul 2024 - 03 Jun 2025	Randomized, DB, PC, multicenter, parallel group	Globally except in the EU/EEA: Effect of OVE on EDS as measured by the MWT (change from baseline to Week 12 in MWT) For the EU/EEA only: Effect of OVE on EDS as measured by the ESS (change from baseline to Week 12 in ESS total score)	Participants with NT1 OVE: 53 (41.7%) men 20 (15.7%) A, 3 (2.4%) B, 44 (34.6%) W, 49 (38.6%) unknown, 10 (7.9%) NR 31.5 (16-65) years PBO: 17 (41.5%) men 6 (14.6%) A, 4 (9.8%) B, 15 (36.6%) W, 1 (2.4%) M, 10 (24.4%) unknown, 5 (12.2%) NR 30.9 (16-61) years	OVE: 1 mg BID at least 3 hours apart 2 mg BID at least 3 hours apart Matching PBO Oral	12 weeks	OVE: 1 mg BID: 60/57 2 mg BID: 66/64 PBO: 41/36

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

Trial No. No. of Sites Country Trial Start-End Dates	Trial Design	Primary Objective(s) (Endpoint[s])	Population Sex and Race (n [%]) Mean Age (Min-Max)	Treatment, Dosage Regimen, Route of Administration	Treatment Duration	No. of Participants Dosed/Completed
5.3.5.4 Other Study Reports						
TAK-861-1009 1 site US [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 (E_{max} "at this moment")	Healthy adult nondependent recreational drug users with CNS stimulant experience 44 (88.0%) men 30 (60.0%) B, 13 (26.0%) W, 1 (2.0%) each for A, AI, B/AI, W/AI, W/B, W/NW, and unknown 35.0 (23-46) years	OVE single dose: 6 mg (A) 18 mg (B) 30 mg (C) Phentermine 75 mg single dose (D) Matching PBO (E) Oral	5 days (with at least 7-day washout between each treatment period)	Seq A-B-E-C-D: 5/5 Seq B-C-A-D-E: 5/5 Seq C-D-B-E-A: 5/5 Seq D-E-C-A-B: 5/5 Seq E-A-D-B-C: 5/4 Seq D-C-E-B-A: 5/4 Seq E-D-A-C-B: 5/5 Seq A-E-B-D-C: 5/4 Seq B-A-C-E-D: 5/5 Seq C-B-D-A-E: 5/5
TAK-861-2002 28 sites JP, ES, FR, IT, US 09 Jan 2023 - 25 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 NT2 OVE: 16 (34.0%) men 6 (12.8%) A, 6 (12.8%) B, 33 (70.2%) W, 2 (4.3%) not reported 35.8 (21-64) years PBO: 6 (25.0%) men 3 (12.5%) A, 7 (29.2%) B, 13 (54.2%) W, 1 missing 37.0 (21-69) years	OVE: 2 mg BID at least 3 hours apart 2 mg + 5 mg at least 3 hours apart Matching PBO Oral	8 weeks	OVE: 2 mg BID: 23/19 2 mg + 5 mg: 24/22 PBO: 24/21

Abbreviations: A, Asian; AI, American Indian or Alaska Native; AU, Australia; AUC, area under the plasma concentration-time curve; AUC_{inf}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{inf_obs}, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; 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; CH, Switzerland; C_{max}, maximum observed plasma concentration after dose administration; CN, China; CNS, central nervous system; CYP, cytochrome P450; [redacted]; DB, double-blind; DDI, drug-drug interaction; DS, drug substance; ECG, electrocardiogram; EDS, excessive daytime sleepiness; EEA, European Economic Area; ES, Spain; ESS, Epworth Sleepiness Scale; EU, European Union; FI, Finland; FR, France; GE, Germany; HD, high dose; HI, hepatic impairment; HP, healthy participants; IR, immediate-release; IT, Italy; JP, Japan; LD, low dose; LTE, long-term extension; M, Multiple; MAV, markedly abnormal value; MD, mutliple doses; MRD, multiple rising doses; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NL, Netherlands; NO, Norway; NT1, narcolepsy type 1; NT2, narcolepsy type 2; NW, Native Hawaiian or Other Pacific Islander; OVE, oveporexton; PBO, placebo; PC, placebo-controlled; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; [redacted]; QD, once daily; RI, renal impairment; SE, Sweden; SRD, single rising dose; TEAE, treatment-emergent adverse event; TID, three times daily; US, United States; VAS, visual analog scale; 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.

2.7.4.9.3 重篤な TEAE 一覧

TAK-861-1001 Part G

Subject ID/ Sex/Age (years)/Race	Treatment Group	System Organ Class/ Preferred Term/ AE Text	Start Date (Study Day) [a]/ Stop Date (Study Day) [a]	Pattern of AE	Duration (days)	Severity	Causality/ Relationship to Study Procedure	Action Taken/ Outcome
[redacted]-[redacted] Male/2[redacted]/ASIAN	Placebo (G)	傷害、中毒および処置合併症/ 筋損傷/ muscle injury	[redacted]20[redacted] (14)/ [redacted]20[redacted] (25)	Continuous	12	Moderate	Not Related/ Not Related	Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved

Source: CSR Addendum (Part G), Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.1.

AE = adverse event, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Study day is calculated relative to the date of first dose of investigational product.

MedDRA dictionary version 26.1 was used.

Adverse events are classified into system organ class and preferred term.

The study day is calculated as start date of event – date of first dose of investigational product + 1, for event dates on or after first dose of investigational product. Otherwise, study day is calculated as start date of event – first dose of investigational product.

TAK-861-2001

Subject ID/ Sex/Age (years)/ Race	Treatment Group	System Organ Class/ Preferred Term/ AE Text	Start Date Time (Study Day)/ Stop Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Causality/ Relationship to Study Procedure	Action Taken/Outcome
[redacted]-[redacted] Female/3[redacted]/White	TAK-861 2 mg followed by 5 mg	傷害、中毒および 処置合併症/ 足関節部骨折/ right ankle broken	[redacted]20[redacted] [redacted]:[redacted] [redacted] (13)/ Ongoing	-	Severe	NR/ NR	DRUG INTERRUPTED/ RECOVERING/RESOLVING

Source: CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.1.

NR=Not Related, R=Related

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, SAE = Serious Adverse Event

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study of drug.

MedDRA dictionary version 26.1 was used.

The study day is calculated as Start Date of Event – Date of First Dose of investigational product + 1 for dates on or after first dose, or Start Date of Event – First Dose of investigational product for others.

TAK-861-3001

Subject ID/ Sex/Age (years)/ Race	Treatment Group	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Study Day)/ Stop Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Causality/ Outcome	Action Taken
[redacted]-[redacted]/ Male/2[redacted]/ Not Reported	Oveporexton 1 mg BID	腎および尿路障害/ 尿管結石症/ URETEROLITHIASIS OF THE LEFT URETER WITH HOSPITALIZATION	20[redacted]-[redacted]-[redacted]T[redacted]:[redacted] (79)/20[redacted]-[redacted]-[redacted]T[redacted]:[redacted] (84)	6	Severe	Not Related/ Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
[redacted]-[redacted]/ Male/3[redacted]/White	Oveporexton 2 mg BID	一般・全身障害および投与部位の状態/ 胸痛/ NONSPECIFIC CHEST PAIN WITH MINIMAL TROPONIN MOBILISATION WITHOUT CORONARY LESIONS OR STRUCTURAL HEART DISEASE	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (68)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (68)	1	Moderate	Not Related/ Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

Source: CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.2.

BID = twice daily.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

MedDRA dictionary version 28.0 was used.

The study day is calculated as Start Date of Event – Date of First Dose of treatment + 1 for dates on or after first dose, or Start Date of Event – First Dose of treatment.

Duration is calculated based on complete dates.

TAK-861-2003

Unique Subject Identifier/ Subject ID/ Age/Sex/Race	Parent Treatment	Treatment Group	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Start Date (Study Day)/ Stop Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Causality/ Relationship to Study Procedure	Action Taken/Outcome
[redacted]/Female/Unknown	Parent Study Oveporexton	Oveporexton 1 mg BID	神経系障害/ 視神経炎/ Optic neuritis	20[redacted](144)/ Ongoing	-	Severe	Not Related/ Not Related	Dose Not Changed/ Not Recovered/Not Resolved
[redacted]/Female/Unknown	Parent Study Placebo	Oveporexton 1 mg BID	心臓障害/ 心筋梗塞/ Heart attack (myocardial infarction)	20[redacted] T[redacted](1)/ 20[redacted] T[redacted](8)	8	Severe	Not Related/ Not Related	Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved with Sequelae
[redacted]/Male/White	Parent Study Oveporexton	Oveporexton 2 mg BID	心臓障害/ 心停止/ CARDIAC ARREST	20[redacted] T[redacted](480)/ 20[redacted] T[redacted](480)	1	Severe	Not Related/ Not Related	Not Applicable/ Fatal
[redacted]/Female/Multiple	Parent Study Oveporexton	Oveporexton 2 mg BID	傷害、中毒および処置合併症/ 関節損傷/ Left knee injury	20[redacted](76)/ Ongoing	-	Moderate	Not Related/ Not Related	Dose Not Changed/ Not Recovered/Not Resolved
[redacted]/Male/White	Parent Study Oveporexton	Oveporexton 2 mg BID	傷害、中毒および処置合併症/ 腱断裂/ Ruptured achilles tendon	20[redacted](62)/ 20[redacted](81)	20	Severe	Not Related/ Not Related	Dose Not Changed/ Recovered/Resolved

Source: CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.2.

BID = twice daily.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term.

MedDRA dictionary version 28.0 was used.

The study day is calculated as Start Date of Event – Date of First Dose of treatment + 1 for dates on or after first dose, or Start Date of Event – First Dose of treatment.

Duration is calculated based on complete dates.

2.7.4.10 Oveporexton の最新の安全性情報（中間データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

本項では、現在進行中の LTE 試験（TAK-861-2003 試験）及び NT1 LTE Pool の併合解析から得られた oveporexton の最新の安全性情報（中間データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を示す。

2.7.4.10.1 医薬品への曝露

2.7.4.10.1.1 全般的な曝露状況（NT1 LTE Pool）

NT1 LTE Pool での評価では、LTE 試験及び先行試験（TAK-861-1001 試験のパート G は除く）における oveporexton の投与期間を対象とした。

（1）曝露状況

NT1 LTE Pool における oveporexton の投与例数は 356 例であり、先行試験を含めて最長約 33 ヵ月（1027 日）にわたり oveporexton の投与を受けた。このうち、333 例は oveporexton の推奨用量又はそれを超える用量で 6 ヵ月以上の投与を受け、また、141 例は 12 ヵ月以上、76 例は 18 ヵ月以上、65 例は 24 ヵ月以上の投与を受けた（表 2.7.4.10-1）。

2.7.4.1.3.1（3）に記載したとおり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の中間データカットオフ（以下、前回のデータカットオフ）時点では、NT1 LTE Pool における oveporexton の投与例数は 356 例であり、先行試験を含めて最長約 30 ヵ月（934 日）にわたり oveporexton の投与を受けていた。

表 2.7.4.10-1　NT1 LTE Pool - 曝露状況（安全性解析対象集団）

	OVE ≥2 mg Total Daily Dose (N=355)	OVE ≥4 mg Total Daily Dose (N=317)	OVE Overall (N=356)
Duration of Exposure (n [%])			
1-7 days	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
>7-14 days	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
>14-28 days	0	3 (0.9)	0
>28 days-3 months	4 (1.1)	8 (2.5)	3 (0.8)
>3 and <6 months	15 (4.2)	40 (12.6)	16 (4.5)
≥6 months	333 (93.8)	262 (82.6)	335 (94.1)
≥12 months	141 (39.7)	108 (34.1)	147 (41.3)
≥18 months	76 (21.4)	75 (23.7)	86 (24.2)
≥24 months	65 (18.3)	64 (20.2)	80 (22.5)
Duration of Exposure (Days)			
n	355	317	356
Mean (SD)	418.1 (230.97)	398.2 (259.95)	435.4 (246.55)
Median	341.0	314.0	343.5
Min, Max	1, 1027	6, 1027	1, 1027

Source: ISS Safety Update Table 2.7.4.

Oveporexton ≥2 mg only includes time exposed to a total daily dose of 2 mg or higher.

Oveporexton ≥4 mg only includes time exposed to a total daily dose of 4 mg or higher.

Overall oveporexton includes time exposed to any dose of oveporexton.

（2）被験者の内訳

356 例が LTE 試験（TAK-861-2003 試験）に移行した。このうち、309 例（86.8%）が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の中間データカットオフ（以下、最新のデータカットオフ）時点で oveporexton の投与を継続中であり、47 例（13.2%）が oveporexton の投与を中止した。

前回のデータカットオフ時点以降、7 例が以下の理由により oveporexton の投与を中止した（ISS Safety Update, Table 2.1.1.4 及び TAK-861-2003 Safety Update, Listing 16.2.7.3）。

- 有害事象：1 例（2.7.4.10.2.4 参照）
- 妊娠：1 例（2.7.4.10.5.4 参照）
- 被験者による中止：3 例
- その他：2 例〔他国への転居（1 例）、被験者の判断（1 例）〕

2.7.4.10.1.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（NT1 LTE Pool）

NT1 LTE Pool における人口統計学的特性及びその他の特性（ISS Safety Update, Table 2.1.2.4）について、前回のデータカットオフ時点の報告内容（2.7.4.1.4.3）から変更はない。

2.7.4.10.2 有害事象（NT1 LTE Pool）

2.7.4.10.2.1 有害事象の概略

NT1 患者における oveporexton の安全性及び忍容性は良好であると考えられた。NT1 LTE Pool でみられた TEAE 全体の発現割合、重症度及び発現傾向は、前回のデータカットオフ時点の報告内容と大きな違いはなかった。高頻度にみられた TEAE は、引き続き不眠症及び尿関連事象等の oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する事象であった。また、oveporexton の長期投与による新たな安全性上のシグナルは認められなかった。

- 前回のデータカットオフ時点以降、重篤な TEAE が 2 例にみられたが、いずれも oveporexton と関連なしと判断され、死亡例の報告はなかった（2.7.4.10.2.3）。
- 前回のデータカットオフ時点以降、oveporexton の投与中止に至った TEAE が 1 例にみられたが、oveporexton と関連なしと判断された（2.7.4.10.2.4）。
- NT1 LTE Pool における TEAE の発現割合及び重症度（表 2.7.4.10-2）は、前回のデータカットオフ時点の報告内容（2.7.4.2.1.3）と大きな違いはなかった。
- 高頻度にみられた TEAE は、引き続き頻尿、不眠症及び尿意切迫であった（2.7.4.10.2.5）。
- 前回のデータカットオフ時点の報告内容と同様に、TEAE のほとんどは投与開始後 4 週以内に発現し、oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する事象であった。TEAE の発現割合は、治験薬の投与期間が長くなるにつれて低下したことから、TEAE のほとんどは投与開始早期に発現し、その後、経時的に減少することが示された。
- TEAE 全体の EAIR は 599.13/100 PY（ISS Safety Update, Table 2.2.11.4）であり、前回のデータカットオフ時点（673.65/100 PY、2.7.4.2.5.3）からわずかに低下した。
- 重要な点として、重篤な心血管障害、自己免疫障害、精神障害、又はがん原性作用等の長期投与に関連する有害事象について、懸念すべき新たなシグナルは認められなかった。

表 2.7.4.10-2　NT1 LTE Pool - TEAE の発現割合の概略（投与期間別）（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=335) n (%)	>1 to ≤2 years (N=147) n (%)	>2 years (N=80) n (%)	Overall (N=356) n (%)
Any TEAE	272 (76.4)	100 (28.2)	83 (23.6)	170 (48.3)	139 (41.5)	62 (42.2)	28 (35.0)	325 (91.3)
Not Related to Trial Intervention	19 (5.3)	71 (20.1)	62 (17.6)	112 (31.8)	113 (33.7)	52 (35.4)	27 (33.8)	43 (12.1)
Related to Trial Intervention	253 (71.1)	29 (8.2)	21 (6.0)	58 (16.5)	26 (7.8)	10 (6.8)	1 (1.3)	282 (79.2)
Mild	165 (46.3)	75 (21.2)	58 (16.5)	113 (32.1)	94 (28.1)	38 (25.9)	24 (30.0)	158 (44.4)
Moderate	92 (25.8)	23 (6.5)	23 (6.5)	53 (15.1)	39 (11.6)	21 (14.3)	3 (3.8)	136 (38.2)
Severe	15 (4.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (1.8)	3 (2.0)	1 (1.3)	31 (8.7)
Related to Trial Intervention	13 (3.7)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	17 (4.8) [a]
SAE	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.7)	0	10 (2.8)
Related to Trial Intervention	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Trial Intervention Discontinuation	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	9 (2.6)	0	3 (2.0)	0	18 (5.1) [b]
Related to Trial Intervention	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.1)	0	0	0	8 (2.2)
Leading to Death	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

Source: ISS Safety Update Table 2.2.1.4.

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

a. The Overall total decreased by 1 from the original SCS. The original total included 1 severe TEAE that was subsequently downgraded to moderate.

b. The Overall total is unchanged from the original SCS. The original total inadvertently included 1 participant who had withdrawn voluntarily.

2.7.4.10.2.2 死亡

前回のデータカットオフ時点以降、oveporexton の臨床開発プログラム全体において新たな死亡例は報告されていない。

Oveporexton の臨床プログラム全体において、死亡例は LTE 試験（TAK-861-2003 試験）で 1 例のみ認められている（2.7.4.2.2）。Oveporexton 2 mg BID の用法及び用量で投与を受けていた 5[redacted] 歳の男性被験者が心停止により死亡し、本事象は死亡に至った TEAE として報告されたが、oveporexton と関連なしと判断された。本死亡例の詳細な叙述は TAK-861-2003 CSR Section 15.3.3.1 に示した。

2.7.4.10.2.3 重篤な有害事象

NT1 LTE Pool において、重篤な TEAE は全投与期間を通じて計 10 例（2.8%）にみられ、その発現割合は依然低かった（表 2.7.4.10-2、TAK-861-2003 Safety Update, Listing 16.2.7.2）。これらの重篤な TEAE は、いずれも oveporexton と関連なしと判断された。重篤な TEAE に関するこれらのプロファイルは、前回のデータカットオフ時点の報告内容〔8 例（2.2%）に発現、2.7.4.2.3〕と大きな違いはなかった。

前回のデータカットオフ時点以降に 2 例にみられた重篤な TEAE について、以下に概要を記載する。

- Oveporexton 1 mg を BID 投与していた 1 例において、重篤な TEAE として急性骨髄性白血病がみられた。重症度は重度、oveporexton と関連なしと判断され、oveporexton の投与は中断された。本事象は Day 164 に発現し、最新のデータカットオフ時点で継続していた。なお、被験者により試験参加が中止された。
- Oveporexton 2 mg を BID 投与していた 1 例において、重篤な TEAE として多発骨折がみられた。重症度は重度、oveporexton と関連なしと判断された。本事象は、被験者が勤務先から自宅へ帰宅中に電動自転車から不慮に転倒した後に発現し、中枢神経系関連事象又はナルコレプシーの症状との関連を示す所見は認められなかった。本事象発現後も、oveporexton の投与は用法及び用量を変更することなく継続された。本事象は Day 193 に発現し、最新のデータカットオフ時点で継続していた。

その他、oveporexton 1 mg を BID 投与していた 1 例において、重篤な TEAE として視神経炎が Day 167 に発現した。この事象は、前回のデータカットオフ時点で既に報告されており（2.7.4.2.3、詳細な叙述は TAK-861-2003 CSR, Section 15.3.3.1 を参照のこと）、本発現例は前回のデータカットオフ時点以降に多発性硬化症の確定診断を受け、視神経炎の発現はこの基礎疾患による二次的症状と考えられた。

新たに発現した重篤な有害事象の詳細な叙述は Safety Update Narratives に示した。

2.7.4.10.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

NT1 LTE Pool において、治験薬の投与中止に至った TEAE は全投与期間を通じて計 18 例（5.1%）にみられた（表 2.7.4.10-2）。

前回のデータカットオフ時点以降、oveporexton 2 mg を BID 投与していた 1 例において、重度の TEAE であるカタプレキシーにより治験薬の投与中止に至った。本事象は Day 117 に

発現し、その後回復に至り、oveporexton と関連なしと判断された。本事象の詳細な叙述は Safety Update Narratives に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数（18 例）について、前回のデータカットオフ時点から変更はない（2.7.4.2.4.3）。これは、前回のデータカットオフ時点では自発的に試験参加を中止した 1 例が誤って含まれていたことに起因する。なお、この誤りについて、前回のデータカットオフ時点以降に当該被験者の EDC データが修正されており、ISS Safety Update の Table 2.2.1.4 には正確な例数が記載されている。

2.7.4.10.2.5 比較的よくみられる有害事象

NT1 LTE Pool で高頻度（5%超）にみられた TEAE は、oveporexton の既知の安全性プロファイルと引き続き一貫しており、主な TEAE は頻尿〔181 例（50.8%）〕、不眠症〔179 例（50.3%）〕及び尿意切迫〔94 例（26.4%）〕であった。これらの事象は、投与開始後 4 週以内に最も多く認められ、発現割合は概ね経時的に低下した（表 2.7.4.10-3）。この傾向は、前回のデータカットオフ時点の報告内容（2.7.4.2.5.3）と同様であった。

上咽頭炎、頭痛及びインフルエンザの発現割合もそれぞれ 14.3%、13.8%及び 12.1%と、前回のデータカットオフ時点の報告内容と同様に高頻度でみられたが（表 2.7.4.10-3）、いずれも試験期間を通じて低頻度又は中頻度で推移し、その発現割合は実臨床で認められる自然発生率（who.org, InformedHealth.org）と同程度であり、また、上咽頭炎及びインフルエンザの全事象並びに頭痛の多くが oveporexton と関連なしと判断された（ISS Safety Update, Table 2.2.6.4）。

前回のデータカットオフ時点において、背部痛〔17 例（4.8%）〕、血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔15 例（4.2%）〕及びカタプレキシー〔17 例（4.8%）〕の発現割合は、高頻度にみられた TEAE の基準（5%超）を満たしていなかった（ISS, Table 2.2.2.4）。しかし、前回のデータカットオフ時点以降、背部痛が 2 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 例及びカタプレキシーが 1 例にそれぞれ新たにみられたことから、これらの事象の発現割合は 5%超に上昇した。なお、当該事象はいずれも非重篤であり、その多くは oveporexton と関連なしと判断された。

- 背部痛はいずれも軽度又は中等度の事象であり、すべて oveporexton と関連なしと判断された。背部痛の発現時期は投与早期から Day 756 までの広範囲にわたり、最新のデータカットオフ時点で大部分の事象が回復していた。また、症状継続中の事象についても、経時的な悪化を示す所見は認められない。
- カタプレキシーの多く（18 例中 13 例）は軽度又は中等度の事象であり、約半数（18 例中 10 例）が oveporexton と関連ありと判断された。前回のデータカットオフ時点以降に 1 例にみられたカタプレキシーは重度の事象であり、治験薬の投与中止に至ったが、oveporexton と関連なしと判断された（2.7.4.10.2.4、詳細な叙述は Safety Update Narratives を参照のこと）。結論として、oveporexton の継続投与に伴ってカタプレキシーの発現頻度の増加、重症度の悪化、又は発現期間の延長を示す傾向は認められなかった。また、これらの傾向は NT1 の自然経過と整合しており、NT1 LTE Pool においてカタプレキシーに関する安全性上の新たな懸念又は経時的に悪化を示す所見は特定されなかった。

・血中クレアチンホスホキナーゼ増加の大部分（18 例中 17 例）は軽度又は中等度の事象であり、ほとんど（18 例中 16 例）が oveporexton と関連なしと判断され、発現例の多くは他要因を有していた。1 例に重度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がみられたが、oveporexton と関連なしと判断された（詳細な叙述は Safety Update Narratives を参照のこと）。結論として、oveporexton の継続投与に伴って血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現頻度の増加、重症度の悪化、又は発現期間の延長を示す傾向は認められなかった。

TEAE 全体の EAIR は 599.13/100 PY（ISS Safety Update, Table 2.2.11.4）であり、前回のデータカットオフ時点における EAIR（673.65/100 PY、2.7.4.2.5.3）からわずかに低下し、oveporexton の継続投与に伴って TEAE の発現割合が低下する傾向にあることが確認された。EAIR が高かった TEAE は不眠症（84.03/100 PY）、頻尿（78.03/100 PY）及び尿意切迫（31.05/100 PY）であり、いずれも EAIR は前回のデータカットオフ時点における EAIR（それぞれ 103.20/100 PY、87.00/100 PY 及び 37.77/100 PY、2.7.4.2.5.3）からわずかに低下した。

表 2.7.4.10-3　NT1 LTE Pool – Oveporexton Overall 群で高頻度（5%超）にみられた TEAE（投与期間別）（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=335) n (%)	>1 to ≤2 years (N=147) n (%)	>2 years (N=80) n (%)	Overall (N=356) n (%)
Any most frequent TEAE	255 (71.6)	56 (15.8)	43 (12.2)	98 (27.8)	86 (25.7)	39 (26.5)	15 (18.8)	302 (84.8)
頻尿	156 (43.8)	13 (3.7)	3 (0.9)	22 (6.3)	2 (0.6)	2 (1.4)	1 (1.3)	181 (50.8)
不眠症	170 (47.8)	6 (1.7)	5 (1.4)	13 (3.7)	7 (2.1)	0	0	179 (50.3)
尿意切迫	78 (21.9)	8 (2.3)	2 (0.6)	7 (2.0)	3 (0.9)	3 (2.0)	0	94 (26.4)
上咽頭炎	9 (2.5)	11 (3.1)	10 (2.8)	16 (4.5)	20 (6.0)	10 (6.8)	4 (5.0)	51 (14.3)
頭痛	19 (5.3)	3 (0.8)	6 (1.7)	14 (4.0)	13 (3.9)	8 (5.4)	2 (2.5)	49 (13.8)
インフルエンザ	2 (0.6)	5 (1.4)	5 (1.4)	12 (3.4)	15 (4.5)	6 (4.1)	5 (6.3)	43 (12.1)
流涎過多	33 (9.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	35 (9.8)
上気道感染	2 (0.6)	6 (1.7)	6 (1.7)	6 (1.7)	19 (5.7)	8 (5.4)	3 (3.8)	33 (9.3)
体重増加	1 (0.3)	7 (2.0)	5 (1.4)	5 (1.4)	3 (0.9)	3 (2.0)	1 (1.3)	25 (7.0)
背部痛	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	6 (1.7)	5 (1.5)	4 (2.7)	1 (1.3)	19 (5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (2.0)	4 (1.2)	4 (2.7)	0	18 (5.1)
カタプレキシー	7 (2.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	7 (2.0)	3 (0.9)	1 (0.7)	0	18 (5.1)
中期不眠症	8 (2.2)	1 (0.3)	0	8 (2.3)	3 (0.9)	0	1 (1.3)	18 (5.1)

Source: ISS Safety Update Table 2.2.4.4.

MedDRA Ver.28.0

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

The most frequent TEAEs are defined as those PTs occurring in >5% of participants with any exposure to oveporexton.

2.7.4.10.2.6 特に注目すべき有害事象

AESI の全体的な発現傾向は、前回のデータカットオフ時点の報告内容（2.7.4.2.6）と大きな違いはなかった。AESI のほとんどは投与開始早期に発現しており（ISS Safety Update, Table 2.2.9.4）、また、oveporexton の長期投与による新たな傾向は示されなかった。不眠症及び尿関連事象はいずれも非重篤であり、忍容性は良好であった。持続的な血圧上昇又は心拍数増加は認められず、oveporexton に起因する臨床的に問題となる肝機能検査値上昇も示されなかった。Oveporexton と関連ありと判断された心血管系又は肝臓に関連する重篤な TEAE はみられなかった。

- NT1 LTE Pool における AESI の投与期間別の発現割合について、前回のデータカットオフ時点の報告内容と大きな違いはなく、不眠症及び尿関連事象（主に頻尿及び尿意切迫）等の oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する AESI が引き続き高頻度でみられた。
- 血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は依然低く、軽度の事象が多かった。2 年間以上の長期投与試験を通じて、治験薬と関連ありと判断された重篤な心血管イベントはみられなかった。
- Oveporexton の臨床プログラムにおいて、肝障害に関連する重篤な TEAE 及び Hy's Law の該当例はみられなかった。すべての肝機能検査値データ及び肝機能検査値上昇（AESI）を評価した結果、薬物性肝毒性のリスクは認められなかった。肝機能検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値上昇（AESI）のほとんどは一過性かつ無症候性であり、他要因の報告があった。

AESI（不眠症、尿関連事象、血圧上昇及び心拍数増加、並びに肝機能検査値上昇）の定義は前回のデータカットオフ時点から変更はなく、2.7.4.9.1 に示したとおりである。

（1）不眠症

NT1 LTE Pool における不眠症の発現割合〔56.2%（200 例）、表 2.7.4.10-4〕について、前回のデータカットオフ時点の報告内容〔55.9%（199 例）、2.7.4.2.6.1（3）〕と大きな違いはなかった。また、前回のデータカットオフ時点の報告内容と同様に、不眠症の多くは投与開始後 4 週以内にみられ、そのほとんどは先行試験での発現であり、その後、不眠症の発現割合は顕著に低下した。

前回のデータカットオフ時点以降に新たに報告された不眠症（中期不眠症及び初期不眠症）は、いずれも軽度又は中等度の事象であった。不眠症の発現日、持続期間及び重症度について、前回のデータカットオフ時点の報告内容と大きな違いはなかった（TAK-861-2003 Safety Update, Table 15.3.1.14.1 及び ISS Safety Update, Table 2.2.7.4）。前回のデータカットオフ時点以降、治験薬の投与中止に至った不眠症はみられなかった。

表 2.7.4.10-4 NT1 LTE Pool - 不眠症（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=335) n (%)	>1 to ≤2 years (N=147) n (%)	>2 years (N=80) n (%)	Overall (N=356) n (%)
不眠症	186 (52.2)	7 (2.0)	5 (1.4)	24 (6.8)	10 (3.0)	1 (0.7)	1 (1.3)	200 (56.2)
不眠症	170 (47.8)	6 (1.7)	5 (1.4)	13 (3.7)	7 (2.1)	0	0	179 (50.3)
中期不眠症	8 (2.2)	1 (0.3)	0	8 (2.3)	3 (0.9)	0	1 (1.3)	18 (5.1)
初期不眠症	10 (2.8)	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	15 (4.2)

Source: ISS Safety Update Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

（2）尿関連事象

NT1 LTE Pool における尿関連事象の発現割合〔64.0%（228 例）、表 2.7.4.10-5〕について、前回のデータカットオフ時点の報告内容〔63.2%（225 例）、2.7.4.2.6.2（3）〕と大きな違いはなかった。また、前回のデータカットオフ時点の報告内容と同様に、尿関連事象の多くは投与開始後 4 週以内にみられ、そのほとんどは先行試験での発現であり、その後、尿関連事象の発現割合は顕著に低下した。

前回のデータカットオフ時点以降に新たに報告された尿関連事象（頻尿、尿意切迫、夜間頻尿及び遺尿）は、いずれも軽度又は中等度の事象であった。新たな排尿躊躇又は尿閉の発現はなかった。尿関連事象の発現日、持続期間及び重症度について、前回のデータカットオフ時点の報告内容と大きな違いはなかった（TAK-861-2003 Safety Update, Table 15.3.1.14.1 及び ISS Safety Update, Table 2.2.7.4）。前回のデータカットオフ時点以降、治験薬の投与中止に至った尿関連事象はみられなかった。

表 2.7.4.10-5 NT1 LTE Pool - 尿関連事象（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=335) n (%)	>1 to ≤2 years (N=147) n (%)	>2 years (N=80) n (%)	Overall (N=356) n (%)
尿関連事象	199 (55.9)	19 (5.4)	5 (1.4)	34 (9.7)	8 (2.4)	5 (3.4)	1 (1.3)	228 (64.0)
頻尿	156 (43.8)	13 (3.7)	3 (0.9)	22 (6.3)	2 (0.6)	2 (1.4)	1 (1.3)	181 (50.8)
尿意切迫	78 (21.9)	8 (2.3)	2 (0.6)	7 (2.0)	3 (0.9)	3 (2.0)	0	94 (26.4)
遺尿	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	7 (2.0)
排尿困難	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	5 (1.4)
膀胱不快感	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)
夜間頻尿	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)
尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)
排尿躊躇	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
尿流量減少	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)

Source: ISS Safety Update Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

1）TAK-861-2003 試験における mIPSS の結果

mIPSS の結果は、前回のデータカットオフ時点から大きな違いはなかった（2.7.4.2.6.2（3）1））。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の oveporexton overall 群における蓄尿サブスコアは排尿サブスコアに比べて高く、排尿サブスコアは試験期間全体を通じて依然低かった。また、oveporexton overall 群における排尿サブスコアと蓄尿サブスコアの比〔V/S 比（排尿サブスコア／蓄尿サブスコア）〕の平均値は、試験期間全体を通じて一貫して 1 未満であった。この結果は、oveporexton 投与による尿関連事象は排尿障害でなく主に尿貯留が難しかったこと（尿意切迫及び頻尿）によるものであることを示しており、尿閉が認められていないことを裏づける結果であった（TAK-861-2003 Safety Update, Table 15.3.1.16.1, Figure 15.2.18 及び Figure 15.2.19）。

（3）血圧上昇及び心拍数増加

NT1 LTE Pool における血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は依然低く〔3.7%（13 例）、表 2.7.4.10-6〕、前回のデータカットオフ時点の報告内容〔2.8%（10 例）、2.7.4.2.6.3（3）〕と大きな違いはなく、試験期間を通じて特段の傾向は認められなかった。

前回のデータカットオフ時点以降に新たに報告された血圧上昇及び心拍数増加の PT 別の内訳は、動悸（1 例）、高血圧（1 例）及びメタボリックシンドローム（1 例）であった。これらはいずれも軽度の事象であり、治験薬と関連なしと判断され、用量変更することなく投与は継続された。上記事象のうち、動悸は最新のデータカットオフ時点で回復していたが、他の事象は継続していた（TAK-861-2003 Safety Update, Listing 16.2.7.1）。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の oveporexton overall 群における収縮期血圧及び拡張期血圧の時間を一致させたベースラインからの変化量について、Month 6 における平均値は 5 mmHg 未満であった。また、心拍数の当該変化量の平均値はいずれの評価時点でも意味のある変化は認められなかった（TAK-861-2003 Safety Update, Table 15.3.5.1.1）。

表 2.7.4.10-6　NT1 LTE Pool - 血圧上昇及び心拍数増加（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=335) n (%)	>1 to ≤2 years (N=147) n (%)	>2 years (N=80) n (%)	Overall (N=356) n (%)
血圧上昇及び心拍数増加	7 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	13 (3.7)
動悸	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	5 (1.4)
血圧上昇	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.8)
心拍数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.6)
高血圧	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)
拡張期血圧上昇	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
メタボリックシンドローム	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)

Source: ISS Safety Update Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

顕著な異常値

NT1 LTE Pool における収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の顕著な異常値の発現割合は62.9%、43.3%及び 65.2%であり（ISS Safety Update, Table 2.4.2.4）、前回のデータカットオフ時点における発現割合（59.0%、40.7%及び 63.2%、2.7.4.2.6.3（3））と同程度であった。

前回のデータカットオフ時点以降、LTE 試験において新たに報告されたバイタルサインの顕著な異常値は、160 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇が 1 例に、100 mmHg 以上の拡張期血圧の上昇が 1 例にそれぞれ認められた。これらの顕著な異常値は、いずれも単発的に認められ、その後、正常範囲内に回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。また、TEAE として報告されなかった。

（4）肝機能検査値上昇

NT1 LTE Pool における肝機能検査値上昇の発現割合は依然低く〔6.2%（22 例）、表 2.7.4.10-7〕、前回のデータカットオフ時点の報告内容〔4.5%（16 例）、2.7.4.2.6.4（3）〕と大きな違いはなく、試験期間を通じて特段の傾向は認められなかった。

前回のデータカットオフ時点以降に新たに報告された肝機能検査値上昇の PT 別の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例）、肝酵素上昇（1 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）であった。これらはいずれも軽度又は中等度と判定された非重篤な事象であり、多くは治験薬と関連なしと判断され治験薬投与期間中に回復した（ISS Safety Update, Table 2.2.5.4, 2.2.6.4 及び 2.2.7.4）。上記事象のプロファイルは、前回のデータカットオフ時点の報告内容と一貫しており、また、治験薬の投与中止に至った事象もみられなかった。

表 2.7.4.10-7　NT1 LTE Pool - 肝機能検査値上昇（投与期間別）
（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
AESI PT	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=335) n (%)	>1 to ≤2 years (N=147) n (%)	>2 years (N=80) n (%)	Overall (N=356) n (%)
肝機能検査値上昇	3 (0.8)	6 (1.7)	0	7 (2.0)	4 (1.2)	2 (1.4)	2 (2.5)	22 (6.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (2.5)	11 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (1.3)	8 (2.2)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	3 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
代謝機能障害関連脂肪肝炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)

Source: ISS Safety Update Table 2.2.9.4.
MedDRA Ver.28.0
Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

1）肝機能検査値の顕著な異常値

Oveporexton 投与に関連すると考えられる臨床的に問題となる肝機能検査値の顕著な異常値は認められなかった。また、Hy's Law の該当例はみられなかった。肝機能検査値の顕著な異常値の発現時期は Day 1～733 であり、一貫した傾向は認められなかった（TAK-861-2003 Safety Update, Listing 16.2.8.5）。前回のデータカットオフ時点以降、5 例に肝機能検査値の顕著な異常値が認められたが、そのほとんどは一過性で他要因の報告があり（表 2.7.4.10-8）、治験薬の投与中止に至った被験者はみられなかった。

表 2.7.4.10-8　NT1 LTE Pool - 前回のデータカットオフ時点以降に新たに報告された肝機能検査値の顕著な異常値の概略

（安全性解析対象集団）

LFT Elevations	Treatment Group	Trial Day (or Visit) at Onset	Maximum Observed Value	Associated TEAE (Relationship to Trial Intervention)	Alternate Etiology and Outcome
ALT >3×ULN	Oveporexton 2 mg BID	Day 266	157 IU/L (3.9×ULN)	No	Increased muscle activity prior to lab collection. The participant had a concurrent CK elevation (1.14×ULN); however, it did not meet MAV criteria. ALT and CK elevation both resolved while on treatment. Resolved.
AST >3×ULN	Oveporexton 2 mg BID	Day 212	166 IU/L (4.15×ULN)	Rhabdomyolysis (Not related)	The participant engaged in intense physical activity on each of the three days preceding the local blood test. The participant subsequently reported muscle soreness in the quadriceps and deltoids following these workouts, although symptoms were noted to be improving. The participant had a concurrent CK elevation (25.3×ULN). AST and CK values both improved while on treatment. Resolved.
ALT >3×ULN and GGT >3×ULN	Oveporexton 2 mg BID	Day 728	ALT: 104 IU/L (3.15×ULN) GGT: 103 IU/L (3.2×ULN)	ALT increased (Not related)	The participant reported no clinical signs or symptoms, pain, lifestyle changes, recent infections or concomitant medications. No underlying alternative etiology reported. Resolved.
Total bilirubin >1.5×ULN	Oveporexton 2 mg BID	Day 182	29.6 µmol/L (1.57×ULN)	No	Isolated bilirubin elevation. The participant had elevated bilirubin values meeting MAV at screening (1.9×ULN) and baseline (1.7×ULN) prior to entering the parent trial. Resolved.
	Oveporexton 2 mg BID	Day 294	30.1 µmol/L (1.6×ULN)	Blood bilirubin increased (Not related)	Isolated bilirubin elevation. Resolved.

Source: ISS Safety Update Listing 2.9.2.4; TAK-861-2003 Safety Update Listing 16.2.8.5; data on file for etiology.

This table summarizes cases of elevated LFT meeting MAV criteria occurring in the LTE trial since the previous DCO ([redacted] 20[redacted]).

Each row represents a participant who experienced the specified MAV.

2.7.4.10.2.7 個別有害事象の文章による説明

前回のデータカットオフ時点以降、重篤な TEAE が 2 例（急性骨髄性白血病及び多発骨折）、治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 例（カタプレキシー）、重度の TEAE が 2 例（カタプレキシー及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）にみられた。これらの発現例の詳細な叙述は Safety Update Narratives に記載した。

2.7.4.10.3 臨床検査値の評価

本項では、2.7.4.2.6.4 に記載した肝機能検査値（AST、ALT、GGT 及びビリルビン）以外の臨床検査値の結果について記載する。

NT1 の患者集団での臨床検査値の評価において、前回のデータカットオフ時点から引き続き oveporexton の良好な安全性プロファイルが裏付けられた。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各項目について、臨床的に問題となる新たな有害傾向は認められなかった。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）において、前回のデータカットオフ時点以降、9 例に CK の顕著な異常値（>5×ULN）が認められた。いずれの異常値も運動関連の増加によるものであり、治験薬投与期間中に基準値範囲内に回復した。

上記発現例のうち、2 例にみられた CK の顕著な異常値は、TEAE として報告された。

- 1 例に血中クレアチンホスホキナーゼ増加（TEAE）がみられた。本事象は重度であったが、治験薬と関連なしと判断された。本事象発現の 3 日後の規定外来院時に CK は正常範囲内に回復した。治験担当医師は、CK の速やかな正常化及び関連する臨床症状が認められなかったことを考慮し、当該 TEAE に関連する CK 増加は検査過誤に起因する可能性があると判断した。本事象は治験薬投与期間中に回復した。
- 1 例に横紋筋融解症（TEAE）がみられた。本事象は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与期間中に回復した。本被験者においては、>3×ULN の AST の増加（表 2.7.4.10-8）も認められたが、治験薬投与期間中に基準範囲内に回復した。

また、2 例に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（TEAE）がみられたが（TAK-861-2003 Safety Update, Listing 16.2.7.1）、顕著な異常値の基準には該当しなかった。1 例にみられた事象は治験薬と関連ありと判断され、他の 1 例にみられた事象は治験薬と関連なしと判断された。これらの増加は単発的に認められ、持続性はなく、治験薬投与期間中に基準範囲内に回復した。

2.7.4.10.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

前回のデータカットオフ時点以降、NT1 LTE Pool での体温及び呼吸数の評価、並びに LTE 試験（TAK-861-2003 試験）での心電図所見及び C-SSRS の評価において、臨床的に問題となる新たな有害傾向は認められなかった。

2.7.4.10.4.1 バイタルサイン

本項では、2.7.4.2.6.3 に記載した血圧及び心拍数以外のバイタルサインの結果について記載する。

前回のデータカットオフ時点以降、NT1 LTE Pool において、呼吸数又は体温の顕著な異常値がみられた被験者の例数について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった（ISS Safety Update, Table 2.4.2.4）。この結果は、前回のデータカットオフ時点の報告内容と大きな違いはなかった（2.7.4.4.1）。

2.7.4.10.4.2 心電図

Oveporexton の臨床開発プログラムにおいて、心電図データに関連する臨床的に問題となる傾向は特定されていない。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）において、以下の 2 例に臨床的に問題となる心電図異常がみられた（TAK-861-2003 Safety Update, Table 15.3.6.4.1）。

- 4[redacted] 歳の女性被験者において、Day 14 及び 28 に実施された心電図検査で第 1 度房室ブロックが認められ、臨床的に問題となる異常と評価された。本被験者において、20[redacted] 年 [redacted] 月より第 1 度房室ブロックの既往歴が記録されている。このことから、本試験中に観察された心電図所見は、新規の異常又は oveporexton の投与下で発現した異常を示唆するものではなく、被験者の既往歴に関連する所見であると考えられた。
- 3[redacted] 歳の男性被験者において、Day 182 に 200 msec を超える PR 間隔の顕著な異常値（203 msec）が認められ、臨床的に問題となる異常と評価された。本被験者は、胃食道逆流性疾患、咽頭炎、肥満、アキレス腱炎、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、腰椎すべり症、及び季節性アレルギー等の既往歴を有していた。心電図から第 1 度房室ブロックと判定され、治験薬と関連のある軽度の TEAE として報告された。本事象は無症候性かつ単発的な所見であった。

上記の第 1 度房室ブロックは、いずれも非重篤で臨床的に管理可能であり、より高度のブロックへの進行を示す所見は認められなかった。

2.7.4.10.4.3 コロンビア自殺評価スケール

NT1 LTE Pool において、oveporexton の投与を受けたいずれの NT1 患者にも自殺念慮に関する TEAE は認められなかった（ISS Safety Update, Table 2.2.2.4）。

LTE 試験（TAK-861-2003 試験）においても、投与後のいずれの評価時点でも C-SSRS の項目 4 又は 5 に「はい」と回答した被験者はみられなかった（TAK-861-2003 Safety Update, Table 15.3.6.6.1）。

2.7.4.10.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.10.5.1 内因性要因

検討した部分集団（人種／民族、年齢、BMI／体重、性別、軽度又は中等度の肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、高血圧の病歴の有無、OSA の病歴の有無及び精神障害の病歴の有無）における内因性要因が oveporexton の安全性に及ぼす影響について、2.7.4.5.1 に要約した。これらの部分集団に関する新たな安全性情報は得られていない。

2.7.4.10.5.2 外因性要因

地域及び食事の影響が oveporexton の安全性に及ぼす影響について、2.7.4.5.2 に要約した。これらの外因性要因に関する新たな安全性情報は得られていない。

2.7.4.10.5.3 薬物相互作用

Oveporexton と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との相互作用について、2.7.4.5.3 に要約した。薬物相互作用に関する新たな情報は得られていない。

2.7.4.10.5.4 妊娠及び授乳時の使用

Oveporexton の臨床開発プログラムにおいて、被験者 3 例及び被験者のパートナー4 例の妊娠が報告されている。

前回のデータカットオフ時点以降、LTE 試験（TAK-861-2003 試験）に参加した被験者 1 例の妊娠が新たに報告された。この被験者は、Day 728 に妊娠検査陽性が確認され、治験実施計画書で規定した中止基準に従い治験薬の投与を中止した。初回の超音波検査により双胎妊娠であることが確認された。妊娠 12 週時に実施された直近の超音波検査では正常所見が認められ、その後、被験者は妊娠の継続を選択した。

前回のデータカットオフ時点までに認められた妊娠事例については、2.7.4.5.4 を参照のこと。

2.7.4.10.5.5 過量投与

これまでに、oveporexton の臨床試験全体で 12 例の過量投与又は誤用が報告されている。

前回のデータカットオフ時点以降、LTE 試験（TAK-861-2003 試験）で新たに 2 例の過量投与が報告された。

- 2 mg BID 投与を受けていた 1 例が NT1 症状をコントロールすることを意図して、規定の 1 日 2 錠でなく 3 錠（1 日総投与量として 6 mg）の服用を計 8 回行った。
- 1 mg BID 投与を受けていた 1 例において、返却された治験薬の錠剤数の不一致により過量投与が疑われた。当該被験者は、次回の規定来院前に治験薬錠が不足していることを報告した。午前 8 時及び午前 11 時の各投与用のボトル中の予定返却錠数（10 錠）に対してそれぞれ 6 錠のみの返却に留まり、その原因が過量投与によるものか、又は錠剤の紛失によるものかは特定されなかった。なお、当該被験者は、意図しない過量投与又は錠剤の紛失について心当たりがないと報告している。

上記被験者において、過量投与に起因する有害事象の発現又は安全性上の懸念は特定されておらず、用量変更することなく投与は継続された。

前回のデータカットオフ時点までに認められた過量投与の事例については、2.7.4.5.5 を参照のこと。また、oveporexton の臨床開発プログラムにおいて、oveporexton の過量投与又は誤用に起因する重篤な TEAE 及び臨床的に問題となる安全性上の懸念は認められていない。

2.7.4.10.5.6 薬物乱用

Oveporexton は、乱用される可能性が低く、依存性を引き起こす可能性もほとんどないことが引き続き示された。

（1）薬物乱用評価

NT1 LTE Pool における乱用に関連する TEAE の発現割合は 8.7%（31/356 例）と低く、当該 TEAE の発現割合と投与期間との明確な関連性は認められなかった（ISS Safety Update, Table 2.2.10.4）。これらの TEAE の発現割合は、前回のデータカットオフ時点の報告内容〔8.1%（29/356 例）、2.7.4.5.6.1（2）〕と同様であった。

前回のデータカットオフ時点以降、NT1 LTE Pool において、新たにみられた乱用に関連する TEAE は、不安（2 例）、うつ病（1 例）及び情動障害（1 例）であった。NT1 LTE Pool において、高頻度にみられた乱用に関連する TEAE は、引き続き不安〔2.5%（9/356 例）〕、過眠症〔1.7%（6/356 例）〕、うつ病〔1.1%（4/356 例）〕及び傾眠〔0.8%（3/356 例）〕であり、これらはいずれも原疾患の NT1 の症状又は併存疾患であった。乱用に関連するその他の TEAE の発現例数はいずれも 1～2 例と散発的であり、長期投与による悪化はみられなかった（ISS Safety Update, Table 2.2.10.4）。

（2）離脱症状及び反跳現象

1）臨床試験での身体依存性及び退薬症候に関する有害事象

身体依存性に関連する可能性がある投与中止後の有害事象の発現割合は依然低かった。この結果は、oveporexton が身体依存性を引き起こす可能性がほとんどないことを示した前回のデータカットオフ時点の報告内容と大きな違いはなかった（2.7.4.5.6.2（2））。なお、前回のデータカットオフ時点以降、身体依存性に関連する可能性がある投与中止後の新たな有害事象はみられなかった（ISS Safety Update, Listing 2.9.1.2）。

2）反跳現象

前回のデータカットオフ時点以降、反跳現象に関連する投与中止後の新たな有害事象はみられなかった（ISS Safety Update, Listing 2.9.1.2）。なお、2.7.4.5.6.2（3）に記載したとおり、NT1 患者において oveporexton の投与中止後にみられた有害事象のうち、カタプレキシーの悪化が 4 例に、傾眠が 1 例にみられている。

2.7.4.10.6 市販後データ

Oveporexton はいずれの地域でも市販されていないことから、本項は該当しない。

2.7.4.10.7 結論

Oveporexton の安全性及び忍容性プロファイルは引き続き良好であり、前回のデータカットオフ時点から観察期間が 3 ヵ月延長され、oveporexton の総曝露も増加したものの、安全性上の新たな傾向又はシグナルは認められなかった。現在進行中の LTE 試験（TAK-861-2003 試験）で示された oveporexton の安全性プロファイルは、前回のデータカットオフ時点

の報告内容と一貫しており、添付文書案の禁忌、重要な基本的注意、又は副作用の項の記載に影響を及ぼす新たな情報は得られていない。

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.7 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.8 参考文献に記載