目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 海外第 1 相　マスバランス試験（TAK-861-1003 試験）（参考） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 1 相　[redacted]錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1011 試験）（参考） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 国際共同第 1 相　日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験、日本人健康被験者を対象とした食事及び年齢の影響試験、並びに日本人及び外国人ナルコレプシータイプ 1 患者を対象とした反復投与試験（TAK-861-1001 試験）（評価） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 1 相　肝機能障害の影響試験（TAK-861-1004 試験）（参考） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 1 相　腎機能障害の影響試験（TAK-861-1005 試験）（参考） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第 1 相　T1 錠と T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験並びにフルコナゾール、イトラコナゾール又はフェニトインとの薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）（参考） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外第 1 相　T3 錠を用いた食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）（参考） 2.7.6.7-1
2.7.6.8 海外第 1 相　健康成人を対象に眠気に対する影響を評価した試験（TAK-861-1002 試験）（参考） 2.7.6.8-1
2.7.6.9 国際共同第 2 相　ナルコレプシータイプ 1 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-2001 試験）（評価） 2.7.6.9-1
2.7.6.10 国際共同第 3 相　ナルコレプシータイプ 1 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-3001 試験）（評価） 2.7.6.10-1
2.7.6.11 海外第 3 相　ナルコレプシータイプ 1 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-3002 試験）（参考） 2.7.6.11-1
2.7.6.12 国際共同第 2/3 相　特定の中枢性過眠症患者を対象とした用量盲検長期継続投与試験（TAK-861-2003 試験）（評価） 2.7.6.12-1
2.7.6.13 海外第 1 相　乱用の可能性を評価した試験（TAK-861-1009 試験）（参考） 2.7.6.13-1
2.7.6.14 国際共同第 2 相　ナルコレプシータイプ 2 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-2002 試験）（参考） 2.7.6.14-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring（自由行動下血圧モニタリング）
AE	adverse event（有害事象）
AESI	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{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_{inf_pred}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the predicted value of the last quantifiable concentration（最終定量可能時点の予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）
$AUC_{inf,u}$	area under the plasma concentration-time curve for unbound drug from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（最終定量可能時点の実測値を用いて算出した投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中非結合型濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{last,u}$	area under the plasma concentration-time curve for unbound drug from time 0 to time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中非結合型濃度－時間曲線下面積）
AUC%extrap AUC%extrap_obs	area under the curve from the last quantifiable concentration to infinity expressed as a percentage of AUC_{inf} (AUC_{inf_obs})〔最終定量可能時点から無限大時間に外挿した部分の AUC_{inf}（AUC_{inf_obs}）に対する割合〕
AUC%extrap_pred	area under the curve from the last quantifiable concentration to infinity expressed as a percentage of AUC_{inf_pred}（最終定量可能時点から無限大時間に外挿した部分の AUC_{inf_pred} に対する割合）
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t（投与後 0 から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{t1-t2}	partial area under the plasma concentration-time curve from time t1 to time t2（投与後 t1 から t2 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval（1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval, at steady state（定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積）
BA	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
BC-CCI-E	British Columbia Cognitive Complaints Inventory Expanded Version（－）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BLQ	below the limit of quantification（定量下限未満）
BMI	body mass index（体格指数）
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery（－）
$C_{av,ss}$	average plasma concentration during a dosing interval, at steady state（定常状態における 1 投与間隔内の平均血漿中濃度）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{last}	last observed quantifiable plasma concentration（最終定量可能時点における血漿中濃度）

略号	略していない表現又は説明
CL/F	apparent clearance after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
CL_u/F	apparent clearance for unbound drug after extravascular administration（非結合型薬物の見かけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed plasma concentration after dose administration（最高血漿中濃度）
$C_{max,ss}$	maximum observed plasma concentration during a dosing interval, at steady state（定常状態における最高血漿中濃度）
$C_{max,u}$	maximum observed unbound plasma concentration after dose administration（最高血漿中非結合型濃度）
CPAL	continuous paired associate learning（－）
CRU	clinical research unit（実施医療機関）
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）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
[redacted]	[redacted]
EDC	electronic data capture（電子的データ収集）
e-diary	electronic diary（電子日誌）
EDS	excessive daytime sleepiness（日中の過度の眠気）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
E_{max}	maximum effect（最大効果）
ESS	Epworth Sleepiness Scale（エプワース眠気尺度）
FINI	Functional Impacts of Narcolepsy Instrument（ナルコレプシーの機能的影響評価尺度）
f_u	unbound fraction of drug（非結合型分率）
GEE	generalized estimating equations（一般化推定方程式）
GM	geometric mean（幾何平均値）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均値の比）
HI	hepatic impairment（肝機能障害）
HLA	human leukocyte antigen（ヒト白血球抗原）
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（－）
IR	immediate release（即放性）
IRR	incidence rate ratio（発現率の比）
IRT	interactive response technology（双方向自動応答技術）
KSS	Karolinska Sleepiness Scale（カロリンスカ眠気尺度）
LCL	lower confidence limit（信頼区間の下限）
LFT	liver function test〔肝機能検査（値）〕
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
LS	least square（最小二乗）
LSM	least square mean〔最小二乗平均（値）〕
LTE	long-term extension（長期継続投与）
Max	maximum（最大値）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
Min	minimum（最小値）
mIPSS	modified International Prostate Symptom Score（国際前立腺症状スコア改変版）
MMRM	mixed model for repeated measures（反復測定による線形混合効果モデル）
MSLT	Multiple Sleep Latency Test（反復睡眠潜時検査）

略号	略していない表現又は説明
MWT	Maintenance of Wakefulness Test（覚醒維持検査）
ND	not determined（－）
nPSG	nocturnal polysomnography（夜間睡眠ポリグラフ）
NSS-CT	Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials〔ナルコレプシー重症度尺度（臨床試験用）〕
NT1	narcolepsy type 1（ナルコレプシータイプ 1）
NT2	narcolepsy type 2（ナルコレプシータイプ 2）
ONB	one back test（－）
OVE	oveporexton / TAK-861（－）
PAL	Paired Associates Learning（－）
PAP	positive airway pressure（気道陽圧）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PGI-C	Patient Global Impression of Change（－）
PGI-S	Patient Global Impressions Scale-Disease Severity（－）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
[redacted]	[redacted]
PSG	polysomnography（睡眠ポリグラフ）
PT	preferred term（基本語）
PTE	pretreatment event（治験薬投与開始前に発現した有害事象）
PVT	Psychomotor Vigilance Test（精神運動覚醒検査）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life（生活の質）
$R_{ac(AUC)}$	accumulation ratio based on AUC_{24}（AUC に基づく蓄積率）
$R_{ac(Cmax)}$	accumulation ratio based on C_{max}（C_{max} に基づく蓄積率）
REM	rapid eye movement（急速眼球運動）
RVP	Rapid Visual Information Processing（－）
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2）
SE	standard error（標準誤差）
SEM	standard error of the mean（平均値の標準誤差）
SD	standard deviation（標準偏差）
SF-36	36-Item Short Form Survey Instrument（－）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治療下で発現した有害事象）
TID	three times daily（1 日 3 回）
$t_{1/2z}$	terminal phase half-life（終末相における消失半減期）
t_{lag}	time of observation prior to the first observation with a measurable (non-zero) concentration（最初の定量可能時点までの吸収ラグタイム）
t_{last}	time of last observed quantifiable concentration（最終定量可能時点）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
TRA	total radioactivity（総放射能）
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（－）
UCL	upper confidence limit（信頼区間の上限）
VAS	visual analogue scale（視覚的アナログスケール）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration（終末相における見かけの分布容積）
$V_{z,u}/F$	apparent volume of distribution for unbound drug during the terminal phase after extravascular administration（非結合型薬物の終末相における見かけの分布容積）
WCR	weekly cataplexy rate（1 週間あたりのカタプレキシー発現率）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

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

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

7

2.7.6 項番号	試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
2.7.6.6	TAK-861-1007 海外 第 1 相	T1 錠と T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ、並びに CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との薬物相互作用の評価	健康成人被験者	非盲検、無作為化（Group 1 のみ）、クロスオーバー（Group 1 のみ）	経口投与 Group 1 2 つの投与期に、無作為化された順序で oveporexton の T1 錠又は T2 錠〔各 10 mg（5 mg 錠×2）〕を単回投与（各投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定） Group 2 フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）と併用（Day 6：400 mg QD、Day 7～13：200 mg QD）又は非併用下で oveporexton 10 mg（Day 1 及び 9、T2 錠）を投与 Group 3 フェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）と併用（Day 6～23：100 mg TID）又は非併用下で oveporexton 10 mg（Day 1 及び 19、T2 錠）を投与 Group 4 イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）と併用（Day 6～22：200 mg QD）又は非併用下で oveporexton 1 mg（Day 1 及び 9、T2 錠）を投与	Group 1～3 各 12 例 Group 4 3 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	Oveporexton を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与したとき（Group 1）、oveporexton を単独で並びにフルコナゾール（Group 2）、フェニトイン（Group 3）及びイトラコナゾール（Group 4）と併用して単回経口投与したときの oveporexton の血漿中 PK パラメータ〔C_{max}、AUC_{inf}（AUC_{inf_obs}）、AUC_{last}〕	参考 5.3.3.4-1
2.7.6.7	TAK-861-1010 海外 第 1 相	食事の影響の評価	健康成人被験者	無作為化、非盲検、クロスオーバー	経口投与（T3 錠） 2 つの投与期に、無作為化された順序で以下の用法及び用量で投与 （各投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定） 投与 A Oveporexton 2 mg を空腹時に単回投与 投与 B Oveporexton 2 mg を食後に単回投与	投与 A 12 例 投与 B 12 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	Oveporexton の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）	参考 5.3.3.4-2

8

2.7.6 項番号	試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
2.7.6.8	TAK-861-1002 海外 第 1 相	安全性、忍容性、PK 及び PD の評価	健康成人被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	経口投与（T1 錠） 3 つの投与期に、無作為化された順序で oveporexton の高用量若しくは低用量、又はプラセボを投与（各投与期の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定） 高用量 Oveporexton 40 mg（午後 11 時頃に 30 mg を単回投与後、午前 3 時頃に 10 mg を単回投与） 低用量 Oveporexton 15 mg（午後 11 時頃に 10 mg を単回投与後、午前 3 時頃に 5 mg を単回投与）	高用量（40 mg） 11 例 低用量（15 mg） 10 例 プラセボ 10 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	・安全性及び忍容性（TEAE が 1 件以上発現した被験者数） ・4 回の MWT〔1 回目投与後約 2、4、6 及び 8 時間（すなわち、午前 1 時、3 時、5 時及び 7 時頃）に実施〕における平均睡眠潜時	参考 5.3.4.1-1
2.7.6.9	TAK-861-2001 国際共同 第 2 相	有効性、安全性及び忍容性の評価	NT1 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T2 錠） Oveporexton 0.5 mg BID、2 mg BID、2 mg/5 mg、7 mg QD 又はプラセボを 8 週間投与（午前 8 時頃及び午前 11 時頃に投与。7 mg QD 群の被験者には、2 回目投与ではプラセボを投与）	0.5 mg BID 23 例 2 mg BID 21 例 2 mg/5 mg 23 例 7 mg QD 23 例 プラセボ 22 例	2023 年 1 月 9 日～ 2023 年 12 月 14 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 8 におけるベースラインからの変化量	評価 5.3.5.1-1
2.7.6.10	TAK-861-3001 国際共同 第 3 相	有効性及び安全性の評価	NT1 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T3 錠） Oveporexton 1 mg BID、2 mg BID 又はプラセボを 12 週間投与（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与）	1 mg BID 60 例 2 mg BID 66 例 プラセボ 41 例	2024 年 7 月 2 日～ 2025 年 6 月 3 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量	評価 5.3.5.1-2

2.7.6 項番号	試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
2.7.6.11	TAK-861-3002 海外 第 3 相	有効性及び安全性の評価	NT1 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T3 錠） Oveporexton 2 mg BID 又はプラセボを 12 週間投与（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与）	2 mg BID 70 例 プラセボ 35 例	2024 年 10 月 8 日～ 2025 年 6 月 4 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量	参考 5.3.5.1-3
2.7.6.12	TAK-861-2003 国際共同 第 2/3 相	安全性及び忍容性の評価	NT1／NT2 患者 [e]	用量盲検、多施設共同、長期継続	経口投与（T2 錠及び T3 錠） NT1 患者 [f] Oveporexton 1 mg BID 又は 2 mg BID 投与（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与） NT2 患者 [e] Oveporexton 2 mg BID 又は 2 mg/5 mg を投与（約 3 時間の間隔を空けて BID 投与）	356 例 [g]	2023 年 4 月 4 日～ 継続中	TEAE の 1 件以上の発現	評価 5.3.5.2-1
2.7.6.13	TAK-861-1009 海外 第 1 相	乱用の可能性の評価	中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、クロスオーバー	経口投与（T3 錠） 5 つの投与期に、無作為化された順序で以下の用法及び用量で投与（各投与の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定） 投与 A Oveporexton 6 mg を単回投与 投与 B Oveporexton 18 mg を単回投与 投与 C Oveporexton 30 mg を単回投与 投与 D Phentermine 75 mg を単回投与 投与 E プラセボを単回投与	選定期から投与期への移行例として 50 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	各評価時点における両極型 VAS（0～100 ポイント）による Drug Liking スコアの E_{max} の oveporexton 投与時とプラセボ又は phentermine 投与時との比較	参考 5.3.5.4-1

10

2.7.6 項番号	試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
2.7.6.14	TAK-861-2002 国際共同 第 2 相	有効性、安全性及び忍容性の評価	NT2 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T2 錠） Oveporexton 2 mg BID、2 mg/5 mg 又はプラセボを 8 週間投与（午前 8 時頃及び午前 11 時頃に投与）	2 mg BID 23 例 2 mg/5 mg 24 例 プラセボ 24 例	2023 年 1 月 9 日～ 2023 年 12 月 25 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 8 におけるベースラインからの変化量	参考 5.3.5.4-2

AUC_{inf}/AUC_{inf_obs}：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}：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：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、CYP：チトクローム P450、[redacted]、E_{max}：最大効果、MWT：覚醒維持検査、NT1：ナルコレプシータイプ 1、NT2：ナルコレプシータイプ 2、PD：薬力学、PK：薬物動態、QD：1 日 1 回、TEAE：治療下で発現した有害事象、TID：1 日 3 回、VAS：視覚アナログスケール

a. パート A：懸濁液として 1、3 及び 10 mg 投与。錠剤（T1 錠）として 5、25、50 及び 75 mg 投与。パート B～F：すべて錠剤（T1 錠）として投与。パート G：錠剤（T2 錠）として投与。

b. 各投与日の 1 回目及び 2 回目投与の間隔は約 6 時間。

c. 各投与日の 1 回目、2 回目及び 3 回目投与の間隔は約 4 時間。

d. 各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は約 3 時間。

e. TAK-861-2003 試験には第 2 相試験から移行した NT1 又は NT2 患者が含まれていたが、治験実施計画書改訂版 2（20[redacted]/[redacted] 改訂）より NT1 患者のみを対象とした。

f. 治験実施計画書改訂版 1（20[redacted]/[redacted] 改訂）までは用法及び用量を「Oveporexton 0.5 mg BID、2 mg BID、若しくは 2 mg/5 mg（約 3 時間の間隔を空けて BID 投与）、又は 7 mg QD」としていたが、治験実施計画書改訂版 2（20[redacted]/[redacted] 改訂）より用法及び用量は「1 mg BID 又は 2 mg BID（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与）」とした。

g. 中間解析のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の例数

11

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

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験の表題</td><td>A Phase 1 Study to Characterize the Mass Balance, Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]TAK-861 in Healthy Adult Male Participants</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>主目的：
· [^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与時の尿及び糞便中の[^{14}C]TAK-861 のマスバランスを評価する。
副目的：
· [^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与時の血漿中の TAK-861 の PK 並びに血漿及び血液中の総放射能（TAK-861 当量）の PK を評価する。
· TAK-861 及び[^{14}C]TAK-861 の安全性及び忍容性を評価する。
探索的目的：
· [^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与時の血漿、尿及び糞便中の TAK-861 の代謝物プロファイルを評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、第 1 相、非盲検、単回投与試験である。
Day 1 に[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi、0.037 MBq）を懸濁液として単回経口投与した。その後、血液、尿及び糞便検体を採取して、血漿中の TAK-861 の PK、血漿、血液、尿及び糞便中の総放射能並びに血漿、尿及び糞便中の TAK-861 の代謝物プロファイルを評価した。尿及び糞便の検体採取は、退院基準（注 1）を満たすまでの全入院期間又は最長で投与後 14 日間にわたって実施した。
被験者は、少なくとも Day 8 の朝までかつ退院基準（注 1）を満たすまで、又は最長で投与後 14 日間（すなわち、Day 15 まで）のどちらか早い方まで、入院を継続した。検体の放射能測定には最長で約 24 時間の所要時間が予想されたため、実際の退院日は、退院基準（注 1）を満たした翌日となる可能性があった。
（注 1）：
退院基準は、「投与した総放射能の 90%以上が尿及び糞便中に排泄された場合、又は尿及び糞便検体から検出された放射能が少なくとも 2 回の連続した 24 時間間隔の時点で LLOQ 以下であった場合」と定義した。
試験デザインの概略図を以下に示した。
<table>
<tr><th>Screening</th><th colspan="3">Treatment Period</th><th>Follow-up</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Within 28 days prior to dosing</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Days 2 – 15</td><td>Day 31 ± 2</td></tr>
<tr><td>Check-in</td><td>Oral Dosing at Hour 0</td><td></td><td rowspan="3">30 ± 2 days after dosing</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Plasma, whole blood, urine, and fecal sampling for PK, TRA, and metabolite profiling, and safety monitoring for at least 168 hours postdose, or up to a maximum of approximately 336 hours postdose if discharge criterion was not met.</td></tr>
<tr><td colspan="3"><---------- confinement ----------></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>スクリーニング時に、年齢が 19 歳以上 55 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の健康な男性を組み入れた。</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>6 例</td></tr>
<tr><td>投与方法、投与量及び投与期間</td><td>Day 1 に[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として空腹時に単回経口投与した。</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要評価項目： · 総放射能の累積尿中排泄率、累積糞便中排泄率並びに尿中及び糞便中の累積排泄率の合計 副次評価項目： · 血漿中の TAK-861 の PK パラメータ：t_{max}、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_t 及び $t_{1/2z}$ · 血漿及び血液中の総放射能（TAK-861 当量）の PK パラメータ：t_{max}、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_t（血漿中のみ）及び $t_{1/2z}$ 安全性評価項目： [^{14}C]TAK-861 を単回経口投与後の有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び起立性バイタルサイン 以下に基づき、安全性及び忍容性を評価した： · 試験期間中、投与後のバイタルサイン（起立性バイタルサインを含む）の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 試験期間中、投与後の心電図の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 試験期間中、投与後の臨床検査値の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 探索的評価項目： · 血漿、尿及び糞便中の代謝物プロファイルの評価及び代謝物の同定並びに [^{14}C]TAK-861 及び[^{14}C]TAK-861 の代謝物の相対量の決定
統計手法	PK の解析： TAK-861 の血漿中濃度、総放射能の血液及び血漿中濃度（TAK-861 当量）並びに必要な場合は総放射能の嘔吐物中濃度について、要約統計量（例数、平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値及び最大値）を示した。要約統計量の算出から除外した濃度については、脚注で示した。PK パラメータについて、要約統計量（例数、平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%）を示した。要約統計量の算出から除外した PK パラメータについては、脚注で示した。 尿重量（添加物を含む）、糞便ホモジネート重量、総放射能（TAK-861 当量）の尿及び糞便中濃度並びに総放射能（TAK-861 当量）の排泄量（各排泄物中の累積排泄量及びそれらの合計を含む）及び排泄率（各排泄物中の累積排泄率及びそれらの合計を含む）について、各評価期間別に個別値及び要約統計量（例数、平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%）を示した。要約統計量の算出から除外したデータについては、脚注で示した。 血液及び血漿中濃度推移は、線形スケール及び片対数スケールで示した。血液及び血漿中濃度について、平均値の推移は予定評価時点を用いて示し、個別値の推移は実際の評価時点を用いて示した。累積排泄率の推移は予定評価期間終了時点に対して線形スケールで示した。 安全性の解析： すべての安全性データは、被験者及び評価時点（再評価及び予定外の評価並びに早期中止を含む）ごとに時系列で一覧表に示した。 連続変数について、要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値）を示した。カテゴリカル変数については、必要に応じて、頻度及び割合を示した。脱落又はその他の理由で個別値が欠測している場合は、分母から除外してデータを要約した。
試験実施国及び医療機関数	米国、1 施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.1.2 試験成績

（1）被験者の内訳

6 例が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。6 例全例が試験を完了した。

（2）被験者背景

6 例はいずれも男性であった。人種は白人〔4 例（67%）〕、民族は非ヒスパニック／ラテン系〔5 例（83%）〕が多かった。年齢の平均値は 41.5 歳、BMI の平均値は 26.738 kg/m^2 であった。

（3）PK の結果

1）血液及び血漿中の PK データ

① 血液及び血漿中濃度推移

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度並びに総放射能の血液及び血漿中濃度の平均値の推移を、線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.1-1 に示した。

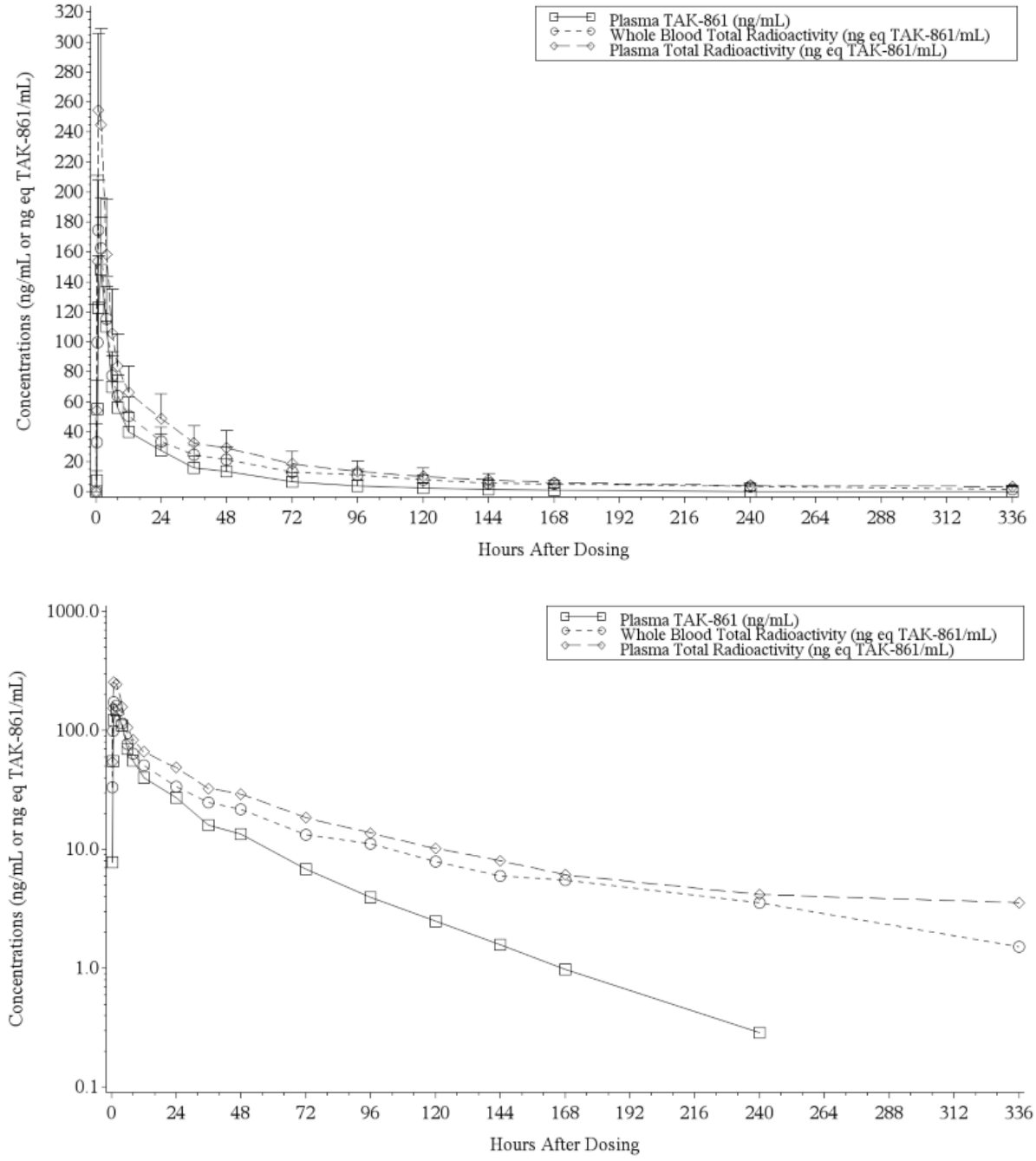
TAK-861 の血漿中濃度は、6 例全例で投与後 0.25 時間までに定量可能となり、4 例で投与後 168 時間まで定量可能であり、そのうち 2 例では投与後 240 時間でも定量可能であった。TAK-861 の血漿中濃度の平均値は、投与後 2 時間で 148.3 ng/mL であり、最大値となった。

総放射能の血液中濃度は、6 例全例で投与後 0.25 時間までに定量可能となり、5 例で投与後 240 時間まで定量可能であり、そのうち 1 例では投与後 336 時間でも定量可能であった。総放射能の血液中濃度の平均値は、投与後 1 時間で 174.5 ng/mL（TAK-861 当量）であり、最大値となった。

総放射能の血漿中濃度は、6 例全例で投与後 0.25 時間までに定量可能となり、6 例全例で投与後 240 時間まで定量可能であり、そのうち 2 例では投与後 336 時間でも定量可能であった。総放射能の血漿中濃度の平均値は、投与後 1 時間で 254.5 ng/mL（TAK-861 当量）であり、最大値となった。

4 例は、退院基準を満たしたため、投与後 336 時間までに退院した。

また、血液及び血漿のいずれにおいてもすべての被験者で総放射能濃度が定量可能であった投与後 0.25～168 時間において、各評価時点における総放射能の血液－血漿中濃度比の平均値の範囲は 0.6054～0.8989 であった。



Source: CSR Figure 15.2.2.1 and Figure 15.2.2.3

図 2.7.6.1-1　TAK-861 の血漿中濃度並びに総放射能の血液及び血漿中濃度（TAK-861 当量）の平均値の推移〔上：線形スケール（SD あり）、下：片対数スケール〕（PK 解析対象集団）

② 血液及び血漿中 PK パラメータ

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中 PK パラメータ並びに総放射能の血液及び血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2　TAK-861 の血漿中 PK パラメータ並びに総放射能の血液及び血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Plasma TAK-861 [n=6]	Whole Blood Total Radioactivity [n=6]	Plasma Total Radioactivity [n=6]
t_{max} (h)	2.027 (1.01, 2.04)	1.020 (1.00, 2.02)	1.241 (1.01, 2.03)
C_{max} (ng/mL)[a] (ng eq TAK-861/mL)[b]	147.6 (23.3)	178.8 (14.8)	263.1 (17.4)
AUC_{last} (ng*h/mL)[a] (ng eq TAK-861*h/mL)[b]	2110 (47.4)	3698 (24.8)	4970 (28.5)
AUC_{inf} (ng*h/mL)[a] (ng eq TAK-861*h/mL)[b]	2127 (48.1)	4473 (23.6)	5765 (26.3)
B:P AUC_{inf} Ratio	NA	0.7760 (16.3)	NA
AUC_t Ratio	0.4954 (14.2)	NA	NA
$t_{1/2z}$ (h)	26.551 ± 11.9286	135.326 ± 64.9638	137.255 ± 37.2891

C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, B:P AUC_{inf} Ratio, and AUC_t Ratio values (t=120 hours) are presented as geometric mean (geometric percent coefficient of variation).

t_{max} values are presented as median (minimum, maximum).

$t_{1/2z}$ values are presented as arithmetic mean ± standard deviation.

a Plasma TAK-861

b Whole blood and plasma total radioactivity

Source: CSR Tables 15.2.1.6 to 15.2.1.8

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の t_{max} の中央値は 2.027 時間、C_{max} の幾何平均値は 147.6 ng/mL であった。TAK-861 の血漿中濃度の AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値は、それぞれ 2,110 及び 2,127 ng*h/mL であった。TAK-861 の血漿中濃度の $t_{1/2z}$ の平均値は 26.551 時間であった。

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの総放射能の血液中濃度の t_{max} の中央値は 1.020 時間、C_{max} の幾何平均値は 178.8 ng/mL（TAK-861 当量）であった。総放射能の血液中濃度の AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値は、それぞれ 3,698 及び 4,473 ng*h/mL（TAK-861 当量）であった。総放射能の血液中濃度の $t_{1/2z}$ の平均値は 135.326 時間であった。

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの総放射能の血漿中濃度の t_{max} の中央値は 1.241 時間、C_{max} の幾何平均値は 263.1 ng/mL（TAK-861 当量）であった。総放射能の血漿中濃度の AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値は、それぞれ 4,970 及び 5,765 ng*h/mL（TAK-861 当量）であった。総放射能の血漿中濃度の $t_{1/2z}$ の平均値は 137.255 時間であった。

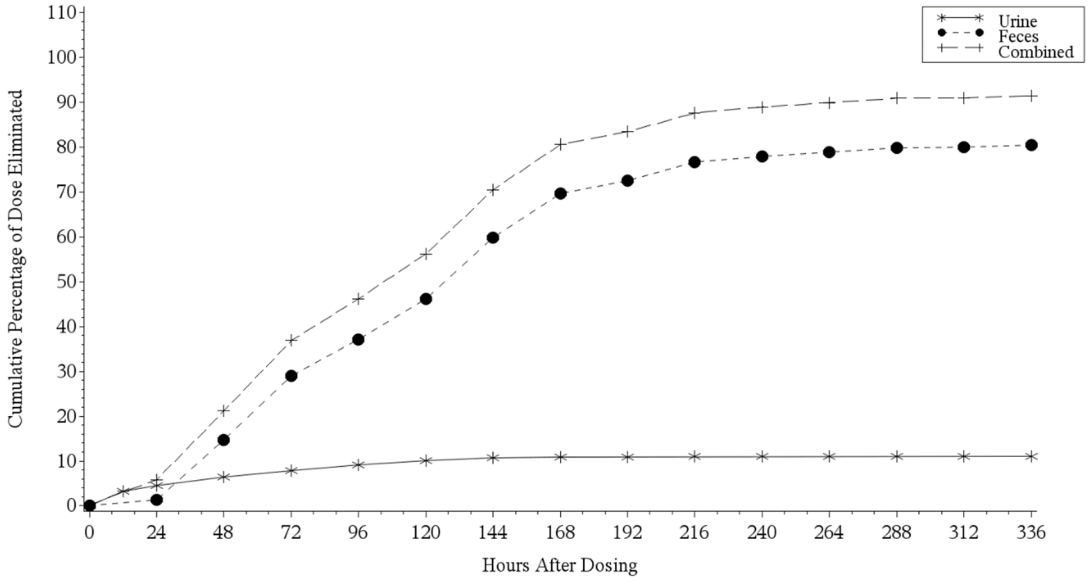
総放射能の血漿中濃度（TAK-861 当量）に対する TAK-861 の血漿中濃度の AUC_{120} 比の幾何平均値は 0.4954 であった。

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

2）尿及び糞便中の PK データ

① 総放射能の累積排泄率の推移

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの総放射能の累積尿中排泄率、累積糞便中排泄率並びに尿中及び糞便中の累積排泄率の合計について、平均値の推移を図 2.7.6.1-2 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.2.7

図 2.7.6.1-2　総放射能の累積尿中排泄率、累積糞便中排泄率並びに尿中及び糞便中の累積排泄率の合計の平均値の推移（PK 解析対象集団）

② 総放射能の尿及び糞便中 PK パラメータ

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの総放射能の尿及び糞便中 PK パラメータを表 2.7.6.1-3 に示した。

表 2.7.6.1-3　総放射能の累積尿中排泄率、累積糞便中排泄率並びに尿中及び糞便中の累積排泄率の合計（PK 解析対象集団）

Cum%Dose Eliminated as Total Radioactivity Arithmetic Mean ± Standard Deviation		
Urine [n=6]	Feces [n=6]	Combined [n=6]
11.02 ± 1.2919	80.47 ± 1.0417	91.49 ± 1.1912

Source: CSR Tables 15.2.1.9 to 15.2.1.11

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの総放射能の累積尿中排泄率及び累積糞便中排泄率の平均値はそれぞれ 11.02%及び 80.47%、尿中及び糞便中の累積排泄率の合計の平均値は 91.49%であった。

3）代謝物プロファイル

① 血漿中の代謝物プロファイル

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与後 168 時間まで（1 例は 120 時間まで）プールした血漿において、主な構成成分は TAK-861（未変化体）であり、血漿中の総放射能に占める TAK-861（未変化体）の割合の平均値は 59.9%であった。主な代謝物は M4 及び M30 であり、血漿中の総放射能に占める代謝物 M4 及び M30 の割合の平均値はそれぞれ 5.12%及び 4.92%であった。血漿中の総放射能に占めるその他の代謝物（同定された代謝物

及び未同定の代謝物）の割合はいずれも 4%未満であった。血漿中において主要な代謝物（親化合物及び代謝物について測定された総放射能に占める割合が 10%を超える代謝物）は認められなかった。

② 尿中の代謝物プロファイル

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの総放射能の累積尿中排泄率の平均値は 11.0%であった。そのうち、TAK-861（未変化体）の累積尿中排泄率の平均値は 0.1%であった。主な代謝物は M8、M9 及び M29 であり、M8、M9 及び M29 の累積尿中排泄率の平均値は、それぞれ 2.7%、2.0%及び 1.2%であった。その他の代謝物（同定された代謝物及び未同定の代謝物）の累積尿中排泄率の平均値は、いずれも 1%未満であった。

③ 糞便中の代謝物プロファイル

[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を単回経口投与したときの総放射能の累積糞便中排泄率の平均値は 80.5%であった。そのうち、TAK-861（未変化体）の累積糞便中排泄率の平均値は 0.5%であった。主な代謝物は M4、M16、M12、M19 及び M17 であり、M4、M16、M12、M19 及び M17 の累積糞便中排泄率の平均値は、それぞれ 27.3%、6.5%、5.0%、4.5%及び 4.2%であった。その他の代謝物（同定された代謝物及び未同定の代謝物）の累積糞便中排泄率の平均値は、いずれも 4%未満であった。

（4）安全性の結果

1）有害事象

本試験でみられたすべての TEAE を表 2.7.6.1-4 に示した。

6 例中 6 例（100%）で計 13 件の TEAE が認められた。最も多くみられた TEAE は多幸気分であり、6 例（100%）で 6 件報告され、いずれも程度は軽度であった。当該事象は投与後 1 分から 43 分に発現し、いずれの事象も発現から約 5 時間以内に回復した。6 件すべての事象が、治験薬と関連ありと判断された。残りのすべての TEAE は、各 1 例（17%）で報告され、いずれも程度は軽度であった。このうち、浮動性めまい、不眠症、尿意切迫及び頻尿が、治験薬と関連ありと判断された。すべての TEAE は、試験終了までに回復した。TEAE の治療のための処置は実施されなかった。

死亡、重篤な TEAE、試験中止に至った TEAE はみられなかった。

表 2.7.6.1-4　すべての TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	[^{14}C]TAK-861 25 mg (N=6) n (%)
Any TEAEs	6 (100%)
胃腸障害	1 (17%)
便秘	1 (17%)
感染症および寄生虫症	1 (17%)
上気道感染	1 (17%)
神経系障害	1 (17%)
浮動性めまい	1 (17%)
精神障害	6 (100%)
多幸気分	6 (100%)
不眠症	1 (17%)
腎および尿路障害	2 (33%)
尿意切迫	1 (17%)
頻尿	1 (17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (17%)
鼻閉	1 (17%)

Source: CSR Table 15.3.1.2
MedDRA Ver.[redacted]

2）臨床検査、バイタルサイン及び心電図

臨床検査、バイタルサイン及び心電図において、治験薬投与に伴う変化は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

- [^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの総放射能の累積尿中排泄率及び累積糞便中排泄率の平均値はそれぞれ 11.02%及び 80.47%、尿中及び糞便中の累積排泄率の合計の平均値は 91.49%であった。したがって、TAK-861 は主に糞便中へ排泄されると考えられた。
- TAK-861 は主に肝臓での酸化代謝を介して消失し、代謝物の累積糞便中排泄率の平均値は 80%であった。すべての被験者で、血漿中の薬物関連物質のうち TAK-861（未変化体）が最も多い構成成分であり、プールした血漿において総放射能に占める TAK-861（未変化体）の割合の平均値は約 60%であった。血漿中の総放射能に占める各代謝物の割合の平均値は 6%未満であった。血漿中において主要な代謝物（親化合物及び代謝物について測定された総放射能に占める割合が 10%を超える代謝物）は認められなかった。
- 健康成人を対象に[^{14}C]TAK-861 25 mg（約 1 μCi）を懸濁液として単回経口投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であった。死亡、重篤な TEAE、試験中止に至った TEAE はみられなかった。すべての TEAE の程度は軽度であり、試験終了までに回復した。最も多くみられた TAK-861 と関連ありと判断された TEAE は多幸気分であった。

2.7.6.2 海外第 1 相 [redacted]錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1011 試験）

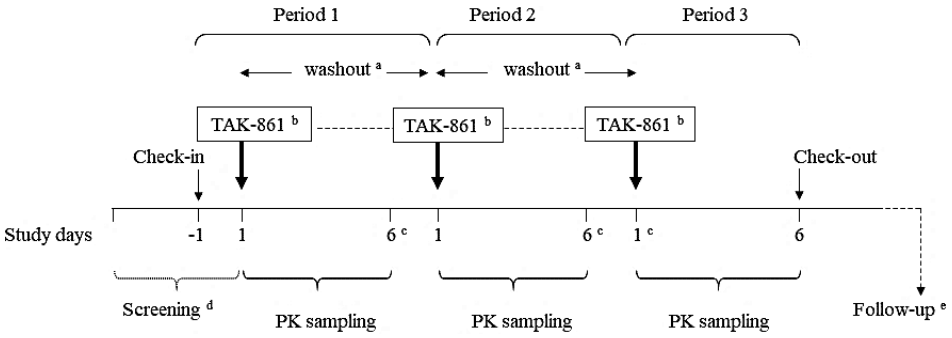
：添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Trial to Evaluate the Relative Bioavailability of TAK-861 Oral Tablet Formulations in Healthy Adult Participants
試験の目的	主目的： TAK-861 2 mg を単回経口投与したときの BA に対する[redacted]の影響を評価する。 副目的： TAK-861 2 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験である。計 36 例の健康成人被験者を組み入れた。第 1 期の TAK-861 投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。 各投与期の Day 1 に、無作為化された順序に従い、プロセス C で製造した[redacted] TAK-861 の T3 錠（Treatment A、B 又は C）を空腹時に単回経口投与した。無作為化に用いた順序は、ABC、BCA、CAB、ACB、BAC 及び CBA であった。本試験において使用した TAK-861 の錠剤の種類を以下に示した。 Treatment A (対照製剤): 2 mg TAK-861 (1×2 mg TAK-861 T3 tablet with [redacted]) on Day 1 Treatment B (試験製剤 1): 2 mg TAK-861 (1×2 mg TAK-861 T3 tablet with [redacted]) on Day 1 Treatment C (試験製剤 2): 2 mg TAK-861 (1×2 mg TAK-861 T3 tablet with [redacted]) on Day 1 PK 評価用検体は、各投与期の投与前及び投与後 120 時間まで採取した。各投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。 安全性については、試験期間中、臨床評価及び臨床検査によりモニタリングした。最終投与から 14（±2）日後に、実施医療機関は、標準手順により TAK-861 の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（試験を早期中止した被験者を含む）を対象に追跡調査を実施し、最終来院以降の有害事象発現の有無を確認した。

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	試験デザインの概略図を以下に示した。  [a]There was a washout period of 5 days between dosing in each period. [b] A single dose of TAK-861 T3 tablet formulation [redacted] was administered under fasting conditions according to the randomization schedule. [c]Day 6 of Periods 1 and 2 was the same as Day 1 of Periods 2 and 3, respectively. [d] Screening of participants occurred within 28 days prior to the first dosing. [e] The trial site attempted to contact all participants who received at least one dose of TAK-861 using their standard procedures 14 (±2) days after the last dose for follow-up procedures, and to determine if any AE had occurred since the last trial visit.
対象	スクリーニング時に、年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男性及び健康で妊娠可能ではない女性。医学的に健康であり、既往歴、身体検査、臨床検査、バイタルサイン及び心電図において、治験責任医師又はその指名した者により臨床的に問題ないと判断された者。
計画被験者数	36 例
投与方法、投与量及び投与期間	各投与期の Day 1 に TAK-861 2 mg を T3 錠（含量：2 mg）として単回経口投与した。
評価項目及び評価基準	主要評価項目： 以下の TAK-861 の血漿中 PK パラメータ： · C_{max} · AUC_{inf} · AUC_{last} 副次評価項目： TEAE の発現
統計手法	PK の解析： 対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} のそれぞれについて、投与した製剤の種類、投与期及び投与順序を固定効果、投与順序にネスト化した被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。以下に示す 2 つの比較のための解析は別々に実施し、各モデルに基づく対照製剤と試験製剤の差の推定値及び 90% CI を逆対数変換することにより、GMR 及びその 90% CI を算出した。GMR 及びその 90% CI は、Treatment A（対照製剤）に対する Treatment B 又は C（試験製剤）の比を示した。 · Treatment B（試験製剤 1）と Treatment A（対照製剤）の比較 · Treatment C（試験製剤 2）と Treatment A（対照製剤）の比較

項　　目	内　　容
統計手法 （続き）	安全性の解析： 安全性解析対象集団を用いて、TEAE の発現、TEAE の重症度及び因果関係、並びに被験者の臨床検査結果、バイタルサイン及び 12 誘導心電図のベースラインからの変化量により評価した。臨床的に問題となる身体的所見、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見は有害事象として報告された。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の顕著な異常値については一覧表にまとめた。すべての安全性データは、被験者、投与した製剤の種類、及び評価時点（再評価及び規定外の評価並びに早期中止を含む）ごとに、時系列で一覧表にまとめた。 脱落又はその他の理由により個別値が欠測している場合は、分母から除外してデータを要約した。 投与した製剤の種類、投与順序及び評価時点ごとに安全性データを要約した表には、ベースライン時及びベースライン後の評価時点のデータのみを含めた。ベースライン後の再評価、規定外の評価及び早期中止時のデータは、評価時点ごとの要約には含めなかったが、顕著な異常値の要約には含めた。
試験実施国及び医療機関数	米国、1 施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.2.2 試験成績

（1）被験者の内訳

36 例が組み入れられ、ABC、BCA、CAB、ACB、BAC 又は CBA のいずれかの投与順序に無作為に割り付けられた。36 例全例が治験薬のすべての投与を受け、試験を完了した。

（2）被験者背景

性別は男性（94%）、人種は白人（92%）、民族はヒスパニック又はラテン系（97%）が多かった。年齢の平均値は 36.2 歳、体重の平均値は 76.46 kg、BMI の平均値は 25.891 kg/m^2 であった。

（3）PK の結果

TAK-861 2 mg を[redacted]の T3 錠〔Treatment B（試験製剤 1）〕及び[redacted]の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕として空腹時に単回経口投与したときの TAK-861 の曝露量パラメータの比較を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2　TAK-861 2 mg を [redacted] の T3 錠〔Treatment B（試験製剤 1）〕及び [redacted] の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕として空腹時に単回経口投与したときの TAK-861 の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団）

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

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

Treatment B（試験製剤 1）の Treatment A（対照製剤）に対する TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の GMR はそれぞれ約 118%、104%及び 104%であった。これら GMR の 90% CI はいずれも、一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

TAK-861 2 mg を [redacted] の T3 錠〔Treatment C（試験製剤 2）〕及び [redacted] の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕として空腹時に単回経口投与したときの TAK-861 の曝露量パラメータの比較を表 2.7.6.2-3 に示した。

表 2.7.6.2-3　TAK-861 2 mg を [redacted] の T3 錠〔Treatment C（試験製剤 2）〕及び [redacted] の T3 錠〔Treatment A（対照製剤）〕として空腹時に単回経口投与したときの TAK-861 の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団）

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

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

Treatment C（試験製剤 2）の Treatment A（対照製剤）に対する TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の GMR はそれぞれ約 98%、100%及び 99%であった。これら GMR の 90% CI はいずれも、一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

（4）安全性の結果

死亡例及び重篤な TEAE の報告はなかった。全体で 14 件の TEAE が 8 例（22.2%）で報告された。Treatment 別の TEAE の発現例数は Treatment A（対照製剤）で 1 例（2.8%）、Treatment B（試験製剤 1）で 4 例（11.1%）、Treatment C（試験製剤 2）で 5 例（13.9%）であった。すべての TEAE は、それぞれ 1 例又は 2 例（5.6%以下）で報告された。このうち、治験責任医師により 4 件が Treatment B（試験製剤 1）と関連あり、3 件が Treatment C（試験製剤 2）と関連ありと判断された。Treatment A（対照製剤）と関連ありと判断された事象はなかった。いずれの事象も程度は軽度又は中等度であり、試験中止に至った事象はみられなかった。2 例では、耳下腺炎、蕁麻疹、精巣痛、丘疹性発疹、関節痛、そう痒症及び皮膚擦過傷を含む過敏症様の事象がみられた。これらの事象の多くは遅発性で投与の 2～3 日後に発現しており、程度は軽度又は中等度、非重篤であり、後遺症なく回復した。いずれの症例においても、1 例は重度の食物アレルギー、もう 1 例はスクラブの着用による刺激の可能性など、アレルゲンへの曝露が認められた。これらの事象の発現と投与順序に一貫した傾向は認められず、1 例では Treatment B 及び C の後に発現し、もう 1 例ではすべての投与で発現した。上記以外の時期又は投与順序において同様の事象が認められなかったことから、TAK-861 に関連する安全性上問題となるシグナルは示唆されなかった。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値において、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。安全性プロファイルは良好であり、忍容性も高いと考えられた。

2.7.6.2.3 結論

（1）PK

健康成人被験者を対象に TAK-861 2 mg を T3 錠として単回経口投与したときの BA について、[redacted]錠剤間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

（2）安全性

健康成人被験者を対象に TAK-861 2 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

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

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of TAK-861 in Healthy Subjects and Subjects With Narcolepsy Type 1
試験の目的	主目的： · 健康成人被験者、健康高齢被験者及び NT1 患者を対象に、TAK-861 を単回及び／又は反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副目的： · 健康成人被験者を対象に、TAK-861 を単回及び／又は反復経口投与したときの PK を評価する。 · 健康高齢被験者及び NT1 患者を対象に、TAK-861 を反復経口投与したときの PK を評価する。 · TAK-861 を錠剤として単回経口投与したときの PK に対する食事の影響を評価する。 主な追加／探索的目的（パート D、G）： · MWT により TAK-861 の PD を評価する。 · ESS により TAK-861 の PD を評価する。 · WCR により TAK-861 の PD を評価する。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、TAK-861 を単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1/1b 相、無作為化、二重盲検、first-in-human 試験として実施した。本試験では、TAK-861 又はプラセボを懸濁液又は錠剤として経口投与し、治験薬は実施医療機関の資格を有する担当者が盲検下で交付した。
本試験は、パート A～G の 7 つのパートで構成された。各パートの概要は以下のとおり。
<table>
<tr><th>Study Part/ Description</th><th>Dosing Regimen</th><th>Dosing Days</th><th>Randomization</th><th>Dose Levels (Cohort)</th></tr>
<tr><td>Part A: SRD HV fasted Japanese cohorts</td><td>Single dose [a]</td><td>Day 1</td><td>6:2 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>1 mg (A1), 3 mg (A2), 5 mg (A3), 10 mg (A4), 25 mg (A5), 50 mg (A6), 75 mg (A7)</td></tr>
<tr><td>Part A: SRD HV fed Japanese cohorts</td><td>Single dose [a,b]</td><td>Day 1, Day 15</td><td>6:2 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>5 mg (A3)</td></tr>
<tr><td>Part B: MRD (QD)/ MD (BID or TID) HV Japanese cohorts</td><td>14 days of dosing (QD or BID or TID)</td><td>Day 1 to Day 14</td><td>6:2 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>5 mg QD (B1), 20 mg QD (B2), 30 mg QD (B3) [c], 10 mg BID (B4), 7 mg TID (B5)</td></tr>
<tr><td>Part C: MD HE, Japanese</td><td>14 days of dosing (QD)</td><td>Day 1 to Day 14</td><td>6:2 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>5 mg QD (C1)</td></tr>
<tr><td>Part D: MRD-NT1, Japanese and non-Japanese</td><td>28 days of dosing (QD or BID)</td><td>Day 1 to Day 28</td><td>6:3 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>0.5 mg QD (D2), 4 mg QD (D1), 4 mg BID (D3)</td></tr>
<tr><td>Part E: SRD/MRD non-Japanese cohorts</td><td>Single dose and washout before 14 days of dosing (QD)</td><td>Day 1; washout and Days 6 through 19</td><td>6:2 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>5 mg QD (E1), 30 mg QD (E2)</td></tr>
<tr><td>Part F: CSF non-Japanese cohort</td><td>10 days of dosing (QD)</td><td>Day 1 to Day 10</td><td>6:4 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>5 mg QD (F1)</td></tr>
<tr><td>Part G: MD-NT1, China-specific cohorts</td><td>28 days of dosing (BID)</td><td>Day 1 to Day 28</td><td>8:4 to receive TAK-861 vs placebo</td><td>4 mg BID (G1)</td></tr>
</table>
BID: twice daily; CSF: cerebrospinal fluid; HE: healthy elderly; HV: healthy volunteer; MD: multiple dose; MRD: multiple-rising dose; NT1: narcolepsy type 1; QD: once daily; SRD: single-rising dose; TID: 3 times daily.
a Suspension formulation of TAK-861 was used in Cohorts A1, A2, and A4, based on the sponsor's discretion. However, the tablet formulation was available to administer to subjects for Cohort A3. The tablet formulation was used in Cohorts A3, A5, A6, and A7 and in all subsequent study parts.
b For Cohort A3 only, the dosing regimen consisted of 2 single doses separated by a washout period.
c Dose based on SRD cohorts.</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	パート A 日本人健康成人被験者を対象に、TAK-861 を懸濁液又は錠剤として経口投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与パートとして設定した。また、TAK-861 を錠剤（T1 錠）として経口投与したときの PK に対する食事の影響も評価した。 パート B 日本人健康成人被験者を対象に、TAK-861 を錠剤として経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増投与及び反復投与パートとして設定した。 パート C 日本人健康高齢被験者を対象に、TAK-861 を錠剤として経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与パートとして設定した。 パート D 日本人及び外国人 NT1 患者を対象に、TAK-861 を錠剤として経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増投与パートとして設定した。 パート E 外国人健康成人被験者を対象に、TAK-861 を錠剤として経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与／反復漸増投与パートとして設定した。 パート F 外国人健康成人被験者を対象に、TAK-861 を錠剤として経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び CSF 中 PD を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与パートとして設定した。 パート G 中国人 NT1 患者〔中国（mainland China、以下、中国と略記）において組み入れられた者〕を対象に、TAK-861 を錠剤として経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与パートとして設定した。
対象	主な選択基準： ＜健康被験者（パート A、B、C、E、F）＞ · 男性又は妊娠する可能性のない女性であり、スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 · スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者（パート A、B、E、F） · スクリーニング時の年齢が 65 歳以上であり、スクリーニング時の体重が 40 kg 以上の者（パート C） · 高血圧の既往又は降圧薬の使用歴がなく、スクリーニング時及び Day -1 の血圧が 140 mmHg 未満（収縮期血圧）及び 90 mmHg 未満（拡張期血圧）の者 · 現非喫煙者であり、治験薬の初回投与前又は試験での初回評価前の 6 ヵ月以内に、たばこ又はニコチン含有製品（ニコチンパッチ等）を使用していない者 · 日本人（パート A、B、C）又は外国人（パート E、F）である者 ＜NT1 患者（パート D、G）＞ · 同意取得時の年齢が 18 歳以上 64 歳以下であり、スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の男女 · 過去 10 年以内に NT1 と診断された者。ただし、ICSD-3 で規定される適切な PSG/MSLT の実施の許容される最低限の基準を満たしたうえで診断された者とする · Day -1 の ESS 合計スコアが 10 以上の者 · NT1 の治療に使用しているすべての薬剤を中止する意思がある者 · スクリーニング期間中、最低 2 週間（連続 14 日間）の平均として報告された 1 週間あたりの部分的及び／又は全身のカタプレキシーエピソード数（WCR）が 4 回以上の者 · スクリーニング時及び Day -1 の血圧が 140 mmHg 未満（収縮期血圧）及び 90 mmHg 未満（拡張期血圧）の者。なお、血圧がこれらの基準を満たしていれば、高血圧の既往及び降圧薬使用の有無は問わないこととした · 中国において組み入れられた者（パート G）

項　　目	内　　容
計画被験者数	約 263 例 · パート A：日本人健康成人被験者 80 例 · パート B：日本人健康成人被験者 48 例 · パート C：日本人健康高齢被験者 8 例 · パート D：日本人及び外国人 NT1 患者 45 例 · パート E：外国人健康成人被験者 48 例 · パート F：外国人健康成人被験者 10 例 · パート G：中国人 NT1 患者 24 例
投与方法、投与量及び投与期間	各パート及びコホートの投与方法、投与量及び投与期間は以下のとおりであった。 パート A（コホート A1～A7） · コホート A1、A2、A4：Day 1 に TAK-861 又はプラセボを懸濁液として空腹時に単回経口投与した。各コホートでの TAK-861 の投与量は、1 mg（A1）、3 mg（A2）及び 10 mg（A4）であった。 · コホート A3：Day 1 に TAK-861（5 mg）又はプラセボを錠剤として空腹時に単回経口投与した。その後、ウォッシュアウト期間を設けて Day 15 に TAK-861（5 mg）又はプラセボを錠剤として標準的な高脂肪・高カロリー食の摂取後に単回経口投与した。 · コホート A5～A7：Day 1 に TAK-861 又はプラセボを錠剤として空腹時に単回経口投与した。各コホートでの TAK-861 の投与量は、25 mg（A5）、50 mg（A6）及び 75 mg（A7）であった。 パート B（コホート B1～B5） Day 1～14 に TAK-861 又はプラセボを錠剤として空腹時に反復経口投与した。各コホートでの TAK-861 の用法及び用量は、5 mg QD（B1）、20 mg QD（B2）、30 mg QD（B3）、10 mg BID[1]（B4）及び 7 mg TID[2]（B5）であった。 パート C（コホート C1） Day 1～14 に TAK-861 又はプラセボを錠剤として空腹時に反復経口投与した。 TAK-861 の用法及び用量は、5 mg QD であった。 パート D（コホート D1～D3） Day 1～28 に TAK-861 又はプラセボを錠剤として反復経口投与した。各コホートでの TAK-861 の用法及び用量は、4 mg QD（D1）、0.5 mg QD（D2）及び 4 mg BID[3]（D3）であった。 パート E（コホート E1、E2） Day 1 に TAK-861 又はプラセボを錠剤として空腹時に単回経口投与した。その後、ウォッシュアウト期間を設けて Day 6～19 に TAK-861 又はプラセボを錠剤として空腹時に反復経口投与した。各コホートでの TAK-861 の用法及び用量は、5 mg QD（E1）及び 30 mg QD（E2）であった。 パート F（コホート F1） Day 1～10 に TAK-861 を錠剤として空腹時に反復経口投与した。TAK-861 の用法及び用量は、5 mg QD であった。なお、プラセボ群への割付例（2 例）は全例が投与開始前に試験を中止した。 パート G（コホート G1） Day 1～28 に TAK-861 又はプラセボを錠剤として反復経口投与した。TAK-861 の用法及び用量は、4 mg BID[3] であった。

[1] 各投与日の1回目及び2回目投与の間隔は約6時間

[2] 各投与日の1回目、2回目及び3回目投与の間隔は約4時間

[3] 各投与日の1回目（午前8時）及び2回目（午前11時）投与の間隔は約3時間

項　　目	内　　容
評価項目及び評価基準	主要評価項目： · TEAE が 1 件以上発現した被験者数 · 治験薬投与後に臨床検査値の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 治験薬投与後にバイタルサインの顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 治験薬投与後に心電図の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 副次評価項目： · 健康被験者（パート A、B、C、E、F）に TAK-861 を単回経口投与したときの TAK-861 の PK パラメータ〔Day 1（空腹時）及び Day 15（食後、パート A のコホート A3 のみ）：C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf} 及び $t_{1/2z}$〕 · 健康被験者（パート B、C、E、F）に TAK-861 を反復経口投与したときの TAK-861 の PK パラメータ（Day 10、Day 14 又は Day 19：C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、蓄積率） · NT1 患者（パート D、G）に TAK-861 を単回経口投与したときの TAK-861 の PK パラメータ（Day 1：C_{max}、t_{max}、AUC_{last}）及び反復経口投与したときの TAK-861 の PK パラメータ（Day 14 及び Day 28：C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}） 主な追加／探索的評価項目（パート D、G）： · MWT（各評価時点で 4 回実施）による平均睡眠潜時の Day 1、14 及び 28 におけるベースラインからの変化量 · 日中の眠気の主観的尺度である ESS 合計スコアのベースラインからの変化量 · 患者報告式睡眠日誌に基づく WCR のベースラインからの変化量
統計手法	すべての統計解析及び集計は、試験パート別に実施した。 PK の解析： TAK-861 の血漿中及び CSF 中濃度について、個別値を一覧表に示し、必要に応じて、A～G の試験パート別、投与群別及び剤形別、予定評価日別、及び予定評価時点別に要約統計量（平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%）を示した。 各剤形の用量比例性については視覚的に評価し、得られたデータに基づき可能である場合には、各コホートにおける用量で補正した C_{max} 及び AUC を用いて評価した。また、単回及び反復投与時の用量比例性については、パワーモデル又は ANOVA を用いて評価した。定常状態については、反復投与パートで測定した血漿中トラフ濃度に基づき評価した。 食事の影響を評価するパート A のコホート A3 では、TAK-861 の血漿中濃度について、食事条件（空腹時又は食後）別及び予定評価時点別に要約統計量を示した。空腹時投与時及び食後投与時（高脂肪・高カロリー食）の血漿中 PK パラメータについて、要約統計量を示した。また、当該 PK パラメータのうち、曝露量パラメータ（C_{max} 及び AUC）については、必要に応じて用量で補正した。個々の被験者における血漿中濃度及び PK パラメータの個別値は、一覧表に示した。一元配置 ANOVA による解析は、TAK-861 の C_{max} 及び AUC_{inf} を対数変換し、必要に応じて用量で補正したうえで実施することとした。TAK-861 を錠剤として経口投与したときの PK に対する食事の影響は、空腹時投与時に対する食後投与時の TAK-861 の曝露量パラメータの比及び 90% CI により評価した。 反復投与コホートでは、適切と考えられる場合、PK の時間依存性について、7～14 日間の反復投与後の AUC_{τ} と Day 1 における AUC_{inf} の比較により、ANOVA を用いて試験パート別及び投与群別に評価した。ANOVA には、投与量、投与日及び投与量と投与日との交互作用を因子、対数変換後の AUC を効果として含めた。 PD の解析： パート D 及び G では、MWT による睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の実測値及びベースラインからの変化量（又はシフトテーブル）について、要約統計量を投与群別及び TAK-861 群全体で示した。プラセボ群の集計は、各コホートのプラセボ群の被験者を併合して実施した。MWT による睡眠潜時及び ESS 合計スコアのベースラインからの変化量について、反復測定による線形混合効果モデルを用いて解析した。本モデルには、ベースライン値を共変量、投与群、評価時点、並びに投与群と評価時点との交互作用を固定効果として含めた。その他の評価項目では、適切とみなされる場合、上記と同様のモデルを用いて解析することとした。

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	安全性の解析： 安全性解析対象項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図等であり、安全性解析対象集団を用いて統計解析及び集計を実施した。 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、並びにホルター心電図パラメータについて、必要に応じて、ベースライン値、投与後の実測値及びベースラインからの変化量（適切な場合には、ベースラインと時間を一致させた投与後のベースラインからの変化量）の要約統計量（例数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を投与群別に示すこととした。顕著な異常値の基準に該当した被験者は個別一覧表に示し、その該当例数等の要約統計量を示した。 血圧及び脈拍数に対する TAK-861 投与の影響を評価するため、反復測定による線形混合効果モデルを用いた解析を実施した。当該解析では、時間を一致させたベースラインからの変化量を応答変数とし、ベースライン値、投与群、評価時点、並びに投与群と評価時点との交互作用を固定効果としたモデルを用いた。TAK-861 の曝露量と特定の安全性評価項目との関連について、得られたデータに基づき評価可能である場合には、図示して探索的に評価することとした。ABPM で得られた血圧パラメータについて、ベースライン時及び投与後の規定測定日ごとに要約した。ベースラインからの変化量も要約統計量で示した。ABPM で得られた血圧パラメータのベースラインからの変化量に対する TAK-861 投与の影響を評価するため、ANCOVA 又は反復測定による線形混合効果モデルを用いた解析を実施した。
試験実施国及び医療機関数	日本、米国、中国、15 施設
試験実施期間	2021 年 4 月 2 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2024 年 3 月 5 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.3.2 試験成績

（1）被験者の内訳

パート A～G の被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

本試験では、136 例の健康被験者（パート A：57 例、パート B：41 例、パート C：10 例、パート E：17 例、パート F：11 例、以下同順）が組み入れられ、130 例（56 例、40 例、8 例、17 例、9 例）が治験薬の投与を受けた。このうち、127 例（56 例、39 例、8 例、15 例、9 例）が試験を完了し、3 例（パート B：1 例、パート E：2 例）が試験を中止した。

NT1 患者は 31 例（パート D：18 例、パート G：13 例、以下同順）が組み入れられ、全例が治験薬の投与を受けた。このうち、26 例（15 例、11 例）が試験を完了し、5 例（3 例、2 例）が試験を中止した。

1）パート A（日本人健康成人被験者を対象とした単回投与試験）

パート A では、空腹時に 56 例が治験薬（プラセボ：14 例、TAK-861 1 mg、3 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg：各 6 例）の投与を受けた。このうち、TAK-861 を錠剤として単回経口投与したときの PK に対する食事の影響について評価したコホート A3 の 5 mg 投与例（6 例）は、空腹時単回投与完了からウォッシュアウト期間を設けて食後単回投与を行った。治験薬投与例は、全例とも試験を完了した。なお、25 mg 群（コホート A5）の無作為化例 7 例のうち 1 例は、PTE/AE により治験薬の投与に至らなかった。

2）パート B（日本人健康成人被験者を対象とした反復投与試験）

パート B では、40 例が治験薬（プラセボ：10 例、TAK-861 5 mg QD、20 mg QD、30 mg QD、10 mg BID、7 mg TID：各 6 例）の投与を受けた。治験薬投与例のうち、30 mg QD 群

（コホート B3）の 1 例は、PTE/AE により試験を中止した。その他の治験薬投与例（39 例）は、いずれも試験を完了した。なお、20 mg QD 群（コホート B2）の無作為化例 7 例のうち 1 例は、PTE/AE により治験薬の投与に至らなかった。

3）パート C（日本人健康高齢被験者を対象とした反復投与試験）

パート C では、8 例が治験薬（プラセボ：2 例、TAK-861 5 mg QD：6 例）の投与を受け、全例が試験を完了した。なお、5 mg QD 群の無作為化例 8 例のうち、2 例は Other Reason により治験薬の投与に至らなかった。

4）パート D（日本人及び外国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

パート D では、18 例が治験薬（プラセボ：5 例、TAK-861 0.5 mg QD：5 例、4 mg QD：3 例、4 mg BID：5 例）の投与を受けた。治験薬投与例のうち、4 mg QD 群（コホート D1）の 1 例は PTE/AE により、4 mg BID 群（コホート D3）の 2 例は被験者の自発的な中止によりそれぞれ試験を中止した。その他の治験薬投与例（15 例）は、いずれも試験を完了した。

5）パート E（外国人健康成人被験者を対象とした単回／反復投与試験）

パート E では、17 例が治験薬（プラセボ：4 例、TAK-861 5 mg QD：6 例、30 mg QD：7 例）の投与を受けた。治験薬投与例のうち、5 mg QD 群（コホート E1）及び 30 mg QD（コホート E2）の各 1 例は、PTE/AE により試験を中止した。その他の治験薬投与例（15 例）は、いずれも試験を完了した。

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

パート F では、9 例が治験薬（TAK-861 5 mg QD）の投与を受け、全例が試験を完了した。なお、プラセボ群に無作為割付された 2 例は、両被験者ともに PTE/AE により治験薬の投与に至らなかった。このため、パート F では、プラセボ投与は行われなかった。また、治験薬投与例 9 例のうち、4 例ではベースライン時に、3 例では Day 10 において、CSF の検体採取が行われなかった。

7）パート G（中国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

パート G では、13 例が治験薬（プラセボ：4 例、TAK-861 4 mg BID：9 例）の投与を受けた。治験薬投与例のうち、プラセボ群の 1 例は PTE/AE により、4 mg BID 群の 1 例は被験者の自発的な中止によりそれぞれ試験を中止した。その他の治験薬投与例（11 例）は、いずれも試験を完了した。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳－パート A～G（Randomized Set）

	Part A		Part B		Part C		Part D		Part E		Part F		Part G	
	Placebo (N=14) n (%)	Pooled TAK-861 (N=43) n (%)	Placebo (N=10) n (%)	Pooled TAK-861 (N=31) n (%)	Placebo (N=2) n (%)	TAK-861 5 mg QD (N=8) n (%)	Placebo (N=5) n (%)	Pooled TAK-861 (N=13) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Pooled TAK-861 (N=13) n (%)	Placebo (N=2) n (%)	TAK-861 5 mg QD (N=9) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	TAK-861 4 mg BID (N=9) n (%)
Study drug administration status [a]														
Treated	14 (100.0)	42 (97.7)	10 (100.0)	30 (96.8)	2 (100.0)	6 (75.0)	5 (100.0)	13 (100.0)	4 (100.0)	13 (100.0)	0	9 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Randomized but not treated	0	1 (2.3)	0	1 (3.2)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (100.0)	0	0	0
Reason for randomized but not treated [b]														
PTE or AE	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	0	2 (100.0)	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	2 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Study completion status [c]														
Completed all planned study visits	14 (100.0)	42 (100.0)	10 (100.0)	29 (96.7)	2 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	10 (76.9)	4 (100.0)	11 (84.6)	0	9 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Did not complete all planned study visits	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	3 (23.1)	0	2 (15.4)	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)
Reason for discontinuation of study visits [d]														
PTE or AE	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (100.0)	0	0	1 (100.0)	0
Voluntary withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (100.0)

Source: CSR Table 15.1.1.4.1, 15.1.1.4.2, 15.1.1.4.3, 15.1.1.4.4, 15.1.1.4.5, and 15.1.1.4.6 for Parts A, B, C, D, E, and F, respectively; CSR Addendum Table 15.1.1.4 for Part G

a Percentages are based on the number of subjects randomized.

b Percentages for reason for randomized but not treated are based on the number of subjects randomized but not treated.

c Percentages are based on the number of subjects randomized and treated.

d Percentages for reason for discontinuation of study visits are based on the total number of subjects who did not complete all planned study visits.

（2）被験者背景

パート A～G の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-3 に、パート D 及び G の原疾患のベースライン特性を表 2.7.6.3-4 にそれぞれ示した。

1）パート A（日本人健康成人被験者を対象とした単回投与試験）

パート A は日本で実施され、いずれの被験者も人種は日本人であり、性別は男性であった。年齢の平均値（SD）は、プラセボ群で 25.6（7.98）歳、TAK-861 群全体で 26.1（6.36）歳であった。

2）パート B（日本人健康成人被験者を対象とした反復投与試験）

パート B は日本で実施され、いずれの被験者も人種は日本人であり、性別は男性であった。年齢の平均値（SD）は、プラセボ群で 28.0（8.84）歳、TAK-861 群全体で 27.7（5.98）歳であった。

3）パート C（日本人健康高齢被験者を対象とした反復投与試験）

パート C は日本で実施され、いずれの被験者も人種は日本人であった。性別は、プラセボ群で男女各 1 例（50.0%）、TAK-861 5 mg QD 群で男女各 3 例（50.0%）であった。全被験者とも年齢は 65 歳以上であり、プラセボ群の 2 例の年齢はいずれも 65 歳、5 mg QD 群の年齢の平均値（SD）は 66.8（2.79）歳であった。

4）パート D（日本人及び外国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

パート D は米国及び日本で実施され、人種はプラセボ群では白人〔4 例（80.0%）〕が、TAK-861 群全体では白人〔6 例（46.2%）〕及びアジア人〔5 例（38.5%）〕が多く、民族は非ヒスパニック／ラテン系がプラセボ群〔4 例（80.0%）〕及び TAK-861 群全体〔12 例（92.3%）〕ともに多かった。性別は、プラセボ群では男性〔3 例（60.0%）〕が、TAK-861 群全体では女性〔8 例（61.5%）〕が多かった。年齢の平均値（SD）は、プラセボ群で 35.2（10.35）歳、TAK-861 群全体で 33.8（13.44）歳であった。MWT による平均睡眠潜時の平均値（SD）は、プラセボ群で 3.176（3.4973）分、TAK-861 群全体で 3.732（2.9824）分であった。ESS 合計スコアの平均値（SD）は、プラセボ群で 17.8（4.32）、TAK-861 群全体で 18.5（3.20）であり、WCR の平均値（SD）は、プラセボ群で 20.436（10.5754）、TAK-861 群全体で 24.819（14.9742）であった。

5）パート E（外国人健康成人被験者を対象とした単回／反復投与試験）

パート E は米国で実施され、人種は黒人／アフリカ系アメリカ人及び白人がプラセボ群〔各 2 例（50.0%）〕及び TAK-861 群全体〔各 5 例（38.5%）〕ともに多く、民族は非ヒスパニック／ラテン系がプラセボ群〔3 例（75.0%）〕及び TAK-861 群全体〔10 例（76.9%）〕ともに多かった。性別は、男性がプラセボ群〔4 例（100.0%）〕及び TAK-861 群全体〔12 例（92.3%）〕ともに多かった。年齢の平均値（SD）は、プラセボ群で 37.5（4.36）歳、TAK-861 群全体で 39.3（5.42）歳であった。

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

パートFは米国で実施され、全例がTAK-861 5 mg QD投与を受けた。人種は白人が多く〔3例（33.3%）〕、民族は非ヒスパニック／ラテン系が多かった〔8例（88.9%）〕。性別は男性が多く〔8例（88.9%）〕、年齢の平均値（SD）は31.6（11.82）歳であった。

7）パートG（中国人NT1患者を対象とした反復投与試験）

パートGは中国で実施され、いずれの被験者も人種はアジア人であった。性別は、プラセボ群で男女各2例（50.0%）、TAK-861 4 mg BID群では女性が多かった〔5例（55.6%）〕。年齢の平均値（SD）は、プラセボ群で22.5（3.51）歳、4 mg BID群で32.0（12.85）歳であった。MWTによる平均睡眠潜時の平均値（SD）は、プラセボ群で4.5000（1.91757）分、4 mg BID群で3.7222（2.67933）分であった。ESS合計スコアの平均値（SD）は、プラセボ群で18.0（2.94）、4 mg BID群で19.4（3.28）であり、WCRの平均値（SD）は、プラセボ群で12.602（2.3509）、4 mg BID群で14.680（7.9202）であった。

表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性－パート A～G（安全性解析対象集団）

	Part A		Part B		Part C		Part D		Part E		Part F		Part G	
	Placebo (N=14)	Pooled TAK-861 (N=42)	Placebo (N=10)	Pooled TAK-861 (N=30)	Placebo (N=2)	TAK-861 5 mg QD (N=6)	Placebo (N=5)	Pooled TAK-861 (N=13)	Placebo (N=4)	Pooled TAK-861 (N=13)	Placebo (N=0)	TAK-861 5 mg QD (N=9)	Placebo (N=4)	TAK-861 4 mg BID (N=9)
Age at Informed Consent (years)														
n	14	42	10	30	2	6	5	13	4	13	0	9	4	9
Mean (SD)	25.6 (7.98)	26.1 (6.36)	28.0 (8.84)	27.7 (5.98)	65.0 (0.00)	66.8 (2.79)	35.2 (10.35)	33.8 (13.44)	37.5 (4.36)	39.3 (5.42)	-	31.6 (11.82)	22.5 (3.51)	32.0 (12.85)
Median	22.5	24.0	23.5	27.0	65.0	65.5	38.0	33.0	38.5	39.0	-	26.0	22.5	33.0
Min, Max	20, 41	20, 45	20, 44	20, 42	65, 65	65, 72	23, 49	18, 64	32, 41	31, 50	-	20, 53	19, 26	19, 59
Sex (n [%])														
Male	14 (100.0)	42 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	1 (50.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	5 (38.5)	4 (100.0)	12 (92.3)	0	8 (88.9)	2 (50.0)	4 (44.4)
Female	0	0	0	0	1 (50.0)	3 (50.0)	2 (40.0)	8 (61.5)	0	1 (7.7)	0	1 (11.1)	2 (50.0)	5 (55.6)
BMI (kg/m^2)														
n	14	42	10	30	2	6	5	13	4	13	0	9	4	9
Mean (SD)	21.29 (3.298)	21.72 (2.385)	21.62 (2.341)	22.30 (2.395)	22.20 (2.121)	22.52 (3.590)	28.28 (3.186)	26.38 (5.495)	26.25 (2.894)	26.00 (2.713)	-	26.30 (2.378)	31.28 (3.353)	25.79 (3.658)
Median	20.00	21.10	21.15	22.35	22.20	22.75	27.20	26.00	26.30	25.30	-	25.80	31.75	26.00
Min, Max	18.1, 28.1	18.1, 26.5	18.1, 24.8	18.0, 26.7	20.7, 23.7	18.5, 26.9	25.1, 32.5	18.6, 38.6	22.8, 29.6	21.5, 29.8	-	22.5, 29.6	27.5, 34.1	20.8, 32.0
Smoking Classification (n [%])														
Never	10 (71.4)	35 (83.3)	9 (90.0)	25 (83.3)	1 (50.0)	3 (50.0)	4 (80.0)	10 (76.9)	3 (75.0)	11 (84.6)	0	8 (88.9)	3 (75.0)	7 (77.8)
Former	4 (28.6)	7 (16.7)	1 (10.0)	5 (16.7)	1 (50.0)	3 (50.0)	0	0	1 (25.0)	2 (15.4)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Current	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	3 (23.1)	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (11.1)
Alcohol Classification (n [%])														
Never	4 (28.6)	23 (54.8)	7 (70.0)	15 (50.0)	0	3 (50.0)	1 (20.0)	3 (23.1)	4 (100.0)	12 (92.3)	0	8 (88.9)	4 (100.0)	9 (100.0)
Former	7 (50.0)	11 (26.2)	2 (20.0)	12 (40.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (15.4)	0	0	0	1 (11.1)	0	0
Current	3 (21.4)	8 (19.0)	1 (10.0)	3 (10.0)	1 (50.0)	2 (33.3)	4 (80.0)	8 (61.5)	0	1 (7.7)	0	0	0	0
Caffeine Classification (n [%])														
Never	2 (14.3)	10 (23.8)	4 (40.0)	5 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (15.4)	4 (100.0)	9 (69.2)	0	6 (66.7)	4 (100.0)	6 (66.7)
Former	2 (14.3)	8 (19.0)	1 (10.0)	10 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Current	10 (71.4)	24 (57.1)	5 (50.0)	15 (50.0)	2 (100.0)	4 (66.7)	4 (80.0)	11 (84.6)	0	4 (30.8)	0	3 (33.3)	0	3 (33.3)

表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性－パート A～G（安全性解析対象集団）（続き）

	Part A		Part B		Part C		Part D		Part E		Part F		Part G	
	Placebo (N=14)	Pooled TAK-861 (N=42)	Placebo (N=10)	Pooled TAK-861 (N=30)	Placebo (N=2)	TAK-861 5 mg QD (N=6)	Placebo (N=5)	Pooled TAK-861 (N=13)	Placebo (N=4)	Pooled TAK-861 (N=13)	Placebo (N=0)	TAK-861 5 mg QD (N=9)	Placebo (N=4)	TAK-861 4 mg BID (N=9)
Ethnicity (n [%])														
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	1 (25.0)	3 (23.1)	0	1 (11.1)	0	0
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	42 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	12 (92.3)	3 (75.0)	10 (76.9)	0	8 (88.9)	4 (100.0)	9 (100.0)
Race (n [%])														
Asian	14 (100.0)	42 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)	0	5 (38.5)	0	0	0	2 (22.2)	4 (100.0)	9 (100.0)
Black or African American	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	2 (15.4)	2 (50.0)	5 (38.5)	0	2 (22.2)	0	0
White	0	0	0	0	0	0	4 (80.0)	6 (46.2)	2 (50.0)	5 (38.5)	0	3 (33.3)	0	0
Multiple	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (22.2)	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.1.4.1.1, 15.1.4.1.2, 15.1.4.1.3, 15.1.4.1.4, 15.1.4.1.5, and 15.1.4.1.6 for Parts A, B, C, D, E, and F, respectively; CSR Addendum Table 15.1.4.1 for Part G

表 2.7.6.3-4　原疾患のベースライン特性－パート D 及び G（安全性解析対象集団）

	Part D		Part G	
	Placebo (N=5)	Pooled TAK-861 (N=13)	Placebo (N=4)	TAK-861 4 mg BID (N=9)
Age at diagnosis (years)				
n	5	13	4	8
Mean (SD)	18.6 (7.99)	27.8 (15.70)	20.5 (6.45)	24.9 (6.79)
Median	18.0	29.0	22.0	24.0
Min, Max	6, 26	11, 64	12, 26	16, 34
Years since diagnosis				
n	5	13	4	8
Mean (SD)	16.6 (7.64)	6.0 (3.98)	2.0 (4.00)	4.4 (4.27)
Median	20.0	6.0	0.0	3.5
Min, Max	5, 24	0, 14	0, 8	0, 11
Average MWT (sleep latency) at baseline (minute)				
n	5	13	4	9
Mean (SD)	3.176 (3.4973)	3.732 (2.9824)	4.5000 (1.91757)	3.7222 (2.67933)
Median	1.750	2.750	5.0625	3.1250
Min, Max	1.00, 9.38	0.25, 11.50	1.750, 6.125	0.500, 8.625
ESS total score at baseline				
n	5	13	4	9
Mean (SD)	17.8 (4.32)	18.5 (3.20)	18.0 (2.94)	19.4 (3.28)
Median	17.0	19.0	18.5	20.0
Min, Max	12, 23	12, 23	14, 21	12, 23
WCR at baseline				
n	3	11	4	9
Mean (SD)	20.436 (10.5754)	24.819 (14.9742)	12.602 (2.3509)	14.680 (7.9202)
Median	23.692	25.000	12.000	14.000
Min, Max	8.62, 29.00	3.82, 55.00	10.50, 15.91	6.50, 29.00

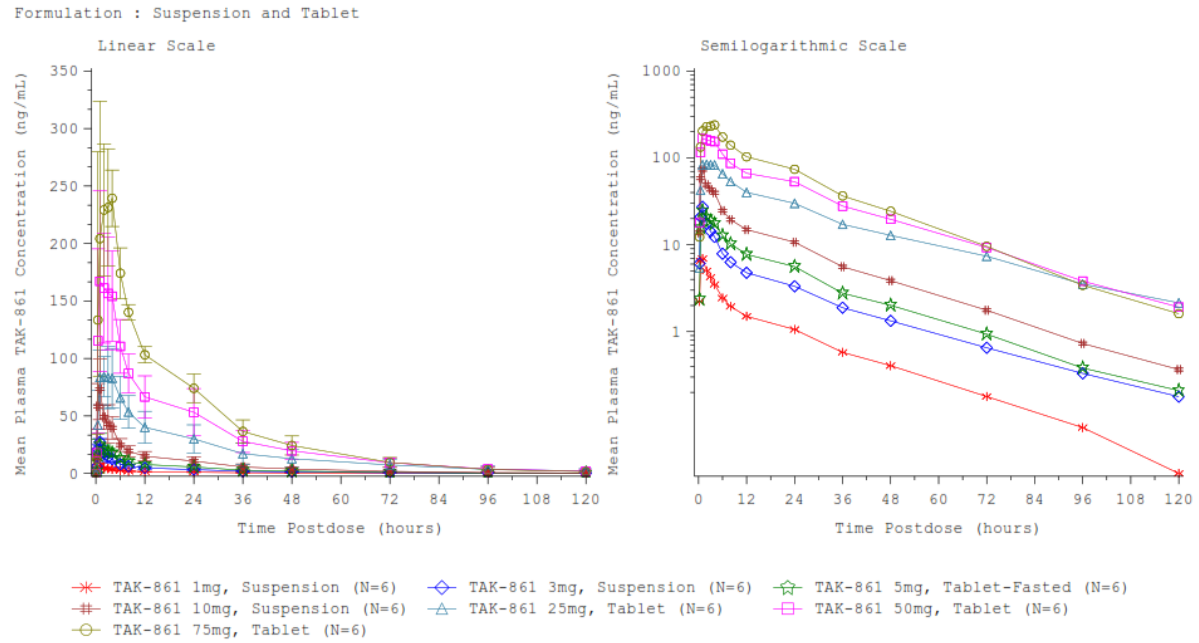
Source: CSR Table 15.1.4.1.4 for Part D; CSR Addendum Table 15.1.4.1 for Part G
Average MWT is defined as the mean of the 4 maintenance of wakefulness tests at 2, 4, 6 and 8 hours at baseline for Part D, and defined as the mean of at least 2 non-missing values of maintenance of wakefulness tests at 2, 4, 6 and 8 hours at baseline for Part G.
Weekly cataplexy rate is derived as the average number of cataplexy episodes over the last 2 weeks prior to the first dose of the study drug (Day -16 to Day -3) over non-missing diary days, with a minimum 11 out of 14 compliant days in completion of the self-reported electronic diary for cataplexy episodes are required for Parts D and G.

（3）PK の結果

1）パート A（日本人健康成人被験者を対象とした単回投与試験）

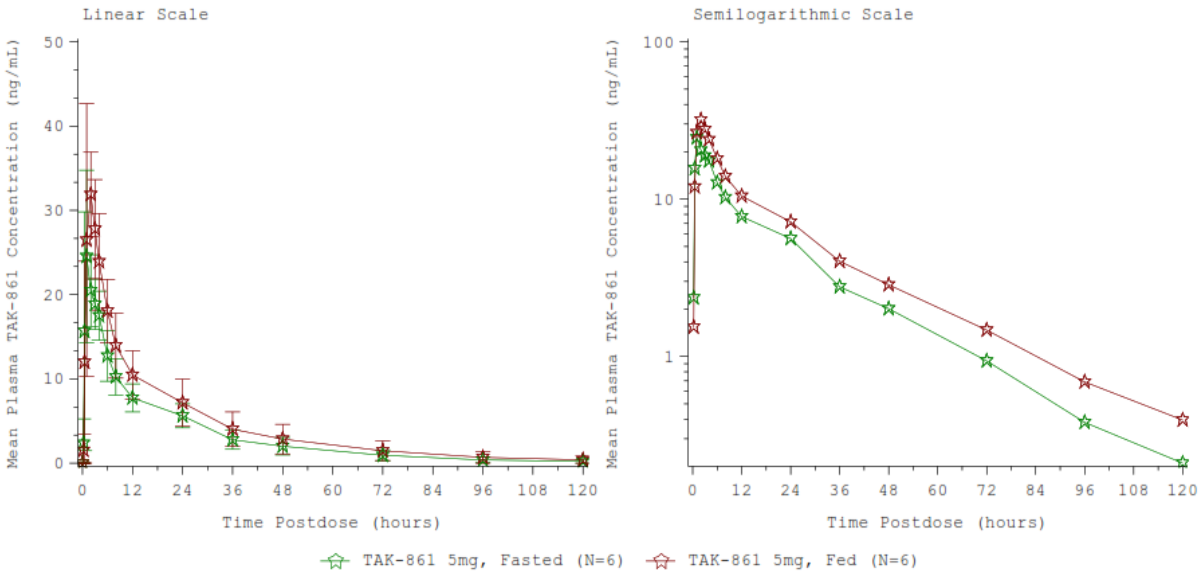
TAK-861 1 mg（コホート A1：懸濁液）、3 mg（コホート A2：懸濁液）、5 mg（コホート A3：錠剤）、10 mg（コホート A4：懸濁液）、25 mg（コホート A5：錠剤）、50 mg（コホート A6：錠剤）又は 75 mg（コホート A7：錠剤）を単回経口投与したときの、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.3-1 に、TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.3-5 に示した。

TAK-861 5 mg（コホート A3：錠剤）を食後及び空腹時に単回経口投与したときの、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.3-2 に示した。また、TAK-861 の曝露量パラメータについて、食後投与時と空腹時投与時を比較した結果を表 2.7.6.3-6 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.5.1.1.1

図 2.7.6.3-1　日本人健康成人被験者に TAK-861 を懸濁液又は錠剤として単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移
〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート A：PK 解析対象集団）



Source: CSR Figure 15.2.5.1.1.3

図 2.7.6.3-2　日本人健康成人被験者に TAK-861 を錠剤（T1 錠）として食後及び空腹時に単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移
〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート A、コホート A3：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.3-5　日本人健康成人被験者に TAK-861 を懸濁液又は錠剤として単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）

（パート A：PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	TAK-861 1 mg Fasted (A1) Suspension (N = 6)	TAK-861 3 mg Fasted (A2) Suspension (N = 6)	TAK-861 5 mg Fasted (A3) Tablet (N = 6)	TAK-861 5 mg Fed (A3) Tablet (N = 6)	TAK-861 10 mg Fasted (A4) Suspension (N = 6)	TAK-861 25 mg Fasted (A5) Tablet (N = 6)	TAK-861 50 mg Fasted (A6) Tablet (N = 6)	TAK-861 75 mg Fasted (A7) Tablet (N = 6)
n	6	6	6	6	6	6	6	6
t_{max} (h) [a]	0.60 (0.60, 1.08)	1.00 (1.00, 1.00)	1.50 (1.00, 6.00)	1.50 (1.00, 3.00)	1.00 (0.50, 3.00)	2.50 (1.00, 6.00)	1.50 (0.50, 6.00)	2.50 (0.50, 4.00)
C_{max} (ng/mL)	7.162 (19.0)	27.24 (10.5)	24.98 (33.8)	36.51 (13.6)	75.99 (29.4)	91.03 (28.6)	203.3 (24.6)	285.7 (23.1)
AUC_{24} (ng*h/mL)	50.53 (15.5)	168.4 (19.4)	236.3 (20.8)	317.7 (18.0)	508.0 (22.1)	1125 (26.3)	2017 (18.2)	3036 (7.0)
AUC_{last} (ng*h/mL)	73.72 (25.8)	253.6 (24.7)	363.1 (24.2)	493.8 (32.7)	744.1 (30.3)	1898 (44.1)	3275 (21.4)	4587 (13.1)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	78.07 (25.6)	262.6 (25.7)	371.1 (24.5)	509.0 (34.4)	754.6 (31.2)	1968 (47.1)	3334 (21.7)	4628 (13.6)
$t_{1/2z}$ (h) [b]	19.92 (7.114)	22.49 (9.298)	18.89 (6.637)	20.64 (9.229)	19.37 (4.432)	23.61 (8.425)	20.73 (3.819)	17.15 (3.315)
CL/F (L/h) [c]	13.16 (25.9)	11.74 (25.9)	13.81 (24.6)	10.30 (33.8)	13.73 (27.1)	13.81 (44.9)	15.26 (18.4)	16.33 (13.8)
V_z/F (L) [c]	357.6 (24.2)	358.7 (31.6)	359.8 (30.0)	277.7 (28.4)	368.2 (19.9)	416.9 (20.1)	453.7 (24.9)	397.1 (13.7)

Source: CSR Table 15.2.5.3.1

a Median (minimum, maximum).

b Mean (SD).

c Mean (CV%).

表 2.7.6.3-6　日本人健康成人被験者に TAK-861 を錠剤（T1 錠）として食後及び空腹時に単回経口投与したときの TAK-861 の曝露量パラメータにおける食後投与時と空腹時投与時の比較

（パート A、コホート A3：PK 解析対象集団）

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

Source: CSR Table 15.2.5.6

* indicates significance at 0.05 level.

a 90% CIs of the geometric LS mean ratio on the original scale.

TAK-861 を懸濁液（用量範囲：1～10 mg）又は錠剤（用量範囲：5～75 mg）として単回経口投与したとき、TAK-861 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）の幾何平均値は、用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。

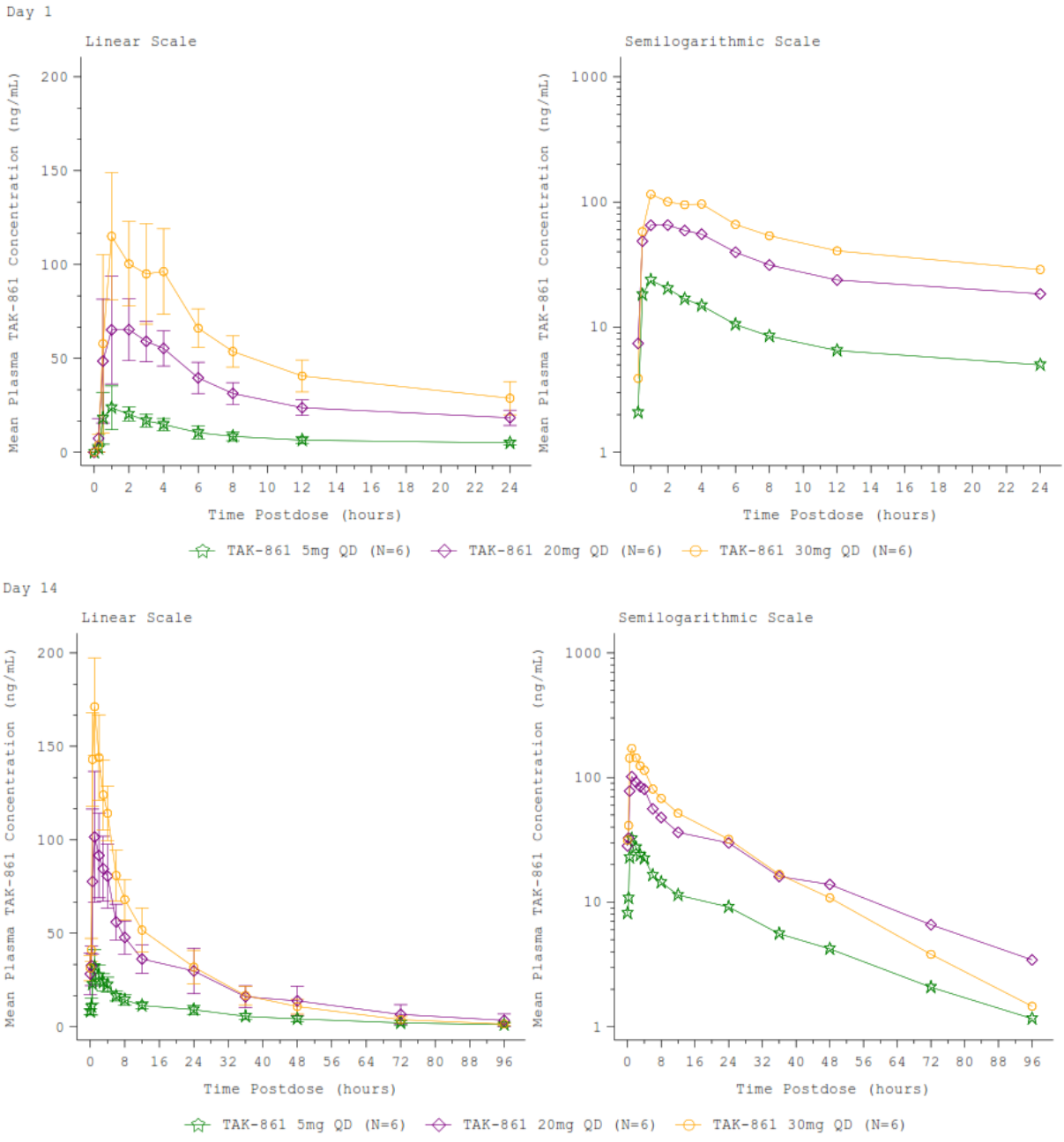
TAK-861 を単回経口投与したとき、TAK-861 は速やかに吸収され、TAK-861 の t_{max} の中央値は 0.60～2.50 時間であった。

TAK-861 は二相性の消失を示し、TAK-861 1～75 mg の用量範囲で TAK-861 の $t_{1/2z}$ の平均値は 17.15～23.61 時間であった。

TAK-861 5 mg を高脂肪・高カロリー食の摂取後に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 TAK-861 の C_{max} の幾何平均値は 46%上昇し、AUC_{inf} の幾何平均値は 37%増加した。

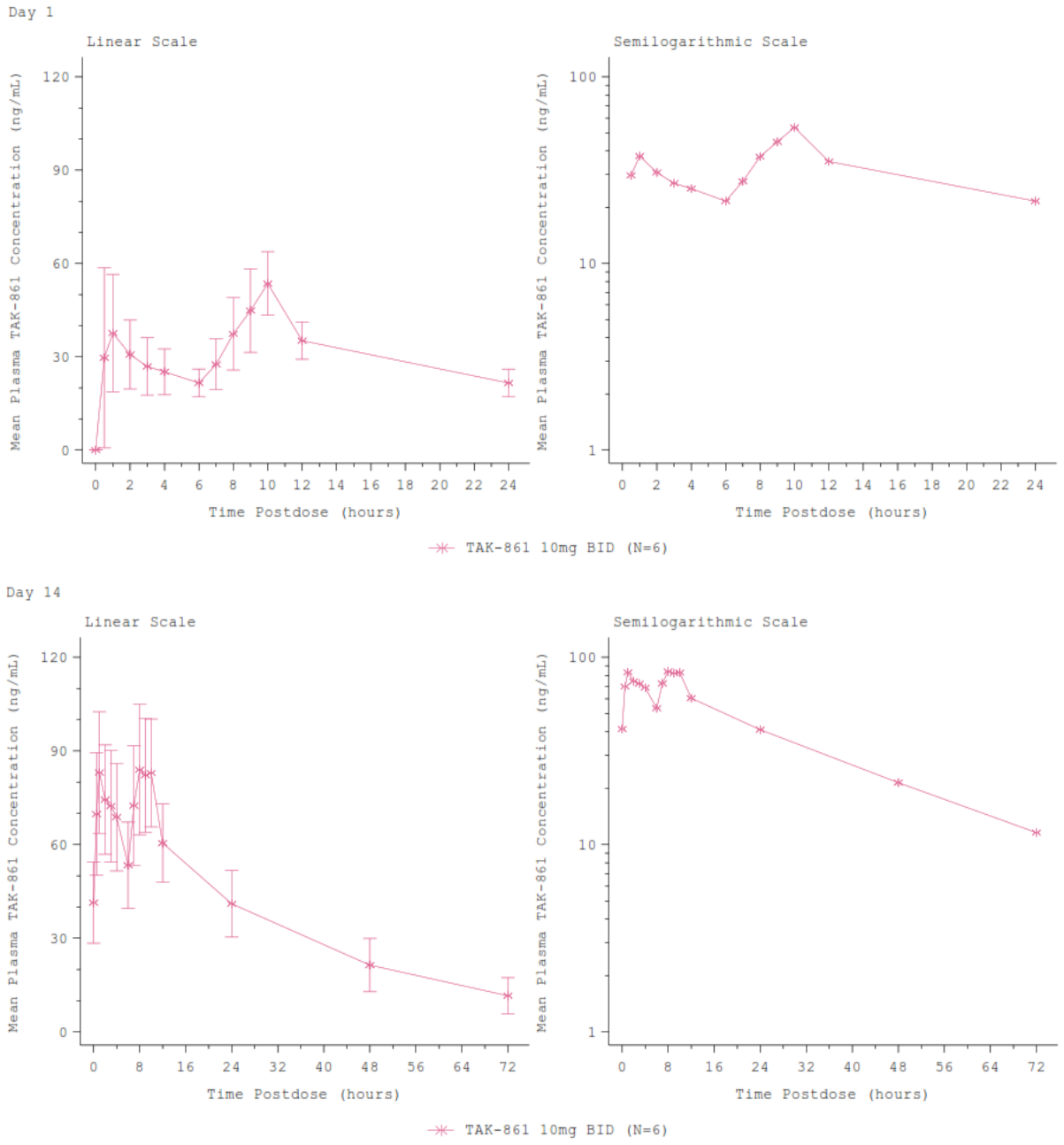
2）パート B（日本人健康成人被験者を対象とした反復投与試験）

TAK-861 5、20 及び 30 mg を QD、TAK-861 10 mg を BID（各投与日の 1 回目及び 2 回目投与の間隔は 6 時間）並びに TAK-861 7 mg を TID（各投与日の 1 回目、2 回目及び 3 回目投与の間隔は 4 時間）の用法及び用量で 14 日間反復経口投与したときの、Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移〔線形スケール（SD あり）及び片対数スケール〕をそれぞれ図 2.7.6.3-3、図 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-5 に、TAK-861 の血漿中 PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3-7、表 2.7.6.3-8 及び表 2.7.6.3-9 に示した。



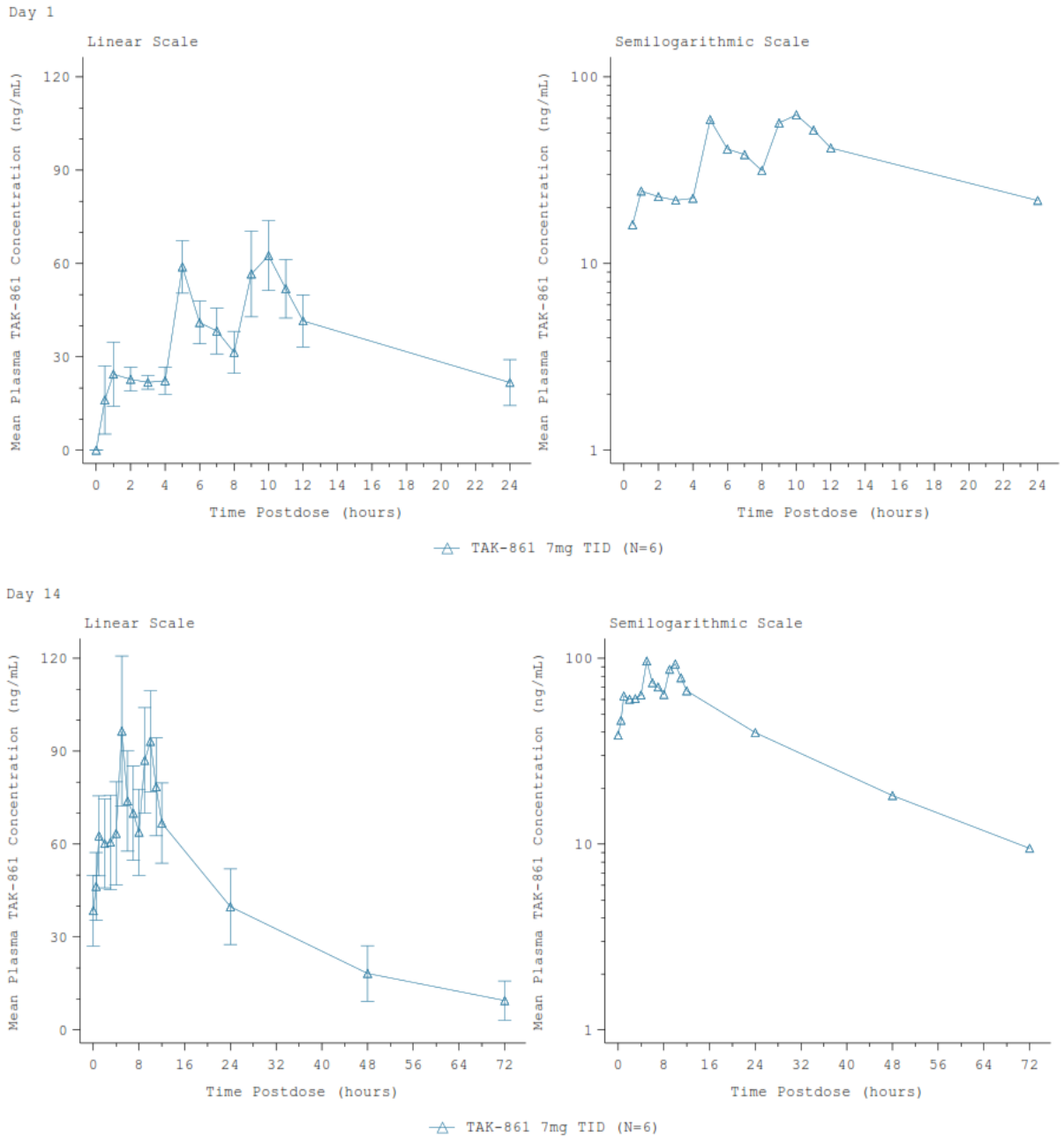
Source: CSR Figure 15.2.5.1.2.1

図 2.7.6.3-3　日本人健康成人被験者に TAK-861 を QD 反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移
〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート B：PK 解析対象集団）



Source: CSR Figure 15.2.5.1.2.2

図 2.7.6.3-4　日本人健康成人被験者に TAK-861 を BID（各投与日の 1 回目及び 2 回目投与の間隔は 6 時間）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート B：PK 解析対象集団）



Source: CSR Figure 15.2.5.1.2.3

図 2.7.6.3-5　日本人健康成人被験者に TAK-861 を TID（各投与日の 1 回目、2 回目及び 3 回目投与の間隔は 4 時間）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート B：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.3-7　日本人健康成人被験者に TAK-861 を QD 反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）
（パート B：PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	TAK-861 5 mg Fasted (B1) (N = 6)	TAK-861 20 mg Fasted (B2) (N = 6)	TAK-861 30 mg Fasted (B3) (N = 6)
Day 1			
n	6	6	6
t_{max}	1.00	1.50	1.00
(h) [a]	(0.50, 2.00)	(1.00, 6.00)	(1.00, 4.00)
C_{max}	25.14	70.95	124.0
(ng/mL)	(31.4)	(28.8)	(15.1)
AUC_{24}	207.6	734.1	1212
(ng*h/mL)	(16.2)	(15.1)	(14.1)
AUC_{last}	207.6	734.1	1212
(ng*h/mL)	(16.2)	(15.1)	(14.1)
Day 14			
n	6	6	5
t_{max}	1.00	1.00	1.00
(h) [a]	(1.00, 2.00)	(0.50, 4.00)	(1.00, 1.00)
$C_{max,ss}$	31.66	102.2	169.6
(ng/mL)	(27.1)	(30.3)	(15.7)
$C_{av,ss}$	14.06	46.10	65.58
(ng/mL)	(18.0)	(24.1)	(17.1)
$AUC_{\tau,ss}$	337.5	1106	1574
(ng*h/mL)	(18.0)	(24.1)	(17.1)
AUC_{last}	583.1	1832	2216
(ng*h/mL)	(24.9)	(35.8)	(21.3)
AUC_{inf}	624.5	1932	2249
(ng*h/mL)	(28.8)	(40.5)	(21.8)
$t_{1/2z}$	24.19	21.33	16.07
(h) [b]	(7.197)	(7.020)	(1.508)
CL/F	15.02	18.49	19.28
(L/h) [c]	(19.2)	(22.6)	(16.4)
V_z/F	521.5	544.4	444.4
(L) [c]	(33.7)	(24.3)	(15.4)
$R_{ac(Cmax)}$	1.259	1.440	1.436
[Day 14/Day 1]	(24.6)	(13.1)	(17.9)
$R_{ac(AUC)}$	1.626	1.507	1.337
[Day 14/Day 1]	(12.1)	(17.7)	(6.2)

Source: CSR Table 15.2.5.3.2.1

a Median (minimum, maximum).

b Mean (SD).

c Mean (CV%).

表 2.7.6.3-8 日本人健康成人被験者に TAK-861 を BID（各投与日の 1 回目及び 2 回目投与の間隔は 6 時間）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）
（パート B：PK 解析対象集団）

	TAK-861 10 mg Fasted (Cohort B4) (N = 6)	
Parameter (unit)	Day 1	Day 14
n	6	6
t_{max} (Dose 1)	0.75	1.00
(h) [a]	(0.50, 5.83)	(1.00, 2.00)
t_{max} (Dose 2)	4.00	3.00
(h) [a]	(3.00, 4.00)	(2.00, 4.00)
C_{max} (Dose 1)	39.51	ND
(ng/mL)	(47.3)	
C_{max} (Dose 2)	53.76	ND
(ng/mL)	(17.4)	
$C_{max,ss}$ (Dose 1)	ND	81.64
(ng/mL)		(24.3)
$C_{max,ss}$ (Dose 2)	ND	87.40
(ng/mL)		(21.9)
AUC_6	148.0	389.3
(ng*h/mL)	(34.5)	(26.1)
AUC_{6-12}	234.3	450.2
(ng*h/mL)	(21.7)	(23.1)
AUC_{6-24}	556.8	1037
(ng*h/mL)	(19.5)	(24.8)
AUC_{24}	709.3	1426
(ng*h/mL)	(19.6)	(25.0)
AUC_{inf}	ND	2612
(ng*h/mL) [d]		(33.9)
$t_{1/2z}$	ND	25.26
(h) [b]		(6.108)
CL/F	ND	14.40
(L/h) [c]		(26.9)
V_z/F	ND	503.4
(L) [c]		(13.6)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 1)	ND	2.066
[Day 14/Day 1]		(41.8)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 2)	ND	1.626
[Day 14/Day 1]		(24.6)
$R_{ac(AUC)}$	ND	2.011
[Day 14/Day 1]		(19.3)

Source: CSR Table 15.2.5.3.2.2

a Median (minimum, maximum).

b Mean (SD).

c Mean (CV%).

d n=5 for AUC_{inf}.

表 2.7.6.3-9　日本人健康成人被験者に TAK-861 を TID（各投与日の 1 回目、2 回目及び 3 回目投与の間隔は 4 時間）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）（パート B：PK 解析対象集団）

	TAK-861 7 mg Fasted (Cohort B5) (N = 6)	
Parameter (unit)	Day 1	Day 14
n	6	6
t_{max} (Dose 1)	2.50	2.00
(h) [a]	(0.50, 3.83)	(1.00, 3.83)
t_{max} (Dose 2)	1.00	1.00
(h) [a]	(1.00, 1.00)	(1.00, 1.00)
t_{max} (Dose 3)	2.00	2.00
(h) [a]	(1.00, 3.00)	(1.00, 2.00)
C_{max} (Dose 1)	26.26	ND
(ng/mL)	(28.2)	
C_{max} (Dose 2)	58.46	ND
(ng/mL)	(13.4)	
C_{max} (Dose 3)	63.05	ND
(ng/mL)	(18.5)	
$C_{max,ss}$ (Dose 1)	ND	65.02
(ng/mL)		(21.1)
$C_{max,ss}$ (Dose 2)	ND	94.16
(ng/mL)		(24.3)
$C_{max,ss}$ (Dose 3)	ND	92.66
(ng/mL)		(16.2)
AUC_4	76.56	217.2
(ng*h/mL)	(23.3)	(21.9)
AUC_{4-8}	164.0	299.7
(ng*h/mL)	(13.9)	(21.2)
AUC_{8-12}	211.4	331.9
(ng*h/mL)	(19.5)	(17.6)
AUC_{8-24}	560.5	943.6
(ng*h/mL)	(24.1)	(20.9)
AUC_{24}	803.6	1461
(ng*h/mL)	(20.2)	(20.9)
AUC_{inf}	ND	2531
(ng*h/mL) [d]		(38.7)
$t_{1/2z}$	ND	22.30
(h) [b]		(7.901)
CL/F	ND	14.62
(L/h) [c]		(19.0)
V_z/F	ND	454.4
(L) [c]		(30.7)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 1)	ND	2.476
[Day 14/Day 1]		(18.7)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 2)	ND	1.611
[Day 14/Day 1]		(16.8)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 3)	ND	1.470
[Day 14/Day 1]		(22.6)
$R_{ac(AUC)}$	ND	1.818
[Day 14/Day 1]		(22.5)

Source: CSR Table 15.2.5.3.2.3
a Median (minimum, maximum).
b Mean (SD).
c Mean (CV%).
d n=5 for AUC_{inf}.

TAK-861 5、20 若しくは 30 mg を QD、TAK-861 10 mg を BID 又は TAK-861 7 mg を TID の用法及び用量で 14 日間反復経口投与したとき、TAK-861 の定常状態における曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）は、用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。TAK-861 10 mg を BID 又は TAK-861 7 mg を TID 反復経口投与したときの TAK-861 の定常状態における 1 日あたりの曝露量（AUC_{24}）の幾何平均値は、TAK-861 20 mg を QD 反復経口投与したときと比較してわずかに増加（それぞれ約 29%及び 32%）した。

TAK-861 を QD、BID 又は TID 14 日間反復経口投与したとき、TAK-861 は速やかに吸収され、Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の t_{max} の中央値は 0.75～4.00 時間であった。

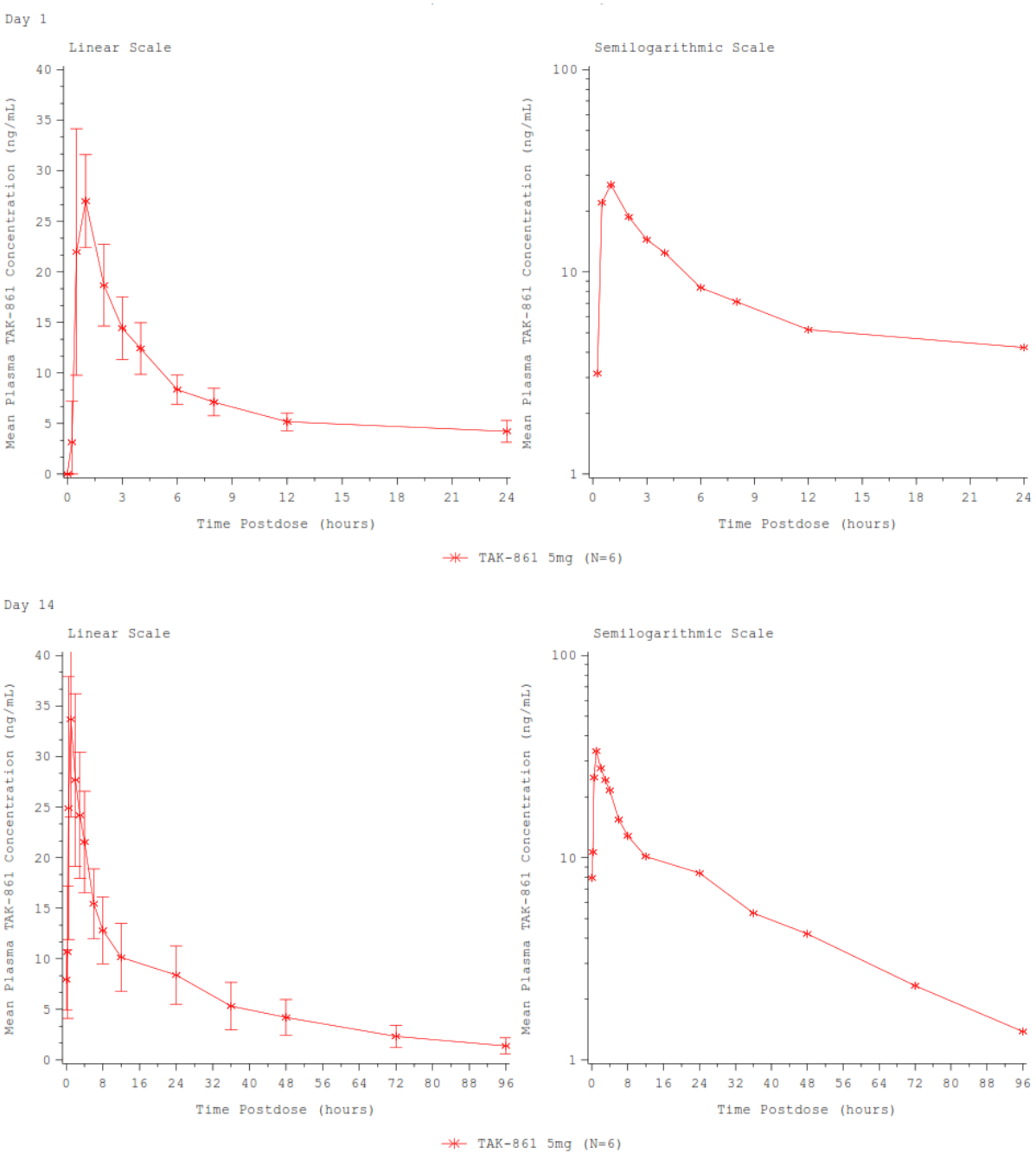
すべての投与群で TAK-861 の $t_{1/2z}$ の平均値は 16.07～25.26 時間であった。

TAK-861 5～30 mg を QD 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する TAK-861 の C_{max} 及び AUC に基づく蓄積率（$R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$）の幾何平均値はそれぞれ 1.259～1.440 及び 1.337～1.626 であり、単回投与時と比較したとき QD 反復経口投与による TAK-861 の曝露量の増加が認められた。これは TAK-861 の $t_{1/2z}$ から予測可能な結果であった。

TAK-861 10 mg を BID 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する TAK-861 の $R_{ac(Cmax)}$の幾何平均値は 1 回目投与及び 2 回目投与でそれぞれ 2.066 及び 1.626 であり、$R_{ac(AUC)}$の幾何平均値は 2.011 であった。また、TAK-861 7 mg を TID 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する TAK-861 の $R_{ac(Cmax)}$の幾何平均値は 1 回目投与、2 回目投与及び 3 回目投与でそれぞれ 2.476、1.611 及び 1.470 であり、$R_{ac(AUC)}$の幾何平均値は 1.818 であった。

3）パート C（日本人健康高齢被験者を対象とした反復投与試験）

TAK-861 5 mg を QD 14 日間反復経口投与したときの、Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.3-6 に、TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.3-10 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.5.1.4

図 2.7.6.3-6　日本人健康高齢被験者に TAK-861 を QD 反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移
〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート C：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.3-10　日本人健康高齢被験者に TAK-861 を QD 反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）
（パート C：PK 解析対象集団）

	TAK-861 5 mg Fasted (Cohort C1) (N = 6)	
Parameter (unit)	Day 1	Day 14
n	6	6
t_{max}	1.00	1.00
(h) [a]	(0.50, 1.00)	(0.50, 1.00)
C_{max}	27.76	ND
(ng/mL)	(24.9)	
$C_{max,ss}$	ND	32.42
(ng/mL)		(33.3)
$C_{av,ss}$	ND	12.86
(ng/mL)		(34.4)
AUC_{24}	180.0	ND
(ng*h/mL)	(20.3)	
$AUC_{\tau,ss}$	ND	308.6
(ng*h/mL)		(34.4)
AUC_{inf}	ND	594.7
(ng*h/mL)		(48.0)
$t_{1/2z}$	ND	28.57
(h) [b]		(6.697)
CL/F	ND	17.05
(L/h) [c]		(38.2)
V_z/F	ND	671.5
(L) [c]		(25.4)
$R_{ac(Cmax)}$	ND	1.168
[Day 14/Day 1]		(25.0)
$R_{ac(AUC)}$	ND	1.714
[Day 14/Day 1]		(26.6)

Source: CSR Table 15.2.5.3.4
a Median (minimum, maximum).
b Mean (SD).
c Mean (CV%).

日本人健康高齢被験者に TAK-861 5 mg を QD 14 日間反復経口投与したときの TAK-861 の定常状態における曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）は、日本人健康成人被験者に同一の用法及び用量で投与したときの値と同程度であった。

TAK-861 5 mg を QD 反復経口投与したとき、TAK-861 は速やかに吸収され、Day 1 及び Day 14 における TAK-861 の t_{max} の中央値はいずれも 1.00 時間であった。

TAK-861 の $t_{1/2z}$ の平均値は 28.57 時間であった。

TAK-861 5 mg を QD 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する TAK-861 の $R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$の幾何平均値はそれぞれ 1.168 及び 1.714 であった。TAK-861 5 mg を QD 反復経口投与後（Day 14）の Day 1 に対する TAK-861 の $R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$は、日本人健康高齢被験者と日本人健康成人被験者で同程度であった。

4）パート D（日本人及び外国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

TAK-861 0.5 及び 4 mg を QD 並びに TAK-861 4 mg を BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕28 日間反復経口投与したときの Day 1、Day 14 及び Day 28 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.3-11 に示した。

表 2.7.6.3-11　日本人及び外国人 NT1 患者に TAK-861 を QD 及び BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕反復経口投与したときの Day 1、Day 14 及び Day 28 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）

（パート D：PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	TAK-861 4 mg QD (Cohort D1) (N = 3)	TAK-861 0.5 mg QD (Cohort D2) (N = 5)	TAK-861 4 mg BID (Cohort D3) (N = 5)
Day 1			
n	3	5	5
t_{max} (h) [a]	1.10 (1.00, 3.00)	1.17 (1.00, 3.00)	ND
t_{max} (Dose 1) (h) [a]	ND	ND	1.07 (1.00, 3.00)
t_{max} (Dose 2) (h) [a]	ND	ND	1.92 (0.00, 3.92)
C_{max} (ng/mL)	15.87 (16.0)	2.641 (26.6)	ND
C_{max} (Dose 1) (ng/mL)	ND	ND	10.42 (71.7)
C_{max} (Dose 2) (ng/mL)	ND	ND	14.51 (80.7)
AUC_{24} (ng*h/mL)	140, 155 [b]	23.29 (24.4)	175.7 (104.4)
Day 14			
n	2	5	4
t_{max} (h) [a]	1.02, 1.13 [b]	1.03 (1.00, 1.43)	ND
t_{max} (Dose 1) (h) [a]	ND	ND	1.08 (1.00, 3.00) [c]
t_{max} (Dose 2) (h) [a]	ND	ND	2.96 (1.62, 6.00)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	21.9, 25.1 [b]	4.450 (17.8)	ND
$C_{max,ss}$ (Dose 1) (ng/mL)	ND	ND	28.18 (64.4) [c]
$C_{max,ss}$ (Dose 2) (ng/mL)	ND	ND	35.69 (22.5)

表 2.7.6.3-11　日本人及び外国人 NT1 患者に TAK-861 を QD 及び BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕反復経口投与したときの Day 1、Day 14 及び Day 28 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）

（パート D：PK 解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)	TAK-861 4 mg QD (Cohort D1) (N = 3)	TAK-861 0.5 mg QD (Cohort D2) (N = 5)	TAK-861 4 mg BID (Cohort D3) (N = 5)
Day 28			
n	2	5	3
t_{max} (h) [a]	1.00, 2.87 [b]	1.02 (1.00, 1.52)	ND
t_{max} (Dose 1) (h) [a]	ND	ND	3.00 (0.97, 3.00)
t_{max} (Dose 2) (h) [a]	ND	ND	3.92 (2.02, 4.00)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	17.1, 20.7 [b]	4.376 (21.5)	ND
$C_{max,ss}$ (Dose 1) (ng/mL)	ND	ND	26.02 (67.5)
$C_{max,ss}$ (Dose 2) (ng/mL)	ND	ND	37.77 (34.8)
$C_{av,ss}$ (ng/mL)	9.55, 11.9 [b]	2.021 (32.3)	ND
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/mL)	228, 286 [b]	48.65 (32.5)	ND
AUC_{24} (ng*h/mL)	ND	ND	535.9 (40.4)
$R_{ac(Cmax)}$ [Day 28/Day 1]	0.945, 1.25 [b]	1.657 (21.8)	ND
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 1) [Day 28/Day 1]	ND	ND	2.138 (55.8)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 2) [Day 28/Day 1]	ND	ND	2.623 (84.7)
$R_{ac(AUC)}$ [Day 28/Day 1]	1.47, 2.04 [b]	2.089 (24.8)	3.366 (111.6)

Source: CSR Table 15.2.5.3.5.1 and 15.2.5.3.5.2

a Median (minimum, maximum).

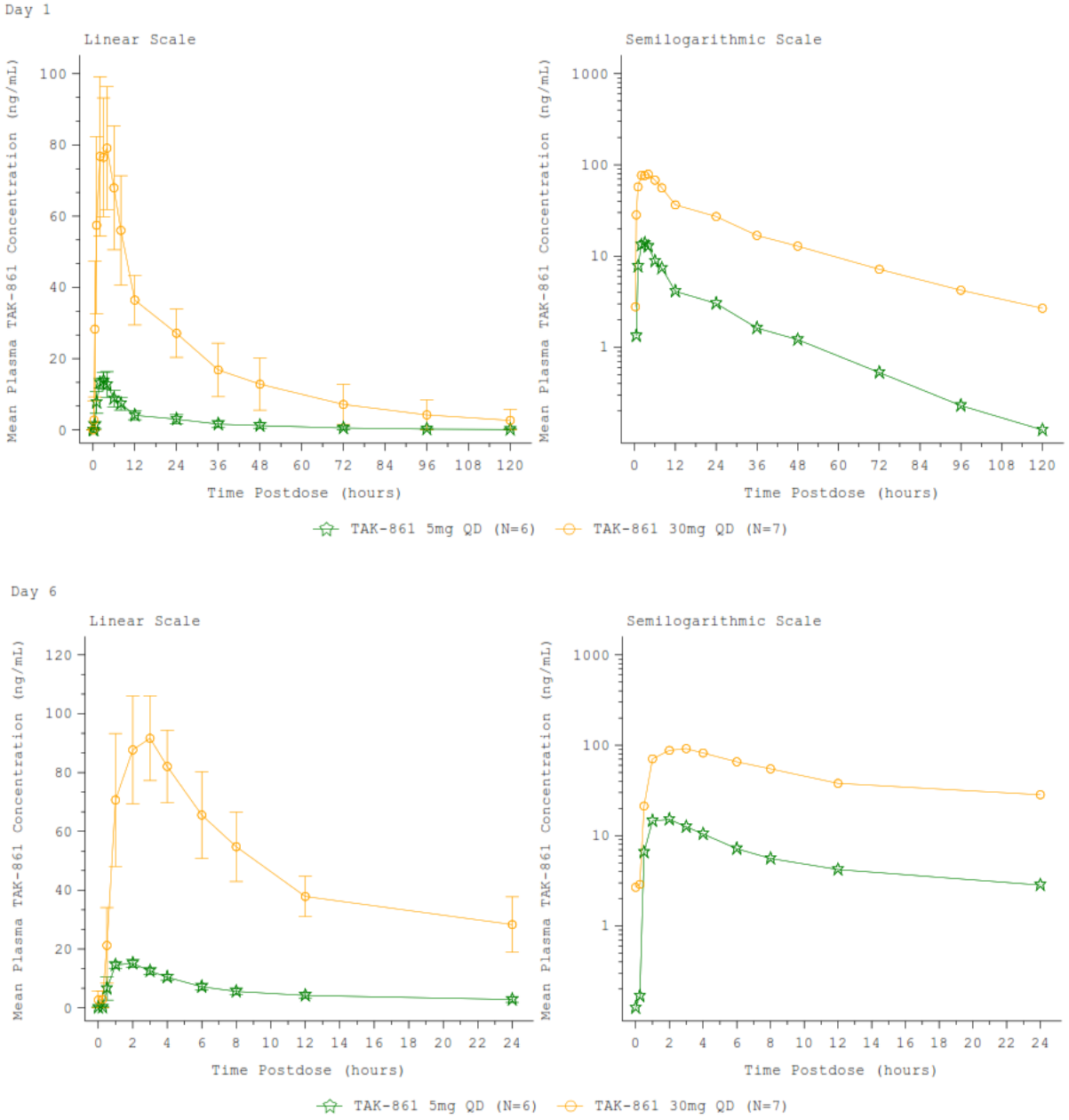
b Minimum and maximum are provided when n = 2.

c n = 3 for $C_{max,ss}$ (Dose 1) and t_{max} (Dose 1).

NT1 患者に TAK-861 0.5 若しくは 4 mg を QD 又は TAK-861 4 mg を BID 28 日間反復経口投与したときの TAK-861 の PK プロファイルは、健康被験者から得られた PK データに基づき概ね予測可能な結果であった。なお、例数が限られていたため解釈には注意が必要である。

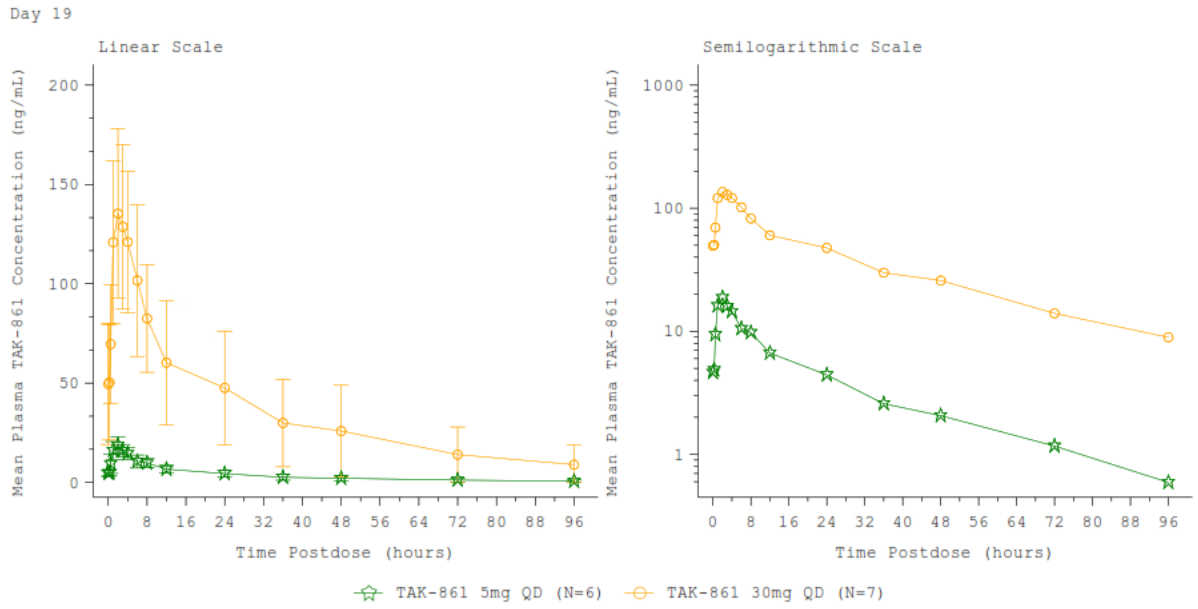
5）パート E（外国人健康成人被験者を対象とした単回／反復投与試験）

TAK-861 5 及び 30 mg を単回経口投与（Day 1）したときの Day 1 並びに QD 14 日間反復経口投与（Day 6～Day 19）したときの Day 6 及び Day 19 における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.3-7 に、TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.3-12 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.5.1.3.1
120 hours after Day 1 dose is also predose of Day 6.

図 2.7.6.3-7　外国人健康成人被験者に TAK-861 を単回経口投与したときの Day 1（単回経口投与）並びに QD 反復経口投与したときの Day 6（反復経口投与の Day 1）及び Day 19（反復経口投与の Day 14）における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移
〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート E：PK 解析対象集団）



Source: CSR Figure 15.2.5.1.3.1
120 hours after Day 1 dose is also predose of Day 6.

図 2.7.6.3-7　外国人健康成人被験者に TAK-861 を単回経口投与したときの Day 1（単回経口投与）並びに QD 反復経口投与したときの Day 6（反復経口投与の Day 1）及び Day 19（反復経口投与の Day 14）における TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移
〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート E：PK 解析対象集団）（続き）

表 2.7.6.3-12　外国人健康成人被験者に TAK-861 を単回経口投与したときの Day 1（単回経口投与）並びに QD 反復経口投与したときの Day 6（反復経口投与の Day 1）及び Day 19（反復経口投与の Day 14）における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）

（パート E：PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	TAK-861 5 mg Fasted (E1) (N=6)	TAK-861 30 mg Fasted (E2) (N=7)
Day 1		
n	5 [a]	7
t_{max}	3.02	4.03
(h) [b]	(2.05, 4.02)	(0.53, 4.05)
C_{max}	14.54	84.03
(ng/mL)	(16.5)	(22.2)
AUC_{24}	133.5	1062
(ng*h/mL)	(22.3)	(19.4)
AUC_{last}	200.4	1866
(ng*h/mL)	(37.6)	(32.8)
AUC_{inf}	206.5	1965
(ng*h/mL)	(38.4)	(38.6)
$t_{1/2z}$	20.20	27.61
(h) [c]	(5.635)	(10.23)
CL/F	25.43	16.08
(L/h) [d]	(34.5)	(30.5)
V_z/F	701.1	583.0
(L) [d]	(24.4)	(20.4)
Day 6		
n	4	7 [e]
t_{max}	2.09	2.25
(h) [b]	(1.03, 2.30)	(2.03, 6.25)
C_{max}	15.41	99.41
(ng/mL)	(8.5)	(8.8)
AUC_{24}	135.9	1129
(ng*h/mL)	(16.3)	(11.7)
AUC_{last}	135.9	1129
(ng*h/mL)	(16.3)	(11.7)

表 2.7.6.3-12　外国人健康成人被験者に TAK-861 を単回経口投与したときの Day 1（単回経口投与）並びに QD 反復経口投与したときの Day 6（反復経口投与の Day 1）及び Day 19（反復経口投与の Day 14）における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）

（パート E：PK 解析対象集団）（続き）

Parameter (unit)	TAK-861 5 mg Fasted (E1) (N=6)	TAK-861 30 mg Fasted (E2) (N=7)
Day 19		
n	4	6
t_{max}	2.09	2.06
(h) [b]	(2.05, 2.15)	(1.02, 3.02)
$C_{max,ss}$	18.44	138.6
(ng/mL)	(20.8)	(25.2)
$C_{av,ss}$	8.196	69.73
(ng/mL)	(26.3)	(40.6)
$AUC_{\tau,ss}$	197.2	1684
(ng*h/mL)	(26.4)	(40.8)
AUC_{last}	308.5	2892
(ng*h/mL)	(40.9)	(61.2)
AUC_{inf}	332.0	3163
(ng*h/mL)	(45.5)	(70.0)
$t_{1/2z}$	25.28	28.08
(h) [c]	(11.13)	(8.026)
CL/F	25.95	18.92
(L/h) [d]	(23.4)	(36.2)
V_z/F	903.1	704.9
(L) [d]	(41.0)	(18.9)
$R_{ac(Cmax)}$ [Day 19/Day 1]	1.335	1.534
	(14.8)	(22.6)
$R_{ac(AUC)}$ [Day 19/Day 1]	1.478	1.512
	(20.6)	(25.4)
$R_{ac(Cmax)}$ [Day 19/Day 6]	1.196	1.372
	(21.5)	(28.7)
$R_{ac(AUC)}$ [Day 19/Day 6]	1.452	1.491
	(21.4)	(32.0)

Source: CSR Table 15.2.5.3.3

a n = 5 for C_{max}, t_{max}, and n = 4 for AUCs, CL/F, V_z/F, and $t_{1/2z}$.

b Median (minimum, maximum).

c Mean (SD).

d Mean (CV%).

e n = 7 for C_{max} and t_{max}, and n = 6 for AUCs.

TAK-861 5 又は 30 mg を単回経口投与したとき、TAK-861 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。また、TAK-861 5 又は 30 mg を QD 14 日間反復経口投与したとき、TAK-861 の定常状態における曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）は用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。

TAK-861 30 mg を QD 14 日間反復投与したとき、定常状態における曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の幾何平均値は外国人被験者（パート E）と日本人被験者（パート B）で同程度であった。一方で、TAK-861 5 mg を QD 14 日間反復投与したとき、定常状態における曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の幾何平均値は日本人被験者（パート B）と比較して外国人被験者

（パート E）では約 40%低かったが、TAK-861 5 mg を QD 14 日間反復投与した外国人被験者の例数は限られていたため解釈には注意が必要である。また、体重の平均値は外国人被験者と比較して日本人被験者で約 20%低く、体重の違いが TAK-861 の曝露量の差に寄与した可能性が考えられた。

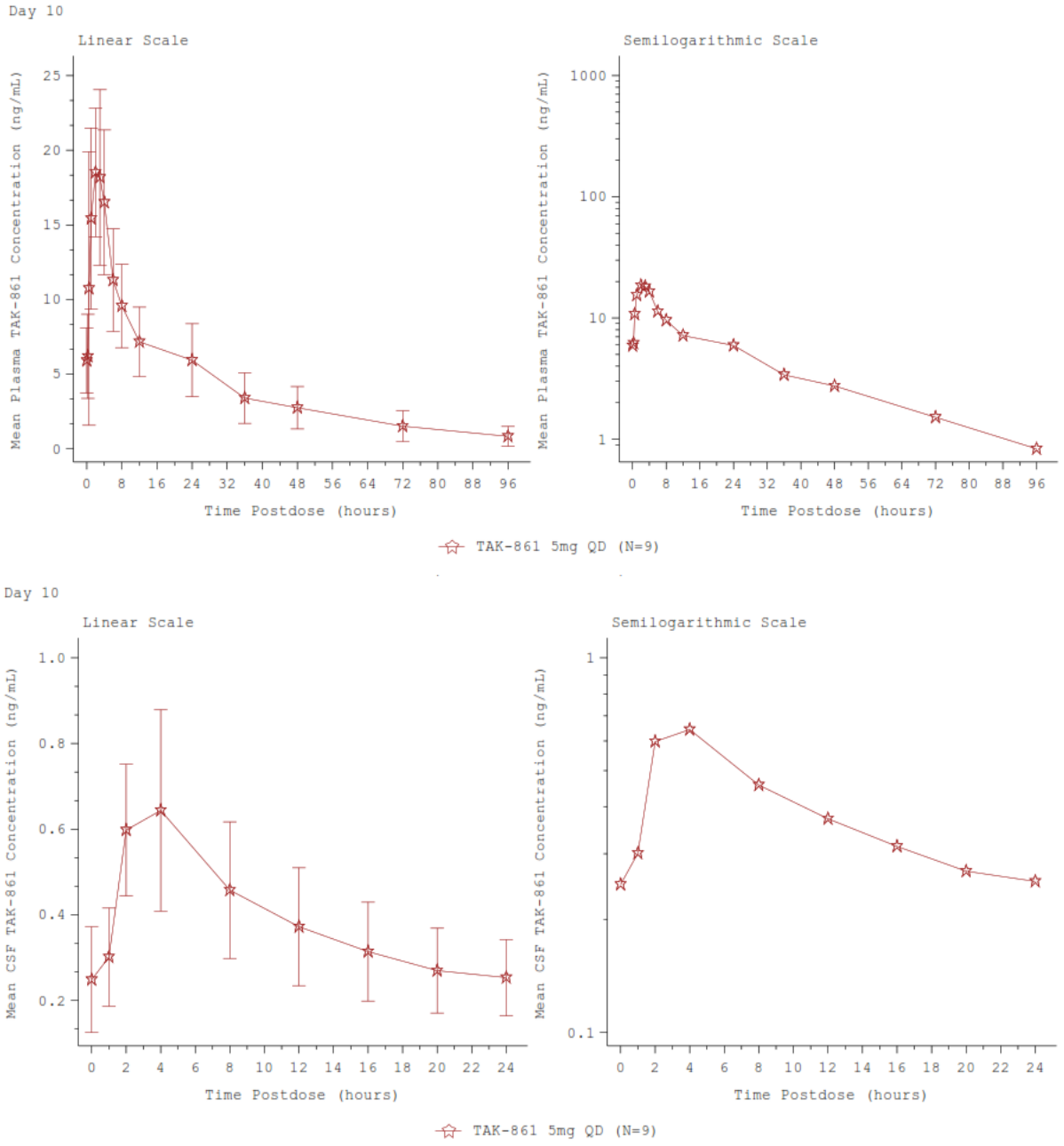
TAK-861 を単回又は反復経口投与したとき、TAK-861 は速やかに吸収され、TAK-861 の t_{max} の中央値は 2.06～4.03 時間であった。

TAK-861 5 又は 30 mg を単回経口投与したときの TAK-861 の $t_{1/2z}$ の平均値は 20.20～27.61 時間、TAK-861 5 又は 30 mg を反復経口投与したときの TAK-861 の $t_{1/2z}$ の平均値は 25.28～28.08 時間であった。

TAK-861 5 又は 30 mg を QD 反復経口投与後（Day 19）の Day 6 に対する TAK-861 の $R_{ac(Cmax)}$及び $R_{ac(AUC)}$の幾何平均値はそれぞれ 1.196～1.372 及び 1.452～1.491 であり、単回投与時と比較して QD 反復経口投与による TAK-861 の曝露量の増加が認められた。これは TAK-861 の $t_{1/2z}$ から予測可能な結果であった。

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

TAK-861 5 mg を QD 10 日間反復経口投与したときの、Day 10 における TAK-861 の血漿中濃度及び CSF 中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.3-8 に、TAK-861 の血漿中及び CSF 中 PK パラメータを表 2.7.6.3-13 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.5.1.6.1 and 15.2.5.8

図 2.7.6.3-8　外国人健康成人被験者に TAK-861 を QD 反復経口投与したときの Day 10 における TAK-861 の血漿中濃度及び CSF 中濃度の平均値の推移
〔左：線形スケール（SD あり）、右：片対数スケール〕
（パート F：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.3-13　外国人健康成人被験者に TAK-861 を QD 反復経口投与したときの Day 10 における TAK-861 の血漿中及び CSF 中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）
（パート F：PK 解析対象集団）

	TAK-861 5 mg Fasted (Cohort F1) (N = 9)	
Parameter (unit)	Plasma	CSF
n	9	6
t_{max} (h) [a]	2.05 (0.53, 3.07)	4.00 (1.98, 4.03)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	19.38 (30.1)	0.6396 (36.4)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/mL)	213.3 (32.3)	8.845 (38.9)
Ratio CSF/Plasma (AUC)	ND	0.04364 (17.8)

Source: CSR Table 15.2.5.3.6 and 15.2.5.12
a Median (minimum, maximum).

TAK-861 5 mg を QD 10 日間反復経口投与したとき、TAK-861 の CSF 中濃度は投与後 24 時間まで定量可能であった。血漿中に対する CSF 中の $AUC_{\tau,ss}$ の比（0.04364）は TAK-861 のヒト血漿中におけるタンパク非結合率（2.2%～3.8%）と概ね同程度であり、TAK-861 の中枢への移行性は良好であることが示唆された。

7）パート G（中国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

TAK-861 4 mg を BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕28 日間反復経口投与したときの Day 1、Day 14 及び Day 28 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.3-14 に示した。

表 2.7.6.3-14 中国人 NT1 患者に TAK-861 を BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕反復経口投与したときの Day 1、Day 14 及び Day 28 における TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（幾何平均値及び幾何 CV%）
（パート G：PK 解析対象集団）

	TAK-861 4 mg BID (Cohort G1) (N = 9)		
Parameter (unit)	Day 1	Day 14	Day 28
n	9	9	8
t_{max} (Dose 1)	1.20	0.90	0.97
(h) [a,e]	(0.50, 3.08)	(0.52, 1.05)	(0.47, 3.03)
t_{max} (Dose 2)	1.97	2.00	1.95
(h) [a,e]	(1.52, 3.48)	(1.88, 2.17)	(1.78, 3.95)
C_{max} (Dose 1)	26.13	ND	ND
(ng/mL)	(21.7)		
C_{max} (Dose 2)	33.26	ND	ND
(ng/mL)	(28.0)		
$C_{max,ss}$ (Dose 1)	ND	49.46	44.53
(ng/mL)		(27.5)	(38.3)
$C_{max,ss}$ (Dose 2)	ND	51.31	46.72
(ng/mL)		(28.1)	(23.8)
AUC_{12}	258.6	436.1	416.0
(ng*h/mL)	(19.3)	(30.5)	(29.0)
AUC_{24}	389.9	ND	653.2
(ng*h/mL)	(22.1)		(33.4)
AUC_{inf}	ND	ND	979.6
(ng*h/mL) [d]			(25.4)
$t_{1/2z}$	ND	ND	26.51
(h) [b,d]			(8.978)
CL/F	ND	ND	12.78
(L/h) [c]			(29.0)
V_z/F	ND	ND	541.9
(L) [c,d]			(44.5)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 1)	ND	ND	1.668
[Day 28/Day 1]			(33.3)
$R_{ac(Cmax)}$ (Dose 2)	ND	ND	1.392
[Day 28/Day 1]			(25.0)
$R_{ac(AUC)}$	ND	ND	1.669
[Day 28/Day 1]			(15.9)

Source: CSR Addendum Table 15.2.5.2

a Median (minimum, maximum).

b Arithmetic Mean (SD).

c Arithmetic Mean (CV%).

d n=4 for AUC_{inf}, and n=6 for $t_{1/2z}$ and V_z/F. AUC_{inf}, $t_{1/2z}$ and V_z/F of [redacted] and [redacted] were excluded from the descriptive statistics, as the adjusted R^2 of regression was ≥0.80; AUC_{inf} of [redacted] and [redacted] were excluded from the descriptive statistics, as the %extrapolated area is >20%.

e t_{max} (Dose 1) was reported relative to Dose 1 and t_{max} (Dose 2) was reported relative to Dose 2.

中国人 NT1 患者に TAK-861 4 mg を BID 28 日間反復経口投与したとき、TAK-861 の定常状態（Day 28）における AUC_{24} は非中国人 NT1 患者（パート D）と概ね同程度であった。定常状態（Day 28）における $C_{max,ss}$（$C_{max,ss}$ (Dose 1)及び $C_{max,ss}$ (Dose 2)）は非中国人 NT1 患者（パート D）と比較して中国人 NT1 患者（パート G）でわずかに高い傾向が認められたが、例数が限られていたことに加え、パート D において TAK-861 4 mg の BID 28 日間反復

経口投与を受けた非中国人 NT1 患者のうち 1 例は $C_{max,ss}$ (Dose 1)及び $C_{max,ss}$ (Dose 2)の値が高かったことから、解釈には注意が必要である。また、パート G においては TAK-861 の錠剤として T2 錠を使用した[4]ことに起因した可能性も考えられる。

（4）PD の結果

NT1 患者を対象に実施したパート D 及び G における PD 評価項目のうち、主要な PD の結果のみを以下に記載した。

1）パート D（日本人及び外国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

① MWT による平均睡眠潜時

TAK-861 の各用量群では、平均睡眠潜時のベースラインからの延長が Day 1 の早期に認められた。Day 28 における TAK-861 の各用量群の平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、TAK-861 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群でそれぞれ 4.66（-2.79, 12.11）分、12.71（3.47, 21.96）分及び 20.55（12.66, 28.44）分であり、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群では、統計学的に有意（p=0.0105 及び p<0.0001）かつ臨床的に意味のある平均睡眠潜時の延長が示された。また、4 mg BID 群では、Day 1 及び Day 14 においても、当該最小二乗平均値のプラセボ群との差は統計学的に有意（p=0.0078 及び p=0.0315）であった。

② ESS

Day 28 における TAK-861 の各用量群の ESS 合計スコア（EDS の主観的尺度）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（95% CI）は、TAK-861 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群でそれぞれ-2.25（-8.52, 4.01）、-12.87（-21.14, -4.60）及び-9.55（-16.23, -2.87）であり、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群では、統計学的に有意（p=0.0054 及び p=0.0087）かつ臨床的に意味のある ESS 合計スコアの低下が示された。

③ WCR

Day 28 における WCR のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、プラセボ群、TAK-861 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群でそれぞれ-21.81（71.005）%、-29.41（62.918）%、-91.80（7.439）%及び-78.93（20.968）%であり、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群で顕著な低下が示された。

[4] パートG以外においては、錠剤としてT1錠を使用した。TAK-861-1007試験においてT1錠としてTAK-861を単回経口投与時（2×5 mg錠として投与）に対するT2錠としてTAK-861を単回経口投与時（2×5 mg錠として投与）の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、TAK-861のC_{max}の幾何平均値は約18%上昇し、AUC_{inf}の幾何平均値は約9%増加した。

2）パートG（中国人NT1患者を対象とした反復投与試験）

① MWTによる平均睡眠潜時

Day 28におけるTAK-861 4 mg BID群の平均睡眠潜時について、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（95% CI）は34.83（26.28, 43.38）分であり、統計学的に有意（p=0.0001）な平均睡眠潜時の延長が示された。また、4 mg BID群では、Day 1及びDay 14においても、当該最小二乗平均値のプラセボ群との差は統計学的に有意（p<0.0001及びp=0.0004）であった。

② ESS

Day 28におけるTAK-861 4 mg BID群のESS合計スコアについて、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（95% CI）は-17.46（-21.27, -13.65）であり、統計学的に有意（p<0.0001）なESS合計スコアの低下が示された。また、4 mg BID群では、Day 7、Day 14及びDay 21においても当該最小二乗平均値のプラセボ群との差は統計学的に有意（p<0.0001、p=0.0010及びp=0.0002）であった。

③ WCR

Day 28におけるWCRのベースラインからの変化率の平均値（SD）は、プラセボ群及びTAK-861 4 mg BID群でそれぞれ-63.611（25.5703）%及び-89.602（19.9205）%であった。また、Day 28におけるプラセボ群に対する4 mg BID群のWCRのIRRは0.20（p=0.0134）であり、カタプレキシーの発現リスクはプラセボ群と比較して4 mg BID群で低かった。

（5）安全性の結果

1）有害事象

試験全体を通じて、TEAEの程度は多くが軽度又は中等度であり、重度のTEAEはTAK-861群全体で3例〔TAK-861 4 mg QD群1例（コホートD1）、TAK-861 4 mg BID群2例（コホートG1）〕にみられた。

死亡に至ったTEAEの発現はなく、死亡以外の重篤なTEAEは、プラセボ群の1例（コホートG）に筋損傷が1件（中等度、治験薬と関連なし）発現したのみであった。

治験薬の投与中止に至ったTEAEは、プラセボ群で1例、TAK-861群全体で4例にみられ、その内訳は、不眠症〔TAK-861 4 mg QD群1例（コホートD1）、30 mg QD群1例（コホートB3）〕、筋損傷〔プラセボ群1例（コホートG）〕、SARS-CoV-2検査陽性〔5 mg QD群1例（コホートE1）〕、並びに拡張期血圧上昇〔30 mg QD群1例（コホートE2）〕であった。このうち、2例にみられた不眠症は治験薬と関連ありと判断されたが、転帰はいずれも回復であった。

① パートA（日本人健康成人被験者を対象とした単回投与試験）

パートAで発現したTEAEの概略を表2.7.6.3-15に、すべてのTEAEを表2.7.6.3-16に、治験薬と関連ありと判断されたTEAEを表2.7.6.3-17にそれぞれ示した。

TEAE は、プラセボ群で 2 例（14.3%）、TAK-861 1 mg 群で 2 例（33.3%）、10 mg 群で 2 例（33.3%）、25 mg 群で 1 例（16.7%）、50 mg 群で 2 例（33.3%）、75 mg 群で 5 例（83.3%）にみられた。

いずれかの TAK-861 群で 2 例以上にみられた TEAE は、血圧上昇〔1 mg 群 2 例（33.3%）、10 mg 群 1 例（16.7%）、25 mg 群 1 例（16.7%）、75 mg 群 1 例（16.7%）〕、不眠症〔50 mg 群 1 例（16.7%）、75 mg 群 4 例（66.7%）〕、頻尿〔75 mg 群 2 例（33.3%）〕であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

TEAE の程度は、75 mg 群の 1 例にみられた中等度の尿意切迫及び頻尿を除き、いずれも軽度であった。

腎及び尿関連事象（SOC「腎および尿路障害」に含まれる PT、以下同様）について、プラセボ群では発現がなかったのに対し、TAK-861 群では投与群全体で 3 例（7.1%）に発現し、その被験者ごとの内訳は、尿意切迫及び尿閉（50 mg 群 1 例）、尿意切迫及び頻尿（75 mg 群 1 例）、並びに頻尿及び尿閉（75 mg 群 1 例）であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その程度は軽度又は中等度であり、重度の事象はみられなかった。

表 2.7.6.3-15　TEAE の概略－パート A（安全性解析対象集団）

	Placebo Fasted (A) (N=14) n (%)	Placebo Fed (A) (N=2) n (%)	TAK-861 1 mg (A1) (N=6) n (%)	TAK-861 3 mg (A2) (N=6) n (%)	TAK-861 5 mg Fasted (A3) (N=6) n (%)	TAK-861 5 mg Fed (A3) (N=6) n (%)	TAK-861 10 mg (A4) (N=6) n (%)	TAK-861 25 mg (A5) (N=6) n (%)	TAK-861 50 mg (A6) (N=6) n (%)	TAK-861 75 mg (A7) (N=6) n (%)	Pooled TAK-861 (A) (N=42) n (%)
Any TEAEs	2 (14.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	12 (28.6)
Any Drug-related TEAEs	0	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	11 (26.2)
Intensity of TEAEs											
Mild	2 (14.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	11 (26.2)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-related Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Resulting in Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.1

表 2.7.6.3-16　すべての TEAE－パート A（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo Fasted (A) (N=14) n (%)	Placebo Fed (A) (N=2) n (%)	TAK-861 1 mg (A1) (N=6) n (%)	TAK-861 3 mg (A2) (N=6) n (%)	TAK-861 5 mg Fasted (A3) (N=6) n (%)	TAK-861 5 mg Fed (A3) (N=6) n (%)	TAK-861 10 mg (A4) (N=6) n (%)	TAK-861 25 mg (A5) (N=6) n (%)	TAK-861 50 mg (A6) (N=6) n (%)	TAK-861 75 mg (A7) (N=6) n (%)	Pooled TAK-861 (A) (N=42) n (%)
Any TEAEs	2 (14.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	12 (28.6)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (7.1)	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	7 (16.7)
血圧上昇	0	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	5 (11.9)
心拍数増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (11.9)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (11.9)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (7.1)
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.8)
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (4.8)
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.8)

Source: CSR Table 15.3.1.2.1.1
MedDRA Ver.25.0

表 2.7.6.3-17　治験薬と関連ありと判断された TEAE－パート A（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo Fasted (A) (N=14) n (%)	Placebo Fed (A) (N=2) n (%)	TAK-861 1 mg (A1) (N=6) n (%)	TAK-861 3 mg (A2) (N=6) n (%)	TAK-861 5 mg Fasted (A3) (N=6) n (%)	TAK-861 5 mg Fed (A3) (N=6) n (%)	TAK-861 10 mg (A4) (N=6) n (%)	TAK-861 25 mg (A5) (N=6) n (%)	TAK-861 50 mg (A6) (N=6) n (%)	TAK-861 75 mg (A7) (N=6) n (%)	Pooled TAK-861 (A) (N=42) n (%)
Any Drug-related TEAEs	0	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	11 (26.2)
臨床検査	0	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	6 (14.3)
血圧上昇	0	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	5 (11.9)
心拍数増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.8)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (11.9)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (11.9)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (7.1)
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.8)
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (4.8)
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.8)

Source: CSR Table 15.3.1.2.4.1
MedDRA Ver.25.0

② パートB（日本人健康成人被験者を対象とした反復投与試験）

パートBで発現したTEAEの概略を表2.7.6.3-18に、すべてのTEAEを表2.7.6.3-19に、治験薬と関連ありと判断されたTEAEを表2.7.6.3-20にそれぞれ示した。

TEAEは、プラセボ群で2例（20.0%）、TAK-861 5 mg QD群で3例（50.0%）、20 mg QD群で5例（83.3%）、30 mg QD群で4例（66.7%）、10 mg BID群で5例（83.3%）、7 mg TID群で6例（100.0%）にみられた。

いずれかのTAK-861群で2例以上にみられたTEAEは、不眠症〔20 mg QD群2例（33.3%）、30 mg QD群4例（66.7%）、10 mg BID群3例（50.0%）、7 mg TID群6例（100.0%）〕、頻尿〔30 mg QD群2例（33.3%）、10 mg BID群3例（50.0%）、7 mg TID群4例（66.7%）〕、尿意切迫〔20 mg QD群2例（33.3%）、30 mg QD群1例（16.7%）、10 mg BID群1例（16.7%）、7 mg TID群1例（16.7%）〕であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

TEAEの程度は、いずれの事象も軽度であった。

腎及び尿関連事象は、プラセボ群で1例（10.0%）、TAK-861 20 mg QD群で2例（33.3%）、30 mg QD群で2例（33.3%）、10 mg BID群で3例（50.0%）、7 mg TID群で5例（83.3%）にみられた。TAK-861群全体で10%超の被験者にみられた腎及び尿関連事象は、頻尿〔9例（30.0%）〕及び尿意切迫〔5例（16.7%）〕であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その程度はすべて軽度であった。

表 2.7.6.3-18　TEAE の概略－パート B（安全性解析対象集団）

	Placebo (B) (N=10) n (%)	TAK-861 5 mg (B1) (N=6) n (%)	TAK-861 20 mg (B2) (N=6) n (%)	TAK-861 30 mg (B3) (N=6) n (%)	TAK-861 10 mg BID (B4) (N=6) n (%)	TAK-861 7 mg TID (B5) (N=6) n (%)	Pooled TAK-861 (B) (N=30) n (%)
Any TEAEs	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	23 (76.7)
Any Drug-related TEAEs	2 (20.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	20 (66.7)
Intensity of TEAEs							
Mild	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	23 (76.7)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.3)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0
Drug-related Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs Resulting in Death	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.2

表 2.7.6.3-19　すべての TEAE－パート B（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (B) (N=10) n (%)	TAK-861 5 mg (B1) (N=6) n (%)	TAK-861 20 mg (B2) (N=6) n (%)	TAK-861 30 mg (B3) (N=6) n (%)	TAK-861 10 mg BID (B4) (N=6) n (%)	TAK-861 7 mg TID (B5) (N=6) n (%)	Pooled TAK-861 (B) (N=30) n (%)
Any TEAEs	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	23 (76.7)
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	3 (10.0)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
腹痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
異常感	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
臨床検査	1 (10.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
血圧上昇	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	3 (10.0)
背部痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.3)
筋肉痛	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
頚部痛	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
神経系障害	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	3 (10.0)
浮動性めまい	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
頭痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.3)
精神障害	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100.0)	15 (50.0)
不眠症	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100.0)	15 (50.0)
腎および尿路障害	1 (10.0)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	12 (40.0)
頻尿	0	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (30.0)
尿意切迫	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (16.7)
尿閉	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)

Source: CSR Table 15.3.1.2.1.2
MedDRA Ver.25.0

表 2.7.6.3-20　治験薬と関連ありと判断された TEAE－パート B（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (B) (N=10) n (%)	TAK-861 5 mg (B1) (N=6) n (%)	TAK-861 20 mg (B2) (N=6) n (%)	TAK-861 30 mg (B3) (N=6) n (%)	TAK-861 10 mg BID (B4) (N=6) n (%)	TAK-861 7 mg TID (B5) (N=6) n (%)	Pooled TAK-861 (B) (N=30) n (%)
Any Drug-related TEAEs	2 (20.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	20 (66.7)
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (6.7)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
異常感	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
臨床検査	1 (10.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (6.7)
血圧上昇	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
神経系障害	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	3 (10.0)
浮動性めまい	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.7)
頭痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.3)
精神障害	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100.0)	15 (50.0)
不眠症	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100.0)	15 (50.0)
腎および尿路障害	1 (10.0)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	12 (40.0)
頻尿	0	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (30.0)
尿意切迫	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (16.7)
尿閉	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)

Source: CSR Table 15.3.1.2.4.2

MedDRA Ver.25.0

③ パートC（日本人健康高齢被験者を対象とした反復投与試験）

パートCで発現したTEAEの概略を表2.7.6.3-21に、すべてのTEAEを表2.7.6.3-22に、治験薬と関連ありと判断されたTEAEを表2.7.6.3-23にそれぞれ示した。

TEAEは、TAK-861 5 mg QD群で5例（83.3%）にみられ、プラセボ群での発現はなかった。

5 mg QD群で2例以上にみられたTEAEは、尿意切迫〔4例（66.7%）〕及び頻尿〔3例（50.0%）〕であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

TEAEの程度は、5 mg QD群の1例にみられた中等度の便秘及び尿意切迫を除き、いずれも軽度であった。

腎及び尿関連事象は5 mg QD群の5例（83.3%）にみられ、その内訳は、頻尿及び尿意切迫（2例）、尿意切迫（2例）、頻尿（1例）であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その程度は1例にみられた中等度の尿意切迫を除き、いずれも軽度であった。

表2.7.6.3-21　TEAEの概略－パートC（安全性解析対象集団）

	Placebo (C) (N=2) n (%)	TAK-861 5 mg (C1) (N=6) n (%)
Any TEAEs	0	5 (83.3)
Any Drug-related TEAEs	0	5 (83.3)
Intensity of TEAEs		
Mild	0	4 (66.7)
Moderate	0	1 (16.7)
Severe	0	0
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0
Serious TEAEs	0	0
Drug-related Serious TEAEs	0	0
Serious TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0
TEAEs Resulting in Death	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.3

表 2.7.6.3-22　すべての TEAE－パート C（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (C) (N=2) n (%)	TAK-861 5 mg (C1) (N=6) n (%)
Any TEAEs	0	5 (83.3)
胃腸障害	0	2 (33.3)
便秘	0	1 (16.7)
下痢	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)
倦怠感	0	1 (16.7)
臨床検査	0	1 (16.7)
血圧上昇	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)
背部痛	0	1 (16.7)
腎および尿路障害	0	5 (83.3)
尿意切迫	0	4 (66.7)
頻尿	0	3 (50.0)

Source: CSR Table 15.3.1.2.1.3
MedDRA Ver.25.0

表 2.7.6.3-23　治験薬と関連ありと判断された TEAE－パート C（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (C) (N=2) n (%)	TAK-861 5 mg (C1) (N=6) n (%)
Any Drug-related TEAEs	0	5 (83.3)
胃腸障害	0	1 (16.7)
下痢	0	1 (16.7)
臨床検査	0	1 (16.7)
血圧上昇	0	1 (16.7)
腎および尿路障害	0	5 (83.3)
尿意切迫	0	4 (66.7)
頻尿	0	3 (50.0)

Source: CSR Table 15.3.1.2.4.3
MedDRA Ver.25.0

④ パート D（日本人及び外国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

パート D で発現した TEAE の概略を表 2.7.6.3-24 に、すべての TEAE を表 2.7.6.3-25 に、治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.3-26 にそれぞれ示した。

TEAE は、プラセボ群で 3 例（60.0%）、TAK-861 0.5 mg QD 群で 5 例（100.0%）、4 mg QD 群で 3 例（100.0%）、4 mg BID 群で 4 例（80.0%）にみられた。

いずれかの TAK-861 群で 2 例以上にみられた TEAE は、頻尿〔0.5 mg QD 群 3 例（60.0%）、4 mg QD 群 3 例（100.0%）、4 mg BID 群 1 例（20.0%）〕及び不眠症〔0.5 mg QD 群 2 例（40.0%）、4 mg QD 群 1 例（33.3%）、4 mg BID 群 3 例（60.0%）〕であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

TEAE の程度は、4 mg QD 群の 1 例にみられた重度の不眠症を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

腎及び尿関連事象は、プラセボ群では発現がなかったのに対し、0.5 mg QD 群で 3 例（60.0%）、4 mg QD 群で 3 例（100.0%）、4 mg BID 群で 2 例（40.0%）にみられた。TAK-861 群全体で 10%超の被験者にみられた腎及び尿関連事象は、頻尿〔7 例（53.8%）〕

であった。当該事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その程度は 4 mg QD 群の 1 例にみられた中等度の頻尿を除き、いずれも軽度であった。

表 2.7.6.3-24　TEAE の概略－パート D（安全性解析対象集団）

	Placebo (D) (N=5) n (%)	TAK-861 0.5 mg QD (D2) (N=5) n (%)	TAK-861 4 mg QD (D1) (N=3) n (%)	TAK-861 4 mg BID (D3) (N=5) n (%)	Pooled TAK-861 (D) (N=13) n (%)
Any TEAEs	3 (60.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	12 (92.3)
Any Drug-related TEAEs	1 (20.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	12 (92.3)
Intensity of TEAEs					
Mild	3 (60.0)	4 (80.0)	2 (66.7)	3 (60.0)	9 (69.2)
Moderate	0	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
Severe	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Drug-related Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Serious TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0
TEAEs Resulting in Death	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.4

表 2.7.6.3-25　すべての TEAE－パート D（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (D) (N=5) n (%)	TAK-861 0.5 mg QD (D2) (N=5) n (%)	TAK-861 4 mg QD (D1) (N=3) n (%)	TAK-861 4 mg BID (D3) (N=5) n (%)	Pooled TAK-861 (D) (N=13) n (%)
Any TEAEs	3 (60.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	12 (92.3)
心臓障害	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
心室性期外収縮	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
眼障害	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
ドライアイ	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
霧視	1 (20.0)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (20.0)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)
流涎過多	0	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)
下痢	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
悪心	1 (20.0)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	2 (40.0)	0	2 (40.0)	4 (30.8)
細菌性膣症	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
クラミジア感染	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
膀胱炎	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
歯肉炎	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
上咽頭炎	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
上気道感染	1 (20.0)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (20.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.3-25 すべての TEAE－パート D（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	Placebo (D) (N=5) n (%)	TAK-861 0.5 mg QD (D2) (N=5) n (%)	TAK-861 4 mg QD (D1) (N=3) n (%)	TAK-861 4 mg BID (D3) (N=5) n (%)	Pooled TAK-861 (D) (N=13) n (%)
臨床検査	0	2 (40.0)	1 (33.3)	0	3 (23.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
血中コレステロール増加	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
代謝および栄養障害	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
鉄欠乏	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
背部痛	0	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
筋力低下	1 (20.0)	0	0	0	0
神経系障害	1 (20.0)	3 (60.0)	0	1 (20.0)	4 (30.8)
浮動性めまい	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
頭痛	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
感覚鈍麻	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
片頭痛	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
精神障害	0	3 (60.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	7 (53.8)
不眠症	0	2 (40.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	6 (46.2)
うつ病	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
遺尿	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
腎および尿路障害	0	3 (60.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	8 (61.5)
頻尿	0	3 (60.0)	3 (100.0)	1 (20.0)	7 (53.8)
尿意切迫	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
鼻漏	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)

Source: CSR Table 15.3.1.2.1.4
MedDRA Ver.25.0

表 2.7.6.3-26　治験薬と関連ありと判断された TEAE－パート D（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (D) (N=5) n (%)	TAK-861 0.5 mg QD (D2) (N=5) n (%)	TAK-861 4 mg QD (D1) (N=3) n (%)	TAK-861 4 mg BID (D3) (N=5) n (%)	Pooled TAK-861 (D) (N=13) n (%)
Any Drug-related TEAEs	1 (20.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	12 (92.3)
心臓障害	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
心室性期外収縮	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
胃腸障害	1 (20.0)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)
流涎過多	0	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (15.4)
悪心	1 (20.0)	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (20.0)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
神経系障害	1 (20.0)	2 (40.0)	0	1 (20.0)	3 (23.1)
浮動性めまい	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
感覚鈍麻	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
片頭痛	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
精神障害	0	3 (60.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	7 (53.8)
不眠症	0	2 (40.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	6 (46.2)
うつ病	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
遺尿	0	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)
腎および尿路障害	0	3 (60.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	8 (61.5)
頻尿	0	3 (60.0)	3 (100.0)	1 (20.0)	7 (53.8)
尿意切迫	0	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
鼻漏	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)

Source: CSR Table 15.3.1.2.4.4
MedDRA Ver.25.0

⑤ パート E（外国人健康成人被験者を対象とした単回／反復投与試験）

パート E で発現した TEAE の概略を表 2.7.6.3-27 に、すべての TEAE を表 2.7.6.3-28 に、治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.3-29 にそれぞれ示した。

TEAE は、プラセボ群で 2 例（50.0%）、TAK-861 5 mg QD 群で 3 例（50.0%）、30 mg QD 群で 6 例（85.7%）にみられた。

いずれかの TAK-861 群で 2 例以上にみられた TEAE は、浮動性めまい〔30 mg QD 群 3 例（42.9%）〕、多幸気分〔30 mg QD 群 2 例（28.6%）〕、多汗症〔30 mg QD 群 2 例（28.6%）〕及び不眠症〔30 mg QD 群 2 例（28.6%）〕であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

TEAE の程度は、5 mg QD 群の 1 例にみられた中等度の上気道感染を除き、いずれも軽度であった。

腎及び尿関連事象は、プラセボ群では発現がなかったのに対し、5 mg QD 群で 1 例（16.7%）、30 mg QD 群で 3 例（42.9%）にみられ、その被験者ごとの内訳は、尿意切迫（5 mg QD 群 1 例）、尿意切迫（30 mg QD 群 1 例）、多尿（30 mg QD 群 1 例）及び切迫性尿失禁（30 mg QD 群 1 例）であった。当該事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.3-27　TEAE の概略－パート E（安全性解析対象集団）

	Placebo (E) (N=4) n (%)	TAK-861 5 mg (E1) (N=6) n (%)	TAK-861 30 mg (E2) (N=7) n (%)	Pooled TAK-861 (E) (N=13) n (%)
Any TEAEs	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (85.7)	9 (69.2)
Any Drug-related TEAEs	0	2 (33.3)	5 (71.4)	7 (53.8)
Intensity of TEAEs				
Mild	2 (50.0)	2 (33.3)	6 (85.7)	8 (61.5)
Moderate	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
Severe	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
Serious TEAEs	0	0	0	0
Drug-related Serious TEAEs	0	0	0	0
Serious TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0
TEAEs Resulting in Death	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.5

表 2.7.6.3-28　すべての TEAE－パート E（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (E) (N=4) n (%)	TAK-861 5 mg (E1) (N=6) n (%)	TAK-861 30 mg (E2) (N=7) n (%)	Pooled TAK-861 (E) (N=13) n (%)
Any TEAEs	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (85.7)	9 (69.2)
心臓障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
起立性頻脈症候群	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
耳および迷路障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
聴覚過敏	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
眼障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
眼そう痒症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
眼充血	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
胃腸障害	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
便秘	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
腹痛	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
上腹部痛	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
悪心	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
活力増進	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
熱感	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
口渇	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
上気道感染	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
節足動物咬傷	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
臨床検査	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (23.1)
拡張期血圧上昇	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
起立時心拍数増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
SARS-CoV-2 検査陽性	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)

表 2.7.6.3-28 すべての TEAE－パート E（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	Placebo (E) (N=4) n (%)	TAK-861 5 mg (E1) (N=6) n (%)	TAK-861 30 mg (E2) (N=7) n (%)	Pooled TAK-861 (E) (N=13) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	0	1 (14.3)	1 (7.7)
頚部痛	1 (25.0)	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (30.8)
浮動性めまい	1 (25.0)	0	3 (42.9)	3 (23.1)
頭痛	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
平衡障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
運動緩慢	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
錯感覚	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
傾眠	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
精神障害	0	0	4 (57.1)	4 (30.8)
多幸気分	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
不眠症	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
激越	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
腎および尿路障害	0	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (30.8)
尿意切迫	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
多尿	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
切迫性尿失禁	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (23.1)
咳嗽	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
鼻出血	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
咽喉刺激感	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
多汗症	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血管障害	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
ほてり	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)

Source: CSR Table 15.3.1.2.1.5
MedDRA Ver.25.0

表 2.7.6.3-29　治験薬と関連ありと判断された TEAE－パート E（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (E) (N=4) n (%)	TAK-861 5 mg (E1) (N=6) n (%)	TAK-861 30 mg (E2) (N=7) n (%)	Pooled TAK-861 (E) (N=13) n (%)
Any Drug-related TEAEs	0	2 (33.3)	5 (71.4)	7 (53.8)
心臓障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
起立性頻脈症候群	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
耳および迷路障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
聴覚過敏	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
胃腸障害	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
便秘	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
腹痛	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
悪心	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
活力増進	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
熱感	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
口渇	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
臨床検査	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
起立時心拍数増加	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
浮動性めまい	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
平衡障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
運動緩慢	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
錯感覚	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
傾眠	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
精神障害	0	0	4 (57.1)	4 (30.8)
多幸気分	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
不眠症	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
激越	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
腎および尿路障害	0	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (30.8)
尿意切迫	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (15.4)
多尿	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
切迫性尿失禁	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
咽喉刺激感	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
多汗症	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
血管障害	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)
ほてり	0	1 (16.7)	0	1 (7.7)

Source: CSR Table 15.3.1.2.4.5
MedDRA Ver.25.0

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

パート F で発現した TEAE の概略を表 2.7.6.3-30 に、すべての TEAE を表 2.7.6.3-31 に、治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.3-32 にそれぞれ示した。

TEAE は、TAK-861 5 mg QD 群で 8 例（88.9%）にみられた。

TAK-861 5 mg QD 群で 2 例以上にみられた TEAE は、頭痛〔3 例（33.3%）〕、便秘、背部痛、筋骨格硬直及び不眠症〔各 2 例（22.2%）〕であった。このうち、治験薬と関連あり

と判断された事象は、不眠症が 2 例（22.2%）に、頭痛及び便秘が各 1 例（11.1%）にみられた。

TEAE の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

腎及び尿関連事象は、パート F ではみられなかった。

表 2.7.6.3-30　TEAE の概略－パート F（安全性解析対象集団）

	TAK-861 5mg (F1) (N=9) n (%)
Any TEAEs	8 (88.9)
Any Drug-related TEAEs	5 (55.6)
Intensity of TEAEs	
Mild	5 (55.6)
Moderate	3 (33.3)
Severe	0
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0
Serious TEAEs	0
Drug-related Serious TEAEs	0
Serious TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0
TEAEs Resulting in Death	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.6

表 2.7.6.3-31　すべての TEAE－パート F（安全性解析対象集団）

SOC PT	TAK-861 5mg (F1) (N=9) n (%)
Any TEAEs	8 (88.9)
心臓障害	1 (11.1)
動悸	1 (11.1)
胃腸障害	3 (33.3)
便秘	2 (22.2)
腹部膨満	1 (11.1)
腹痛	1 (11.1)
悪心	1 (11.1)
嘔吐	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)
カテーテル留置部位紅斑	1 (11.1)
疲労	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)
腰椎穿刺後症候群	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (44.4)
背部痛	2 (22.2)
筋骨格硬直	2 (22.2)
筋骨格不快感	1 (11.1)
神経系障害	5 (55.6)
頭痛	3 (33.3)
浮動性めまい	1 (11.1)
過眠症	1 (11.1)
感覚鈍麻	1 (11.1)
振戦	1 (11.1)
精神障害	3 (33.3)
不眠症	2 (22.2)
不快気分	1 (11.1)
落ち着きのなさ	1 (11.1)
睡眠障害	1 (11.1)
自殺念慮	1 (11.1)
血管障害	1 (11.1)
ほてり	1 (11.1)

Source: CSR Table 15.3.1.2.1.6
MedDRA Ver.25.0

表 2.7.6.3-32　治験薬と関連ありと判断された TEAE－パート F（安全性解析対象集団）

SOC PT	TAK-861 5mg (F1) (N=9) n (%)
Any Drug-related TEAEs	5 (55.6)
心臓障害	1 (11.1)
動悸	1 (11.1)
胃腸障害	2 (22.2)
便秘	1 (11.1)
嘔吐	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)
疲労	1 (11.1)
神経系障害	3 (33.3)
浮動性めまい	1 (11.1)
頭痛	1 (11.1)
過眠症	1 (11.1)
精神障害	3 (33.3)
不眠症	2 (22.2)
不快気分	1 (11.1)
落ち着きのなさ	1 (11.1)
睡眠障害	1 (11.1)
血管障害	1 (11.1)
ほてり	1 (11.1)

Source: CSR Table 15.3.1.2.4.6
MedDRA Ver.25.0

⑦ パート G（中国人 NT1 患者を対象とした反復投与試験）

パート G で発現した TEAE の概略を表 2.7.6.3-33 に、すべての TEAE を表 2.7.6.3-34 に、治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.3-35 にそれぞれ示した。

TEAE は、プラセボ群で 3 例（75.0%）、TAK-861 4 mg BID 群で 9 例（100.0%）にみられた。

4 mg BID 群で 2 例以上にみられた TEAE は、不眠症〔8 例（88.9%）〕、尿意切迫〔7 例（77.8%）〕、頻尿〔6 例（66.7%）〕、カタプレキシー〔4 例（44.4%）〕及び浮動性めまい〔3 例（33.3%）〕であった。これらの事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

TEAE の程度は、投与期に 4 mg BID 群の 1 例でみられた重度の不眠症及び治験薬最終投与後の後観察期に 4 mg BID 群の 1 例でみられた重度のカタプレキシーを除き、いずれも軽度又は中等度であった。

腎及び尿関連事象は、プラセボ群では発現がなかったのに対し、4 mg BID 群では尿意切迫が 7 例（77.8%）、頻尿が 6 例（66.7%）に発現した。当該事象は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、その程度はすべて軽度であった。

表 2.7.6.3-33　TEAE の概略－パート G（安全性解析対象集団）

	Placebo (G) (N=4) n (%)	TAK-861 4 mg (G1) (N=9) n (%)
Any TEAEs	3 (75.0)	9 (100.0)
Any Drug-related TEAEs	0	9 (100.0)
Intensity of TEAEs		
Mild	2 (50.0)	5 (55.6)
Moderate	1 (25.0)	2 (22.2)
Severe	0	2 (22.2)
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (25.0)	0
Serious TEAEs	1 (25.0)	0
Drug-related Serious TEAEs	0	0
Serious TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (25.0)	0
TEAEs Resulting in Death	0	0

Source: CSR Addendum Table 15.3.1.1

表 2.7.6.3-34　すべての TEAE－パート G（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (G) (N=4) n (%)	TAK-861 4 mg (G1) (N=9) n (%)
Any TEAEs	3 (75.0)	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	0
貧血	1 (25.0)	0
胃腸障害	0	2 (22.2)
上腹部痛	0	1 (11.1)
便秘	0	1 (11.1)
消化不良	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (11.1)
無力症	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	3 (33.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (11.1)
上咽頭炎	0	1 (11.1)
上気道感染	0	1 (11.1)
気道感染	1 (25.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	0
筋損傷	1 (25.0)	0
臨床検査	1 (25.0)	3 (33.3)
血圧上昇	0	1 (11.1)
心電図異常 P 波	0	1 (11.1)
心電図異常 T 波	0	1 (11.1)
心拍数増加	0	1 (11.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (25.0)	0
代謝および栄養障害	0	1 (11.1)
鉄欠乏	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	0
背部痛	1 (25.0)	0
神経系障害	0	6 (66.7)
カタプレキシー	0	4 (44.4)
浮動性めまい	0	3 (33.3)
頭部不快感	0	1 (11.1)
傾眠	0	1 (11.1)
精神障害	0	8 (88.9)
不眠症	0	8 (88.9)
血液恐怖症	0	1 (11.1)
腎および尿路障害	0	7 (77.8)
尿意切迫	0	7 (77.8)
頻尿	0	6 (66.7)
生殖系および乳房障害	0	1 (11.1)
月経障害	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (22.2)
鼻漏	0	1 (11.1)
扁桃肥大	0	1 (11.1)

Source: CSR Addendum Table 15.3.1.2.1
MedDRA Ver.26.1

表 2.7.6.3-35　治験薬と関連ありと判断された TEAE－パート G（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (G) (N=4) n (%)	TAK-861 4 mg (G1) (N=9) n (%)
Any Drug-related TEAEs	0	9 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (11.1)
無力症	0	1 (11.1)
臨床検査	0	2 (22.2)
血圧上昇	0	1 (11.1)
心電図異常 T 波	0	1 (11.1)
心拍数増加	0	1 (11.1)
神経系障害	0	6 (66.7)
カタプレキシー	0	4 (44.4)
浮動性めまい	0	3 (33.3)
頭部不快感	0	1 (11.1)
傾眠	0	1 (11.1)
精神障害	0	8 (88.9)
不眠症	0	8 (88.9)
腎および尿路障害	0	7 (77.8)
尿意切迫	0	7 (77.8)
頻尿	0	6 (66.7)
生殖系および乳房障害	0	1 (11.1)
月経障害	0	1 (11.1)

Source: CSR Addendum Table 15.3.1.2.4
MedDRA Ver.26.1

2）臨床検査、バイタルサイン及び心電図

本試験を通じて、安全性上の新たな兆候と考えられる臨床検査値の異常変動はみられなかった。

健康成人被験者又は健康高齢被験者を対象としたパート A～C 及び E において、TAK-861 の投与量が 20 mg 未満のコホートでは、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの大きな変化はみられなかった。一方で、投与量が 20 mg 以上のいくつかのコホートでは、Day 1 の投与後に収縮期血圧又は拡張期血圧の上昇がみられたが、TAK-861 の 20 mg QD 群、30 mg QD 群、10 mg BID 群及び 7 mg TID 群の 14 日間反復投与後には、一貫した血圧の上昇はみられなかった。日本人及び外国人 NT1 患者を対象としたパート D では、TAK-861 0.5 mg QD 群、4 mg QD 群及び 4 mg BID 群の Day 28 において、臨床的に問題となる収縮期血圧又は拡張期血圧のベースラインからの上昇はみられなかった。なお、Day 13（パート B）、Day 18（パート E；反復経口投与の Day 13）及び Day 20（パート D）における 24 時間 ABPM 評価においても、各被験者の 24 時間平均の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数について、その投与群別の平均値から臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。中国人 NT1 患者を対象としたパート G の Day 1 において、TAK-861 4 mg BID 群ではプラセボ群と比較して収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の上昇がみられた。ただし、4 mg BID 群での当該上昇の程度は、Day 1 と比較して Day 14 及び Day 28 で小さくなった。なお、この変化量の解析結果は、対象例数が少ないことで大きなばらつきが生じているものと考えられた。

心電図のベースラインからの変化について、本試験を通じて臨床的に問題となる特段の傾向はみられなかった。

2.7.6.3.3 結論

- 健康被験者に TAK-861 1～75 mg を単回投与又は 5～30 mg を QD、10 mg を BID（各投与日の 1 回目及び 2 回目投与の間隔は約 6 時間）及び 7 mg を TID（各投与日の 1 回目、2 回目及び 3 回目投与の間隔は約 4 時間）の用法及び用量で 14 日間反復経口投与したとき、並びに NT1 患者に TAK-861 0.5 mg を QD、4 mg を QD 及び 4 mg を BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は約 3 時間〕の用法及び用量で 28 日間投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性はいずれも良好であった。また、用法の違いによらず、同程度の用量における TAK-861 の安全性プロファイルは類似していた。
- 健康被験者に TAK-861 を単回又は反復経口投与したとき、TAK-861 は速やかに吸収された。TAK-861 の曝露量（C_{max} 及び AUC）の幾何平均値は、すべての投与量及び用法で、用量の増加に伴い概ね用量比例的に増加した。TAK-861 の血漿中における $t_{1/2z}$ の平均値は約 16～28 時間であった。血漿中に対する CSF 中の $AUC_{\tau,ss}$ の比は TAK-861 のヒト血漿中におけるタンパク非結合率と概ね同程度であり、TAK-861 の中枢への移行性は良好であることが示唆された。
- TAK-861 を錠剤（T1 錠）として高脂肪・高カロリー食の摂取後に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 TAK-861 の C_{max} の幾何平均値は 46%上昇し、AUC_{inf} の幾何平均値は 37%増加した。
- TAK-861 の PK は、日本人健康成人被験者と外国人健康成人被験者、日本人健康成人被験者と日本人健康高齢被験者、及び健康被験者と NT1 患者で概ね同様であった。
- TAK-861 の EDS に対する効果を評価するため、少数例の NT1 患者に TAK-861 4 mg を QD 又は BID の用法及び用量で 28 日間反復経口投与した結果、MWT による平均睡眠潜時の延長及び ESS 合計スコアの低下が認められ、TAK-861 の覚醒促進作用が示された。また、TAK-861 4 mg の QD 又は BID 28 日間反復経口投与により WCR の低下が認められ、TAK-861 のカタプレキシーに対する抑制効果が示唆された。
- 本試験の結果より、TAK-861 の良好なリスクベネフィットバランスが示され、ナルコレプシー患者を対象とした TAK-861 の評価を継続することは妥当と判断された。

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

：添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Phase 1, Open-Label, Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Dosing of TAK-861 in Participants With or Without Hepatic Impairment
試験の目的	主目的 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの TAK-861 の血漿中 PK パラメータを、正常な肝機能を有する被験者と比較する。 副目的 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に TAK-861 を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 · 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータを、正常な肝機能を有する被験者と比較する。 · 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの TAK-861 のその他（主要評価項目以外）の血漿中 PK パラメータを、正常な肝機能を有する被験者と比較する。
試験デザイン	本試験は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの TAK-861 の PK、安全性及び忍容性を、正常な肝機能を有する被験者と比較評価する第 1 相、非盲検試験である。 以下の 3 つのコホートに最大 40 例を組み入れる計画とした。 · コホート 1：軽度の肝機能障害を有する被験者〔Child-Pugh 分類 A（スコア 5～6）〕10 例 · コホート 2：中等度の肝機能障害を有する被験者〔Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9）〕10 例 · コホート 3：正常な肝機能を有する被験者 最大 20 例 コホート 1 及びコホート 2 の両方と対応する被験者が含まれる場合、コホート 3 の被験者数は 20 例未満となる可能性があった。 TAK-861 の 1 回目投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。適格性基準を満たした被験者は Day -1 から Day 10 まで実施医療機関に入院した。 Day 1 に、被験者は、空腹時に TAK-861 の 1 回目投与を受け、その約 1 時間後に軽食を摂取した。その後、TAK-861 の 1 回目投与後 3 時間以上の間隔を空けて TAK-861 の 2 回目投与を受け、その約 1 時間後に 2 回目の軽食を摂取した。TAK-861 の 1 回目投与前及び投与後 216 時間（Day 10）まで PK 評価用検体を採取した。 TAK-861 の最終投与後 14（±2）日及び 28（±2）日に、実施医療機関からすべての被験者に連絡して追跡調査を実施し、最終来院以降の有害事象発現の有無を確認した。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン（続き）</td><td>試験デザインの概略図を以下に示した。
<table>
<tr><td>Screening</td><td>Check-in and predose assessments</td><td>Predose assessments, TAK-861 dosing, PK sampling, and trial assessments</td><td>PK sampling and trial assessments</td><td>PK sampling, trial assessments, and trial exit [a]</td><td>Follow-up 1</td><td>Follow-up 2</td></tr>
<tr><td>Within 28 days prior to first dosing</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day 2-9</td><td>Day 10</td><td>14 (±2) days following TAK-861 dosing [b]</td><td>28 (±2) days following TAK-861 dosing [b]</td></tr>
<tr><td>Outpatient Visit</td><td colspan="4">----------Confinement [c] ----------</td><td></td><td></td></tr>
</table>
a Trial Exit was defined as the last scheduled trial procedure on Day 10.
b All participants were contacted by the CRU for follow-up procedures 14 (±2) and 28 (±2) days after TAK-861 dosing to determine if any AE occurred since the last trial visit.
c Participants who met the eligibility criteria were admitted to CRU on Day -1 and they were confined until Day 10. Participants were discharged from the CRU on Day 10 after the last scheduled trial procedure.</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>· スクリーニング時に、年齢が 18 歳以上 80 歳未満で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の、軽度（コホート 1）又は中等度（コホート 2）の肝機能障害を有する男女
· スクリーニング時に、年齢が 18 歳以上 80 歳未満で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の、肝機能障害を有する被験者（コホート 1 及びコホート 2）と BMI（平均値±10%以内）、年齢（平均値±10 歳以内）及び男女比（各性別±2 例以内）を対応させた健康な男女（コホート 3）</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>最大 40 例</td></tr>
<tr><td>投与方法、投与量及び投与期間</td><td>Day 1 に、TAK-861 2 mg（T3 錠）を経口投与（1 回目投与）後、3 時間以上の間隔を空けて再度 TAK-861 2 mg を経口投与（2 回目投与）した。</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td><u>主要評価項目：</u>
以下の TAK-861 の血漿中 PK パラメータ：
· C_{max}
· AUC_{last}
· AUC_{inf}
<u>副次評価項目：</u>
· TEAE の発現
· 臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び C-SSRS の臨床的に問題となる異常値の発現
· 臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び C-SSRS のベースラインからの変化量
· 以下に基づき、安全性及び忍容性を評価した：
　o 試験期間中、投与後のバイタルサインの顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数
　o 試験期間中、投与後の心電図の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数
　o 試験期間中、投与後の臨床検査値の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
評価項目 及び 評価基準 （続き）	探索的評価項目： · 血漿中における TAK-861 のタンパク非結合型分率及びそれに基づき算出した以下の非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータ： ○ $C_{max,u}$ ○ $AUC_{last,u}$ ○ $AUC_{inf,u}$ ○ CL_u/F ○ $V_{z,u}/F$ ○ その他の非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（必要に応じて） · TAK-861 の以下の血漿中 PK パラメータ（これらに限定されない）： ○ t_{max} ○ $t_{1/2z}$ ○ CL/F ○ V_z/F
統計手法	PK の解析： 軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者における曝露量パラメータを比較するため、対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について ANOVA を実施した。コホート 1（軽度の肝機能障害を有する被験者）とコホート 3 のうちコホート 1 と対応させた正常な肝機能を有する被験者、及びコホート 2（中等度の肝機能障害を有する被験者）とコホート 3 のうちコホート 2 と対応させた正常な肝機能を有する被験者の間の解析は別々に実施し、各被験者集団の最小二乗平均値及びその 95% CI、並びに GMR 及びその 90% CI を算出した。 ANOVA においては、肝機能（軽度の肝機能障害、中等度の肝機能障害及び正常な肝機能）を固定効果とした。対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について各被験者集団の最小二乗平均値及びそれらの差を求め、その差を逆対数変換することにより、GMR 及びその 90% CI を算出した。GMR 及びその 90% CI は、正常な肝機能を有する被験者に対する軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者の比を示した。 対数変換した TAK-861 の $C_{max,u}$、$AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{inf,u}$ についても、上記と同様に解析した。 安全性の解析： 安全性解析対象集団の TEAE の発現割合、TEAE の重症度及び TAK-861 の投与との因果関係、並びに臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び C-SSRS のベースラインからの変化量により安全性を評価した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の臨床的に問題となる異常値は、治験責任医師の判断により有害事象として報告された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の顕著な異常値はフラグを付けて集計した。すべての安全性データは、肝機能コホート、被験者及び評価時点（再評価、規定外評価及び早期中止時の評価を含む）ごとに時系列で一覧表に示した。 連続変数について、要約統計量〔例数（n）、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値〕を示した。カテゴリカル変数については、必要に応じて、頻度及び割合を示した。脱落又はその他の理由で個別値が欠測している場合は、分母から除外してデータを要約した。ベースライン以降の再評価、規定外評価及び早期中止の時点で得られた結果は評価時点別の要約統計量の計算には含めず、異常値に関する全体の要約統計量の計算には含めた。
試験実施国及び 医療機関数	米国、2 施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.4.2 試験成績

（1）被験者の内訳

軽度の肝機能障害を有する被験者 10 例（コホート 1）、中等度の肝機能障害を有する被験者 10 例（コホート 2）及び正常な肝機能を有する被験者 13 例（コホート 3）の合計 33 例が試験に組み入れられた。コホート 3 の 13 例のうち 7 例はコホート 1 及びコホート 2 の両方と対応する被験者であったため、コホート 1 及びコホート 2 のいずれについても対応する

被験者がそれぞれ 10 例ずつ組み入れられた。33 例全例が治験薬の投与を受け、全例が試験を完了した。

（2）被験者背景

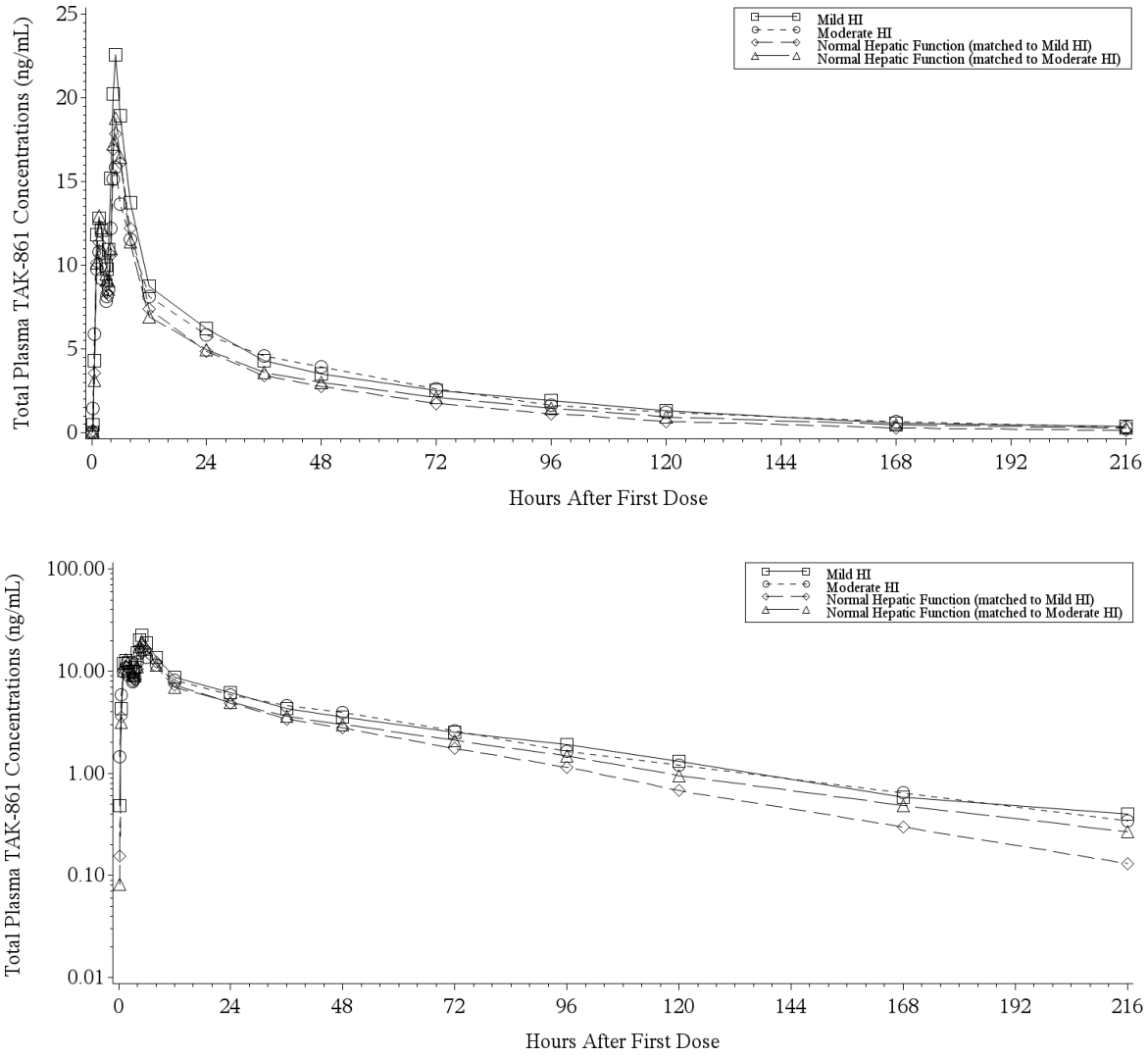
性別は男性（57.6%）、人種は白人（84.8%）、民族はヒスパニック／ラテン系（57.6%）が多かった。年齢の平均値は 62.6 歳、体重の平均値は 77.30 kg、BMI の平均値は 27.364 kg/m^2 であった。

すべての被験者が、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しなかった。

（3）PK の結果

TAK-861 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回（計 4 mg）経口投与したときの、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール及び片対数スケールで図 2.7.6.4-1 に、TAK-861 の血漿中 PK パラメータ、血漿タンパク非結合型分率[1]及び非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.4-2 に示した。また、TAK-861 及び非結合型 TAK-861 の曝露量パラメータについて、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者を比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示した。

[1] 3 時点（1 回目投与後 4.5 時間、5 時間及び 24 時間）における平均値



Source: CSR Figure 15.2.2.2 and Figure 15.2.2.3

図 2.7.6.4-1　TAK-861 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移（上：線形スケール、下：片対数スケール）（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.4-2 TAK-861 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの TAK-861 の血漿中 PK パラメータ、血漿タンパク非結合型分率及び非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Mild HI (N=10)	Moderate HI (N=10)	Normal Hepatic Function (matched to Mild HI) (N=10)	Normal Hepatic Function (matched to Moderate HI) (N=10)
t_{max} (h)	5.000 (4.50, 6.00)	4.750 (0.50, 8.00)	5.000 (4.50, 8.00)	5.000 (1.50, 6.00)
C_{max} (ng/mL)	23.35 (19.5)	16.91 (40.7)	20.15 (16.1)	20.49 (16.9)
AUC_{last} (ng*h/mL)	548.8 (36.3)	530.3 (28.0)	409.7 (35.5)	464.0 (25.1)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	574.3 (38.9)	554.3 (32.3)	416.0 (36.5)	483.0 (30.0)
$t_{1/2z}$ (h)	43.274 ± 17.1835	46.471 ± 18.2676	37.472 ± 6.3939	45.345 ± 18.3342
CL/F (L/h)	7.421 ± 2.7783	7.533 ± 2.2669	10.17 ± 3.6339	8.591 ± 2.3449
V_z/F (L)	412.4 ± 89.122	469.0 ± 118.56	524.5 ± 113.59	522.0 ± 92.753
f_u (%)	2.2871 ± 0.439255	2.4282 ± 0.643127	2.1366 ± 0.275167	2.1954 ± 0.213479
$C_{max,u}$ (ng/mL)	0.5261 (17.3)	0.3981 (44.1)	0.4272 (19.2)	0.4478 (18.6)
$AUC_{last,u}$ (ng*h/mL)	12.37 (34.7)	12.49 (40.1)	8.687 (34.6)	10.14 (26.4)
$AUC_{inf,u}$ (ng*h/mL)	12.94 (37.8)	13.05 (42.3)	8.821 (35.7)	10.56 (31.4)
CL_u/F (L/h)	328.7 ± 123.45	331.6 ± 147.37	479.0 ± 170.32	394.4 ± 112.68
$V_{z,u}$/F (L)	18510 ± 4996.1	20790 ± 7697.1	24570 ± 4580.3	23760 ± 3368.7

Participants received a first dose of 2 mg TAK-861 under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg TAK-861 at least 3 hours after the first dose.

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

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

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

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

t_{max} is calculated relative to the first dose. t_{max} values are presented as median (minimum, maximum).

C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, $C_{max,u}$, $AUC_{last,u}$, and $AUC_{inf,u}$ values are presented as geometric mean (geometric percent coefficient of variation).

$t_{1/2z}$, CL/F, V_z/F, f_u, CL_u/F, and $V_{z,u}$/F values are presented as arithmetic mean ± standard deviation.

Source: CSR Table 15.2.1.9 through 15.2.1.20

表 2.7.6.4-3　TAK-861 及び非結合型 TAK-861 の曝露量パラメータにおける軽度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の比較（PK 解析対象集団）

	Mild HI (Test)			Normal Hepatic Function (matched to Mild HI) (Reference)					
Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM	95% Confidence Interval	n	Geometric LSM	95% Confidence Interval	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-participant CV%
C_{max} (ng/mL)	23.35	20.75 - 26.27	10	20.15	17.91 - 22.67	10	115.88	100.99 - 132.95	17.9
AUC_{last} (ng*h/mL)	548.8	435.5 - 691.5	10	409.7	325.1 - 516.2	10	133.96	102.28 - 175.45	35.9
AUC_{inf} (ng*h/mL)	574.3	450.7 - 731.7	10	416.0	326.5 - 530.1	10	138.04	104.03 - 183.16	37.7
$C_{max,u}$ (ng/mL)	0.5261	0.4663 - 0.5935	10	0.4272	0.3787 - 0.4820	10	123.14	106.97 - 141.75	18.3
$AUC_{last,u}$ (ng*h/mL)	12.37	9.886 - 15.47	10	8.687	6.945 - 10.87	10	142.36	109.62 - 184.87	34.7
$AUC_{inf,u}$ (ng*h/mL)	12.94	10.21 - 16.40	10	8.821	6.962 - 11.18	10	146.69	111.27 - 193.39	36.8

Participants received a first dose of 2 mg TAK 861 under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg TAK 861 at least 3 hours after the first dose.

Mild HI: Hepatically impaired participants with a Child Pugh score of 5 to 6

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

The model includes hepatic function cohort as a fixed factor.

Parameters were natural log-transformed prior to analysis.

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the model.

Geometric LSM Ratio (GMR) (%) = 100 × (Test/Reference)

The 95% confidence intervals (CIs) for the geometric LSMs and the 90% CIs for GMRs are calculated by exponentiating the original CIs estimated from the model accordingly.

Inter-participant percent coefficient of variation (CV%) was calculated as 100 × (square root(exp[MSE] - 1)), where MSE = Residual variance from the model.

Source: CSR Table 15.2.1.21

表 2.7.6.4-4　TAK-861 及び非結合型 TAK-861 の曝露量パラメータにおける中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の比較（PK 解析対象集団）

	Moderate HI (Test)			Normal Hepatic Function (matched to Moderate HI) (Reference)					
Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM	95% Confidence Interval	n	Geometric LSM	95% Confidence Interval	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Inter-participant CV%
C_{max} (ng/mL)	16.91	13.84 - 20.65	10	20.49	16.77 - 25.03	10	82.53	65.34 - 104.24	30.8
AUC_{last} (ng*h/mL)	530.3	445.7 - 631.0	10	464.0	390.0 - 552.1	10	114.28	93.29 - 139.99	26.6
AUC_{inf} (ng*h/mL)	554.3	452.9 - 678.5	10	483.0	394.6 - 591.1	10	114.78	90.66 - 145.32	31.1
$C_{max,u}$ (ng/mL)	0.3981	0.3208 - 0.4941	10	0.4478	0.3608 - 0.5558	10	88.89	69.08 - 114.38	33.4
$AUC_{last,u}$ (ng*h/mL)	12.49	10.04 - 15.53	10	10.14	8.153 - 12.62	10	123.09	95.39 - 158.84	33.8
$AUC_{inf,u}$ (ng*h/mL)	13.05	10.28 - 16.58	10	10.56	8.312 - 13.41	10	123.63	93.52 - 163.44	37.2

Participants received a first dose of 2 mg TAK 861 under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg TAK 861 at least 3 hours after the first dose.
Moderate HI: Hepatically impaired participants with a Child Pugh score of 7 to 9
Normal Hepatic Function (matched to Moderate HI): Healthy participants with normal hepatic function matched to the group mean of moderate HI participants by BMI (±10%), age (±10 years), and sex (±2 per sex)
The model includes hepatic function cohort as a fixed factor.
Parameters were natural log-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the model.
Geometric LSM Ratio (GMR) (%) = 100 × (Test/Reference)
The 95% confidence intervals (CIs) for the geometric LSMs and the 90% CIs for GMRs are calculated by exponentiating the original CIs estimated from the model accordingly.
Inter-participant percent coefficient of variation (CV%) was calculated as 100 × (square root(exp[MSE] - 1)), where MSE = Residual variance from the model.
Source: CSR Table 15.2.1.23

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、TAK-861 の C_{max} は 16%高く、TAK-861 の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 34%及び 38%大きかった。また、軽度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、TAK-861 の $C_{max,u}$ は 23%高く、TAK-861 の $AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{inf,u}$ はそれぞれ 42%及び 47%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、TAK-861 の C_{max} は 17%低く、TAK-861 の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 14%及び 15%大きかった。また、中等度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、TAK-861 の $C_{max,u}$ は 11%低く、TAK-861 の $AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{inf,u}$ はそれぞれ 23%及び 24%大きかった。

（4）安全性の結果

全体で 10 件の TEAE が 9 例（27%）にみられた。その内訳は、軽度の肝機能障害を有する被験者 5 例（50%）、中等度の肝機能障害を有する被験者 3 例（30%）及び正常な肝機能を有する被験者 1 例（8%）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。TEAE の程度は大部分が軽度であり、1 件（背部痛）が中等度であった。治験

責任医師によって TAK-861 と関連ありと判断された事象は 7 件、関連なしと判断された事象は 3 件であった。死亡、重篤な TEAE、試験中止に至った TEAE はみられなかった。

2.7.6.4.3 結論

（1）PK

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、TAK-861 の C_{max} は 16%高く、TAK-861 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、TAK-861 の C_{max} は 17%低く、TAK-861 の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 14%及び 15%大きかった。

（2）安全性

TAK-861 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。本試験では、新たな安全性所見及び予測できない安全性所見のいずれも認められなかった。

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

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Dosing of TAK-861 in Participants With or Without Renal Impairment
試験の目的	主目的 重度の腎機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの TAK-861 の血漿中 PK パラメータを、正常な腎機能を有する被験者と比較する。 副目的 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に TAK-861 を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 · 重度の腎機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータを、正常な腎機能を有する被験者と比較する。 · 重度の腎機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの TAK-861 のその他（主要評価項目以外）の血漿中 PK パラメータを、正常な腎機能を有する被験者と比較する。
試験デザイン	本試験は、重度の腎機能障害を有する被験者を対象に TAK-861 を経口投与したときの TAK-861 の PK、安全性及び忍容性を、正常な腎機能を有する被験者と比較評価する第 1 相、非盲検試験である。 以下の 2 つのコホートに約 20 例を組み入れる計画とした。 · コホート 1：重度の腎機能障害を有する被験者（eGFR が 30 mL/min 未満、血液透析中ではない）約 10 例 · コホート 2：正常な腎機能を有する被験者（eGFR が 90 mL/min 以上）約 10 例 TAK-861 の 1 回目投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。適格性基準を満たした被験者は Day -1 から Day 7 まで実施医療機関に入院した。 Day 1 に、被験者は、空腹時に TAK-861 の 1 回目投与を受け、その約 1 時間後に軽食を摂取した。その後、TAK-861 の 1 回目投与後 3 時間以上の間隔を空けて TAK-861 の 2 回目投与を受け、その約 1 時間後に 2 回目の軽食を摂取した。TAK-861 の 1 回目投与前及び投与後 144 時間（Day 7）まで PK 評価用検体を採取した。 TAK-861 の最終投与後 14（±2）日及び 28（±2）日に、実施医療機関からすべての被験者に連絡して追跡調査を実施し、最終来院以降の有害事象発現の有無を確認した。 試験デザインの概略図を以下に示した。

Screening	Check-in and predose assessments	TAK-861 dosing, PK sampling, and trial assessments	PK sampling and trial assessments	PK sampling, trial assessments, and trial exit [a]	Follow-up 1	Follow-up 2
Within 28 days prior to first dosing	Day -1	Day 1	Days 2-6	Day 7	14 days ±2 following last TAK-861 dosing [b]	28 days ±2 following last TAK-861 dosing [b]
Outpatient Visit	----------Confinement [c]----------					

a Trial Exit was defined as the last scheduled trial procedure on Day 7.
b All participants were contacted by the CRU for follow-up procedures 14 (±2) and 28 (±2) days after the last TAK-861 dosing to determine if any AE had occurred since the last trial visit.
c Participants who met the eligibility criteria were admitted to the CRU on Day -1 and they were confined until Day 7. Participants were discharged from the CRU on Day 7 after the last scheduled trial procedure.

項　　目	内　　容
対象	・コホート 1：スクリーニング時に、年齢が 18 歳以上 80 歳未満で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の、重度の腎機能障害を有する男女 ・コホート 2：スクリーニング時に、年齢が 18 歳以上 80 歳未満で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下の、重度の腎機能障害を有する被験者（コホート 1）と BMI（平均値±10%以内）、年齢（平均値±10 歳以内）及び男女比（各性別±2 例以内）を対応させた健康な男女 スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下の被験者の割合が 50%以上となるように被験者を組み入れることとした。正常な腎機能を有する被験者（コホート 2）は、年齢及び BMI が重度の腎機能障害を有する被験者（コホート 1）の中央値以上及び以下の被験者をそれぞれ約 50%ずつ組み入れることとした。
計画被験者数	20 例
投与方法、投与量及び投与期間	Day 1 に、TAK-861 2 mg（T3 錠）を経口投与（1 回目投与）後、3 時間以上の間隔を空けて再度 TAK-861 2 mg を経口投与（2 回目投与）した。
評価項目 及び評価基準	<u>主要評価項目：</u> 以下の TAK-861 の血漿中 PK パラメータ： ・C_{max} ・AUC_{last} ・AUC_{inf} <u>副次評価項目：</u> ・TEAE の発現 ・臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び C-SSRS の臨床的に問題となる異常値の発現 ・臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び C-SSRS のベースラインからの変化量 ・以下に基づき、安全性及び忍容性を評価した： 　○試験期間中、投与後のバイタルサインの顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 　○試験期間中、投与後の心電図の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 　○試験期間中、投与後の臨床検査値の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 <u>探索的評価項目：</u> ・血漿中における TAK-861 のタンパク非結合型分率及びそれに基づき算出した以下の非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータ： 　○$C_{max,u}$ 　○$AUC_{last,u}$ 　○$AUC_{inf,u}$ 　○CL_u/F 　○$V_{z,u}/F$ 　○その他の非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（必要に応じて） ・TAK-861 の以下の血漿中 PK パラメータ（これらに限定されない）： 　○t_{max} 　○$t_{1/2z}$ 　○CL/F 　○V_z/F

項　　目	内　　容
統計手法	PK の解析： 重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者における曝露量パラメータを比較するため、対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について ANOVA を実施し、各コホートの最小二乗平均値及びその 95% CI、並びに GMR 及びその 90% CI を算出した。 ANOVA においては、腎機能（コホート 1 及びコホート 2）を固定効果とした。対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について各コホートの最小二乗平均値及びそれらの差を求め、その差を逆対数変換することにより、GMR 及びその 90% CI を算出した。GMR 及び 90% CI は、コホート 2（正常な腎機能を有する被験者）に対するコホート 1（重度の腎機能障害を有する被験者）の比を示した。 対数変換した TAK-861 の $C_{max,u}$、$AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{inf,u}$ についても、上記と同様に解析した。 安全性の解析： すべての安全性データは、被験者、腎機能コホート及び評価時点〔再評価、規定外評価及び早期中止時の評価（該当する場合）を含む〕ごとに時系列で一覧表に示した。連続変数について、要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値）を示した。カテゴリカル変数については、必要に応じて、頻度及び割合を示した。脱落又はその他の理由で個別値が欠測している場合は、分母から除外してデータを要約した。投与後の再評価、規定外評価及び早期中止の時点で得られた結果は要約統計量の計算に含めなかった。
試験実施国及び医療機関数	米国、3 施設
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.5.2 試験成績

（1）被験者の内訳

重度の腎機能障害を有する被験者 10 例及び正常な腎機能を有する被験者 10 例の合計 20 例が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。20 例全例が試験を完了した。

（2）被験者背景

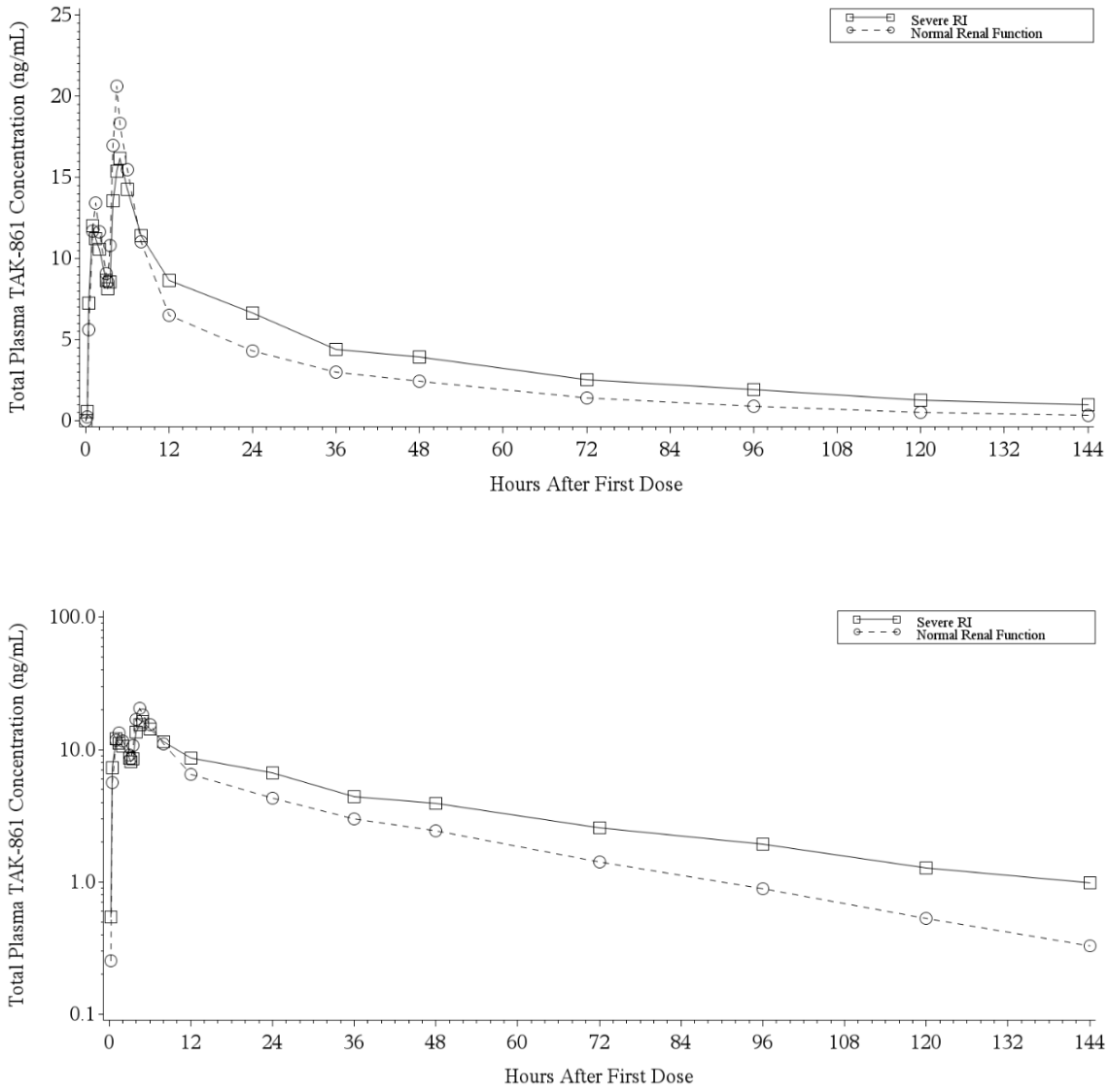
性別は男性（80%）、民族は非ヒスパニック／ラテン系（60%）が多かった。人種は、白人が半数（50%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 45%、アジア人が 5%であった。年齢の平均値は 60.9 歳、体重の平均値は 83.3 kg、BMI の平均値は 28.268 kg/m^2 であった。

すべての被験者が、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しなかった。

（3）PK の結果

TAK-861 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回（計 4 mg）経口投与したときの、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール及び片対数スケールで図 2.7.6.5-1 に、TAK-861 の血漿中 PK パラメータ、血漿タンパク非結合型分率[1]及び非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.5-2 に示した。また、TAK-861 及び非結合型 TAK-861 の曝露量パラメータについて、重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者を比較した結果を表 2.7.6.5-3 に示した。

[1] 2時点（1回目投与後5時間及び24時間）における平均値



Source: CSR Figure 15.2.2.2 and Figure 15.2.2.3

図 2.7.6.5-1　TAK-861 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移（上：線形スケール、下：片対数スケール）（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.5-2 TAK-861 2 mg を 3 時間の間隔を空けて 2 回経口投与したときの TAK-861 の血漿中 PK パラメータ、血漿タンパク非結合型分率及び非結合型 TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Severe RI (N=10)	Normal Renal Function (N=10)
t_{max} (h)	4.759 (1.00, 6.00)	4.500 (4.00, 5.83)
C_{max} (ng/mL)	17.42 (29.7)	20.85 (36.7)
AUC_{last} (ng*h/mL)	495.2 (39.3)	366.3 (21.7)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	556.9 (52.3)	382.8 (22.3)
$t_{1/2z}$ (h)	44.363 ± 27.3090	32.670 ± 9.1202
CL/F (L/h)	7.897 ± 3.2091	10.68 ± 2.3506
V_z/F (L)	424.8 ± 136.38	497.1 ± 159.89
f_u (%)	2.1796 ± 0.630121	2.3963 ± 0.239459
$C_{max,u}$ (ng/mL)	0.3667 (42.3)	0.4972 (36.4)
$AUC_{last,u}$ (ng*h/mL)	10.43 (57.8)	8.736 (25.0)
$AUC_{inf,u}$ (ng*h/mL)	11.72 (70.4)	9.130 (24.8)
CL_u/F (L/h)	403.0 ± 229.61	450.6 ± 119.40
$V_{z,u}$/F (L)	20670 ± 7902.2	21200 ± 8000.0

Participants received a first dose of 2 mg TAK-861 under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg TAK-861 at least 3 hours after the first dose.

Severe RI: Renally-impaired participants with an estimated glomerular filtration rate value <30 mL/min, not on hemodialysis

Normal Renal Function: Healthy participants with normal renal function (estimated glomerular filtration rate value ≥90 mL/min) matched to the group mean demographics of participants with severe RI by body mass index (mean ±10%), age (mean ±10 years), and sex ratio (±2 per sex)

t_{max} is calculated relative to the first dose. t_{max} values are presented as median (minimum, maximum).

C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, $C_{max,u}$, $AUC_{last,u}$, and $AUC_{inf,u}$ values are presented as geometric mean (geometric percent coefficient of variation).

$t_{1/2z}$, CL/F, V_z/F, f_u, CL_u/F, and $V_{z,u}$/F values are presented as arithmetic mean ± standard deviation.

Source: CSR Table 15.2.1.5, Table 15.2.1.6, Table 15.2.1.7, Table 15.2.1.8, Table 15.2.1.9, and Table 15.2.1.10

表 2.7.6.5-3　TAK-861 及び非結合型 TAK-861 の曝露量パラメータにおける重度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者の比較（PK 解析対象集団）

	Severe RI (Test)			Normal Renal Function (Reference)					
Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM	95% CI	n	Geometric LSM	95% CI	n	GMR (%)	90% CI	Inter-participant CV%
C_{max} (ng/mL)	17.42	14.04 - 21.62	10	20.85	16.80 - 25.87	10	83.56	64.95 - 107.49	33.4
AUC_{last} (ng*h/mL)	495.2	403.6 - 607.7	10	366.3	298.5 - 449.4	10	135.21	106.48 - 171.69	31.5
AUC_{inf} (ng*h/mL)	556.9	432.4 - 717.4	10	382.8	297.2 - 493.1	10	145.48	108.25 - 195.50	39.5
$C_{max,u}$ (ng/mL)	0.3667	0.2848 - 0.4722	10	0.4972	0.3862 - 0.6402	10	73.75	54.91 - 99.06	39.5
$AUC_{last,u}$ (ng*h/mL)	10.43	7.898 - 13.76	10	8.736	6.618 - 11.53	10	119.34	86.31 - 165.03	43.7
$AUC_{inf,u}$ (ng*h/mL)	11.72	8.518 - 16.14	10	9.130	6.634 - 12.57	10	128.41	88.44 - 186.44	51.0

Participants received a first dose of 2 mg TAK-861 under fasting conditions followed by a light meal approximately 1 hour after the first dosing, and a second dose of 2 mg TAK-861 at least 3 hours after the first dose.
Severe RI: Renally-impaired participants with an estimated glomerular filtration rate value <30 mL/min, not on hemodialysis
Normal Renal Function: Healthy participants with normal renal function (estimated glomerular filtration rate value ≥90 mL/min) matched to the group mean demographics of participants with severe RI by body mass index (mean ±10%), age (mean ±10 years), and sex ratio (±2 per sex)
The model includes renal function cohort as a fixed factor.
Parameters were natural log-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the model.
Geometric LSM Ratio (GMR) (%) = 100 × (Test/Reference)
The 95% confidence intervals (CIs) for the geometric LSMs and the 90% CIs for GMRs are calculated by exponentiating the original CIs estimated from the model accordingly.
Inter-participant percent coefficient of variation (CV%) was calculated as 100 × (square root (exp[MSE] - 1)), where MSE = Residual variance from the model.
Source: CSR Table 15.2.1.11

重度の腎機能障害を有する被験者では、正常な腎機能を有する被験者と比較して、TAK-861 の C_{max} は 16%低く、TAK-861 の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 35%及び 45%大きかった。

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、TAK-861 の $C_{max,u}$ は 26%低く、TAK-861 の $AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{inf,u}$ はそれぞれ 19%及び 28%大きかった。

（4）安全性の結果

全体で 5 件の TEAE が 4 例（20%）にみられた。その内訳は、重度の腎機能障害を有する被験者 3 例（30%）及び正常な腎機能を有する被験者 1 例（10%）であった。最も多くみられた TEAE は下痢であり、TEAE の程度は大部分が軽度であった。治験責任医師によって TAK-861 と関連ありと判断された事象は 2 例、関連なしと判断された事象は 2 例にみられた。肝機能検査値を含め AESI に特記すべき傾向は認められなかった。死亡、重篤な TEAE、試験中止に至った TEAE はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

（1）PK

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、TAK-861 の C_{max} は 16%低く、TAK-861 の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 35%及び 45%大きかった。

（2）安全性

TAK-861 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。本試験では、新たな安全性所見及び予測できない安全性所見のいずれも認められなかった。

2.7.6.6 海外第 1 相　T1 錠と T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ試験並びにフルコナゾール、イトラコナゾール又はフェニトインとの薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）

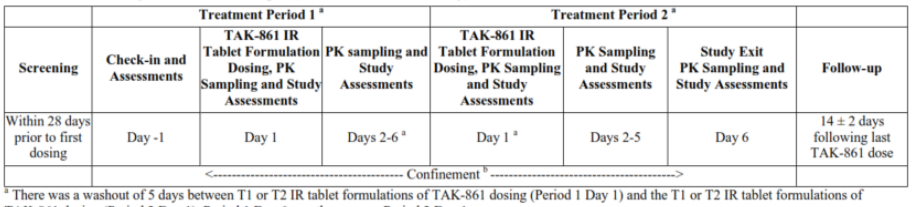
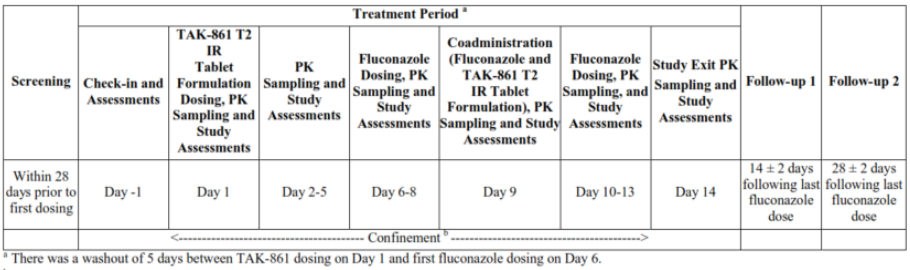
：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Immediate Release TAK-861 Tablets, and the Effects of CYP3A Inhibitors Fluconazole and Itraconazole, and CYP3A Inducer Phenytoin on the Single-Dose Pharmacokinetic Profile of TAK-861 in Healthy Adults
試験の目的	主目的： · Group 1：TAK-861 を T1 錠として単回経口投与時に対する、TAK-861 を T2 錠として単回経口投与時の相対的 BA を評価する。 · Group 2：TAK-861 を単回経口投与時の TAK-861 の PK に対する中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール）の反復経口投与の影響を評価する。 · Group 3：TAK-861 を単回経口投与時の TAK-861 の PK に対する強い CYP3A 誘導剤（フェニトイン）の反復経口投与の影響を評価する。 · Group 4：TAK-861 を単回経口投与時の TAK-861 の PK に対する強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）の反復経口投与の影響を評価する。 副目的： · Group 1：TAK-861 を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。 · Group 2：TAK-861 を単独で又は中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール）と併用して単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。 · Group 3：TAK-861 を単独で又は強い CYP3A 誘導剤（フェニトイン）と併用して単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。 · Group 4：TAK-861 を単独で又は強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）と併用して単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。

項　　目	内　　容
試験デザイン	本試験は、第 1 相、非盲検、相対的 BA 試験及び薬物相互作用試験である。 本試験は 4 つの Group で構成された。健康成人被験者を対象に、Group 1 では TAK-861 の 2 種類の錠剤（T1 錠及び T2 錠）の相対的 BA を評価し、Group 2～4 では、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール（Group 2）、強い CYP3A 誘導剤であるフェニトイン（Group 3）又は強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール（Group 4）と TAK-861 の薬物相互作用を評価した。 Group 1～3 の投与は並行して実施し、Group 4 の投与は、Group 1～3 を完了後、すべての利用可能な安全性データ及び PK データを評価した後に開始した。 <u>Group 1：T1 錠と T2 錠の相対的 BA 試験</u> Group 1 は、スクリーニング期、2 つの投与期（2 つの投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定）及び投与終了後の追跡調査期で構成された。 各投与期の Day 1 に、無作為化された順に、TAK-861 10 mg を T1 錠又は T2 錠として空腹時に単回経口投与し、TAK-861 を投与後 120 時間まで PK 評価用検体を採取した。 被験者は第 1 期の Day -1 に実施医療機関に入院し、第 2 期の Day 6 の最終評価時点の PK 評価用検体採取及び評価が完了するまで入院を継続した。 試験デザインの概略図を以下に示した。  a There was a washout of 5 days between T1 or T2 IR tablet formulations of TAK-861 dosing (Period 1 Day 1) and the T1 or T2 IR tablet formulations of TAK-861 dosing (Period 2 Day 1). Period 1 Day 6 was the same as Period 2 Day 1. b Participants started the confinement on Day -1 Period 1 and remained confined until Period 2 Day 6. <u>Group 2：フルコナゾールとの薬物相互作用試験</u> Group 2 は、スクリーニング期、投与期及び投与終了後の追跡調査期で構成された。 Day 1 に、TAK-861 10 mg を T2 錠として空腹時に単回経口投与した。 Day 1 の投与と Day 6 の投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。 Day 6 にフルコナゾール 400 mg を錠剤として単回経口投与し、その後、Day 7 から Day 13 までフルコナゾール 200 mg を錠剤として 1 日 1 回反復経口投与した。Day 9 の朝、空腹時に、フルコナゾール 200 mg を経口投与した直後に、TAK-861 10 mg を T2 錠として単回経口投与した。 Day 1 及び Day 9 に TAK-861 を投与後、それぞれ 120 時間まで PK 評価用検体を採取した。また、各追跡調査来院時にも PK 評価用検体を採取した。 被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 14 の最終評価時点の PK 評価用検体採取及び評価が完了するまで入院を継続した。 試験デザインの概略図を以下に示した。  a There was a washout of 5 days between TAK-861 dosing on Day 1 and first fluconazole dosing on Day 6. b Participants started the confinement on Day -1 and remained confined until Day 14.

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン
（続き）</td><td>
<u>Group 3：フェニトインとの薬物相互作用試験</u>
Group 3 は、スクリーニング期、投与期及び投与終了後の追跡調査期で構成された。
Day 1 に、TAK-861 10 mg を T2 錠として空腹時に単回経口投与した。
Day 1 の投与と Day 6 の投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。
Day 6 から Day 23 までフェニトイン 100 mg をカプセル剤として 1 日 3 回反復経口投与した。Day 19 の朝、空腹時に、フェニトイン 100 mg を経口投与した直後に、TAK-861 10 mg を T2 錠として単回経口投与した。
Day 1 及び Day 19 に TAK-861 を投与後、それぞれ 120 時間まで PK 評価用検体を採取した。
被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 24 の最終評価時点の PK 評価用検体採取及び評価が完了するまで入院を継続した。
試験デザインの概略図を以下に示した。
<table>
<tr><th rowspan="2">Screening</th><th colspan="7">Treatment Period [a]</th><th rowspan="2">Follow-up 1</th><th rowspan="2">Follow-up 2</th></tr>
<tr><th>Check-in and Assessments</th><th>TAK-861 T2 IR Tablet Formulation Dosing, PK Sampling and Study Assessments</th><th>PK Sampling and Study Assessments</th><th>Phenytoin Dosing, PK Sampling and Study Assessments</th><th>Coadministration (Phenytoin and TAK-861 T2 IR Tablet Formulation), PK Sampling and Study Assessments</th><th>Phenytoin Dosing, PK Sampling and Study Assessments</th><th>Study Exit PK Sampling and Study Assessments</th></tr>
<tr><td>Within 28 days prior to first dosing</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day 2 - 5</td><td>Day 6 - 18</td><td>Day 19</td><td>Day 20-23</td><td>Day 24</td><td>14 ± 2 days following last TAK-861 dose</td><td>28 ± 2 days following last TAK-861 dose</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7"><----------Confinement[b]----------></td><td></td><td></td></tr>
</table>
[a] There was a washout of 5 days between TAK-861 dosing on Day 1 and the first phenytoin dosing on Day 6.
[b] Participants started the confinement on Day -1 and remained confined until Day 24.

<u>Group 4：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験</u>
Group 4 は、スクリーニング期、投与期及び投与終了後の追跡調査期で構成された。
Group 1～3 を完了後、すべての利用可能な安全性データ及び PK データを評価し、被験者の安全性及び忍容性を十分に確保するため、Group 4 での TAK-861 の投与量は 1 mg とした。Group 4 においてはまず 3 例を組み入れ、いずれの被験者も投与期及び追跡調査期をすべて完了した。これらの被験者から得られた TAK-861 の PK データ及び安全性データに基づき、TAK-861 の PK に対するイトラコナゾールとの併用の影響の程度を十分に推定することが可能と考えられたため、Group 4 の残りの被験者の組入れは実施しなかった。
Day 1 に、TAK-861 1 mg を T2 錠として空腹時に単回経口投与した。
Day 1 の投与と Day 6 の投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。
Day 6 から Day 22 までイトラコナゾール 200 mg を液剤として 1 日 1 回反復経口投与した。Day 9 の朝、空腹時に、イトラコナゾール 200 mg を経口投与した直後に、TAK-861 1 mg を T2 錠として単回経口投与した。
Day 1 に TAK-861 を投与後 120 時間まで及び Day 9 に TAK-861 を投与後 336 時間まで PK 評価用検体を採取した。また、各追跡調査来院時にも PK 評価用検体を採取した。
被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 23 の最終評価時点の PK 評価用検体採取及び評価が完了するまで入院を継続した。
試験デザインの概略図を以下に示した。
<table>
<tr><th rowspan="2">Screening</th><th colspan="7">Treatment Period [a]</th><th rowspan="2">Follow-up 1</th><th rowspan="2">Follow -up 2</th><th rowspan="2">Follow - up 3</th></tr>
<tr><th>Check-in and Assessments</th><th>TAK-861 T2 IR Tablet Formulation Dosing, PK Sampling and Study Assessments</th><th>PK Sampling and Study Assessments</th><th>Itraconazole Dosing, PK Sampling and Study Assessments</th><th>Coadministration (Itraconazole and TAK-861 T2 IR Tablet Formulation) PK Sampling and Study Assessments</th><th>Itraconazole Dosing, PK Sampling and Study Assessments</th><th>Study Exit PK Sampling and Study Assessments</th></tr>
<tr><td>Within 28 days prior to first dosing</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day 2 - 5</td><td>Day 6 - 8</td><td>Day 9</td><td>Day 10-22</td><td>Day 23</td><td>7 ± 2 days following last itraconazole dose</td><td>14 ± 2 days following last itraconazole dose</td><td>28 ± 2 days following last itraconazole dose</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7"><----------Confinement[b]----------></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
[a] There was a washout of 5 days between TAK-861 dosing on Day 1 and first itraconazole dosing on Day 6.
[b] Participants started the confinement on Day -1 and remained confined until Day 23.
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>スクリーニング時に、年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の健康な男性及び健康で妊娠可能ではない女性を組み入れた。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>48 例</td></tr>
<tr><td>投与方法、投与量及び投与期間</td><td>本試験では以下の治験薬を使用した。各 Group における投与方法、投与量及び投与期間については試験デザインの項参照のこと。
<table>
<tr><th>Study Drugs</th><th>Product Dose Strength and Form</th><th>Study Dosage</th><th>Mode of Administration</th></tr>
<tr><td>TAK-861</td><td>Group 1:
5 mg T1 IR tablet
Groups 1, 2, and 3:
5 mg T2 IR tablet
Group 4:
1 mg T2 IR tablet</td><td>
Groups 1 to 3:
10 mg

Group 4: 1 mg</td><td>Single dose, oral

Single dose, oral

Single dose, oral</td></tr>
<tr><td>Fluconazole</td><td>200 mg tablet</td><td>400 mg on Day 6
200 mg on Days 7 to 13</td><td>Once daily, oral</td></tr>
<tr><td>Phenytoin</td><td>100 mg capsule, extended-release</td><td>100 mg on Days 6 to 23</td><td>Three times daily, oral</td></tr>
<tr><td>Itraconazole</td><td>200 mg (20 mL of 10 mg/mL) solution</td><td>200 mg on Days 6 to 22</td><td>Once daily, oral syringe</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td><u>主要評価項目：</u>
TAK-861 を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与したとき（Group 1）、TAK-861 を単独で並びにフルコナゾール（Group 2）、フェニトイン（Group 3）及びイトラコナゾール（Group 4）と併用して単回経口投与したときの TAK-861 の以下の PK パラメータ
- C_{max}
- AUC_{inf}（AUC_{inf_obs}）[1]
- AUC_{last}
<u>副次評価項目：</u>
· TAK-861 を単独で及び相互作用薬と併用して単回経口投与したときの有害事象発現例数、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び起立性バイタルサイン
· 以下に基づき、安全性及び忍容性を評価した：
- 試験期間中、投与後のバイタルサイン（起立性バイタルサインを含む）の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数
- 試験期間中、投与後の心電図の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数
- 試験期間中、投与後の臨床検査値の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td><u>PK の解析：</u>
ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出し、各 Group で TAK-861 の T1 錠投与若しくは T2 錠投与（Group 1）又は TAK-861 単独投与若しくは TAK-861+相互作用薬併用投与（Group 2～4）別に要約統計量〔例数、平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値（C_{max} 及び AUC のみ）及び幾何 CV%（C_{max} 及び AUC のみ）〕を示した。要約統計量の算出から除外した PK パラメータについては、脚注で示した。</td></tr>
</table>

[1] AUC_{inf}とAUC_{inf_obs}は同一である。Group 1においてのみAUC_{inf_obs}に加えてAUC_{inf_pred}も算出したため、Group 1については「AUC_{inf}」を「AUC_{inf_obs}」と表記する。以下同様。

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	· **線形混合効果モデルを用いた解析：** Group 1 では、T1 錠投与時に対する T2 錠投与時の相対的 BA を評価するため、対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf_obs} 及び AUC_{inf_pred} について、投与順序、TAK-861 の錠剤の種類（T1 錠及び T2 錠）及び投与期を固定効果、投与順序にネスト化した被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。さらに、TAK-861 の T1 錠投与時及び T2 錠投与時の PK パラメータの最小二乗平均値及びそれらの差を求め、その差を逆対数変換することにより、GMR 及び 90% CI を算出した。GMR は、TAK-861 の T1 錠（対照製剤）投与時に対する T2 錠（試験製剤）投与時の比を示した。 Group 2、3 及び 4 では、TAK-861 の被相互作用薬としての薬物相互作用を評価するため、対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について、相互作用薬との併用の有無を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。さらに、TAK-861 単独投与時及び TAK-861+相互作用薬併用投与時の PK パラメータの最小二乗平均値及びそれらの差を求め、その差を逆対数変換することにより、GMR 及びその 90% CI を算出した。GMR は、TAK-861 単独投与時（対照）に対する TAK-861+フルコナゾール併用投与時の比（Group 2）、TAK-861 単独投与時（対照）に対する TAK-861+フェニトイン併用投与時の比（Group 3）及び TAK-861 単独投与時（対照）に対する TAK-861+イトラコナゾール併用投与時の比（Group 4）を示した。 安全性の解析： すべての安全性データは、被験者及び評価時点（再評価及び規定外の評価並びに早期中止を含む）ごとに時系列で一覧表に示した。 連続変数について、要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値及び最大値）を示した。カテゴリカル変数については、必要に応じて、頻度及び割合を示した。脱落又はその他の理由で個別値が欠測している場合は、分母から除外してデータを要約した。
試験実施国及び医療機関数	米国、1 施設
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.6.2 試験成績

（1）被験者の内訳

1）Group 1

12 例が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。12 例全例が試験を完了した。

2）Group 2

12 例が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。12 例全例が試験を完了した。

3）Group 3

12 例が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。そのうち 11 例が試験を完了した。試験中止に至った 1 例は、第 1 期の Day 6 に個人的理由から試験参加の同意を撤回した。

4）Group 4

3 例が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。3 例全例が試験を完了した。

（2）被験者背景

1）Group 1

性別は男性〔9 例（75%）〕、人種は白人〔9 例（75%）〕が多かった。民族は、ヒスパニック／ラテン系及び非ヒスパニック／ラテン系がいずれも 6 例（50%）であった。年齢の平均値は 35.8 歳、BMI の平均値は 25.036 kg/m^2 であった。

2）Group 2

性別は男性〔7 例（58%）〕、人種は白人〔9 例（75%）〕、民族はヒスパニック／ラテン系〔8 例（67%）〕が多かった。年齢の平均値は 43.0 歳、BMI の平均値は 26.374 kg/m^2 であった。

3）Group 3

性別は男性〔7 例（58%）〕、人種は白人〔11 例（92%）〕、民族はヒスパニック／ラテン系〔11 例（92%）〕が多かった。年齢の平均値は 43.5 歳、BMI の平均値は 27.884 kg/m^2 であった。

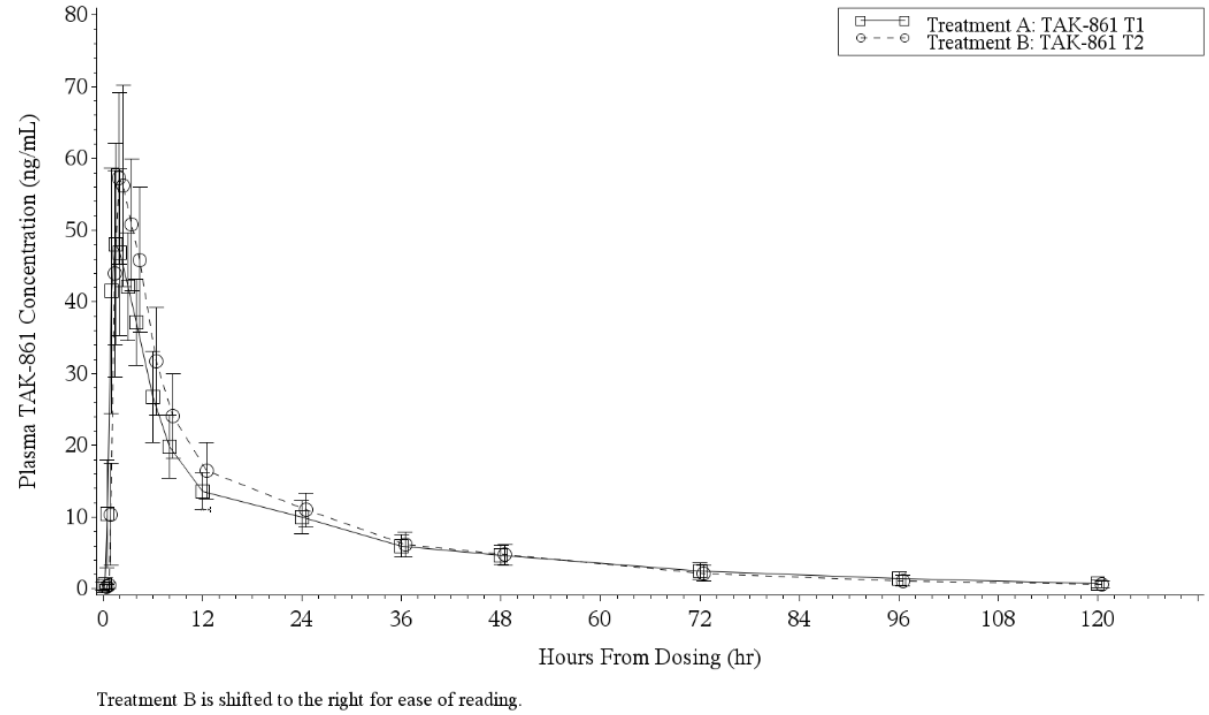
4）Group 4

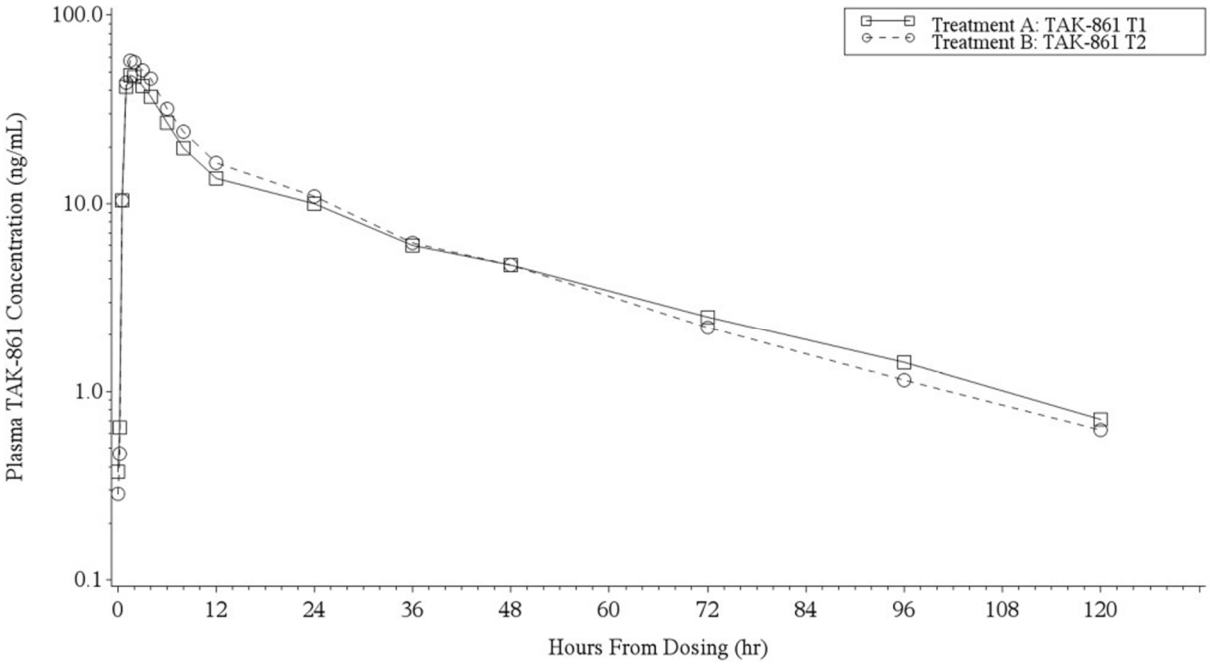
性別は男性〔2 例（67%）〕が多く、人種はいずれも白人〔3 例（100%）〕であり、民族はいずれもヒスパニック／ラテン系〔3 例（100%）〕であった。年齢の平均値は 42.7 歳、BMI の平均値は 24.917 kg/m^2 であった。

（3）PK の結果

1）Group 1

TAK-861 10 mg を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与したときの、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.6-1 に、TAK-861 の PK パラメータを表 2.7.6.6-2 に示した。また、TAK-861 の曝露量パラメータについて、TAK-861 の T1 錠投与時と T2 錠投与時を比較した結果を表 2.7.6.6-3 に示した。





Source: CSR Figure 15.2.2.1 and Figure 15.2.2.3

図 2.7.6.6-1　TAK-861 10 mg を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移〔上：線形スケール（SD あり）、下：片対数スケール〕（Group 1：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.6-2 TAK-861 10 mg を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与したときの TAK-861 の PK パラメータ（Group 1：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment B
t_{max} (h)	1.541 (1.00, 4.03) [n=12]	2.000 (1.02, 4.01) [n=12]
C_{max} (ng/mL)	50.93 (21.1) [n=12]	59.88 (22.0) [n=12]
AUC_{inf_obs} (ng*h/mL)	785.3 (19.9) [n=12]	858.4 (18.1) [n=12]
AUC_{inf_pred} (ng*h/mL)	786.0 (20.0) [n=12]	858.2 (18.1) [n=12]
AUC_{last} (ng*h/mL)	759.2 (18.4) [n=12]	835.2 (17.0) [n=12]
AUC%extrap_obs (%)	3.289 ± 2.2302 [n=12]	2.686 ± 1.7963 [n=12]
AUC%extrap_pred (%)	3.382 ± 2.3335 [n=12]	2.667 ± 1.7738 [n=12]
$t_{1/2z}$ (h)	25.238 ± 5.1734 [n=12]	24.353 ± 5.3121 [n=12]
CL/F (L/h)	12.94 ± 2.2119 [n=12]	11.81 ± 1.9391 [n=12]
V_z/F (L)	462.8 ± 84.718 [n=12]	410.5 ± 91.061 [n=12]

Treatment A: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T1 IR tablets
Treatment B: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} values are presented as median (min, max).
All other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Source: CSR Tables 15.2.1.3 and 15.2.1.4

表 2.7.6.6-3 TAK-861 の曝露量パラメータにおける TAK-861 の T1 錠投与時（Treatment A）と T2 錠投与時（Treatment B）の比較（Group 1：PK 解析対象集団）

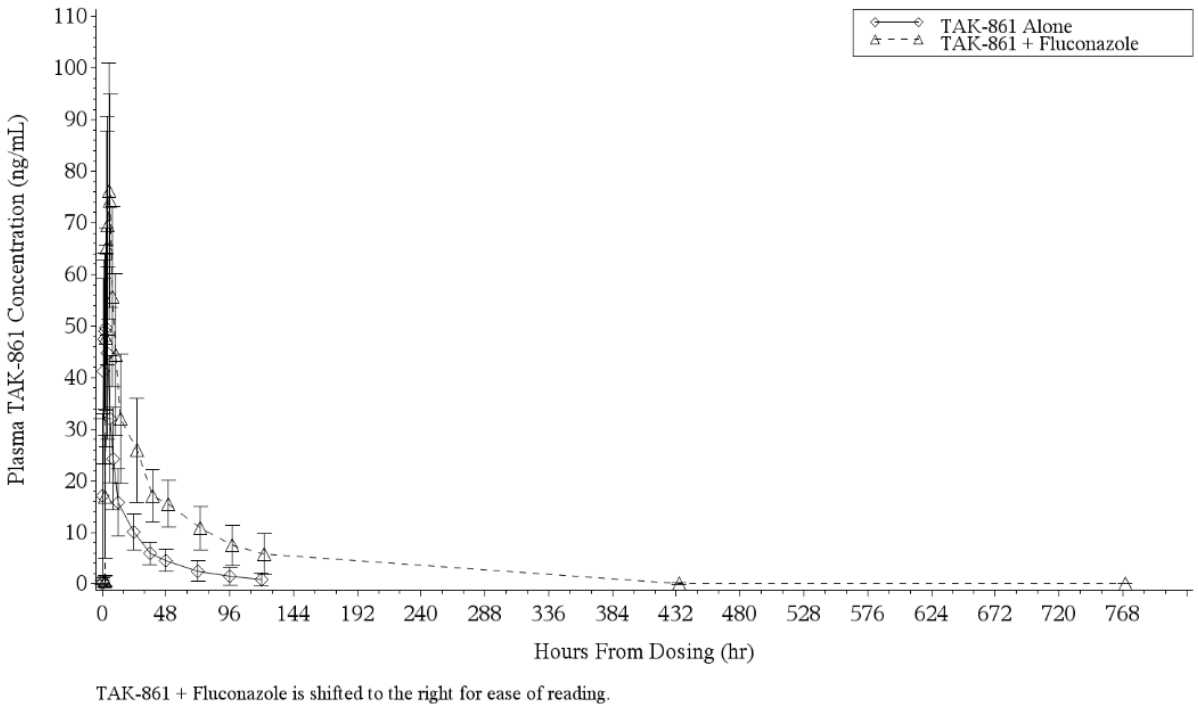
	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	n	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
C_{max} (ng/mL)	12	59.88	12	50.93	117.59	107.83 - 128.23	11.7
AUC_{inf_obs} (ng*h/mL)	12	858.4	12	785.3	109.31	104.21 - 114.65	6.5
AUC_{inf_pred} (ng*h/mL)	12	858.2	12	786.0	109.18	104.04 - 114.57	6.5
AUC_{last} (ng*h/mL)	12	835.2	12	759.2	110.00	105.22 - 115.00	6.0

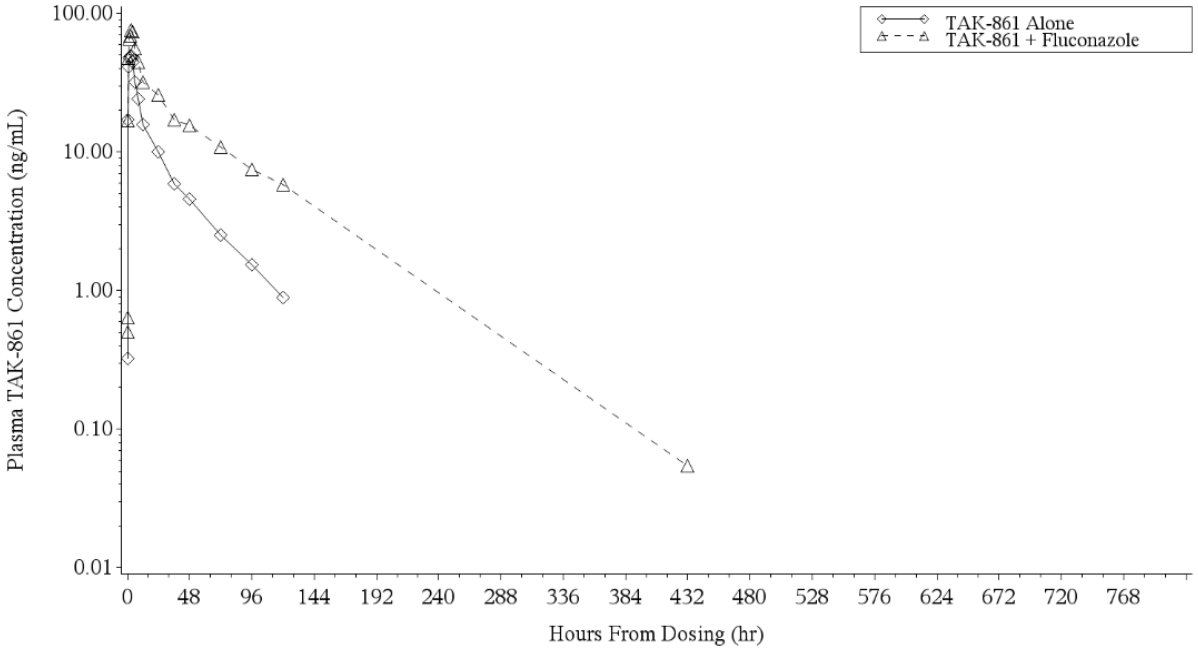
Treatment B (test): a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets
Treatment A (reference): a single oral dose of 10 mg TAK-861 T1 IR tablets
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (%) = 100*(Treatment B/Treatment A)
Intra-participant CV% was calculated as 100*(square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from the linear mixed-effects model.
Source: CSR Table 15.2.1.7

TAK-861 を T2 錠として単回経口投与したときの TAK-861 の C_{max} は TAK-861 を T1 錠として単回経口投与したときと比較して約 18%高く、TAK-861 の C_{max} の GMR（T2 錠投与時／T1 錠投与時）の 90% CI の上限については生物学的同等性の判定基準（80%～125%）を上回った。また、TAK-861 を T2 錠として単回経口投与したときの TAK-861 の AUC_{inf_obs}、AUC_{inf_pred} 及び AUC_{last} は TAK-861 を T1 錠として単回経口投与したときと比較してそれぞれ 9%、9%及び 10%大きかったが、これらの GMR（T2 錠投与時／T1 錠投与時）の 90% CI については生物学的同等性の判定基準の範囲内であった。

2）Group 2

Day 1 に TAK-861 10 mg を T2 錠として単回経口投与したとき（TAK-861 単独投与時）及び Day 6 にフルコナゾール 400 mg を錠剤として単回経口投与し、その後、Day 7 から Day 13 までフルコナゾール 200 mg を錠剤として 1 日 1 回反復経口投与するとともに Day 9 に TAK-861 10 mg を T2 錠として単回経口投与したとき（TAK-861+フルコナゾール併用投与時）の、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.6-2 に、TAK-861 の PK パラメータを表 2.7.6.6-4 に示した。また、TAK-861 の曝露量パラメータについて、TAK-861 単独投与時と TAK-861+フルコナゾール併用投与時を比較した結果を表 2.7.6.6-5 に示した。





Source: CSR Figure 15.2.4.1 and Figure 15.2.4.3

図 2.7.6.6-2　TAK-861 10 mg 単独投与時及び TAK-861 10 mg+フルコナゾール併用投与時の TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移

〔上：線形スケール（SD あり）、下：片対数スケール〕（Group 2：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.6-4 TAK-861 10 mg 単独投与時及び TAK-861 10 mg+フルコナゾール併用投与時の TAK-861 の PK パラメータ（Group 2：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	TAK-861 Alone	TAK-861 + Fluconazole
t_{max} (h)	1.998 (0.51, 6.03) [n=12]	3.011 (2.00, 4.04) [n=12]
C_{max} (ng/mL)	53.42 (27.4) [n=12]	79.99 (27.0) [n=12]
AUC_{inf} (ng*h/mL)	846.7 (35.1) [n=12]	2426 (29.5) [n=12]
AUC_{inf} (ng*h/mL)*	790.9 (26.2) [n=11*]	2403 (33.1) [n=9*]
AUC_{last} (ng*h/mL)	804.8 (29.1) [n=12]	2098 (34.0) [n=12]
AUC%extrap (%)	4.654 ± 7.3195 [n=12]	13.26 ± 7.1411 [n=12]
AUC%extrap (%)*	2.678 ± 2.7252 [n=11*]	10.44 ± 5.8088 [n=9*]
$t_{1/2z}$ (h)	26.846 ± 15.1323 [n=12]	47.879 ± 12.5637 [n=12]
CL/F (L/h)	12.39 ± 3.6453 [n=12]	4.266 ± 1.0574 [n=12]
V_z/F (L)	435.7 ± 126.19 [n=12]	291.0 ± 91.364 [n=12]

TAK-861 Alone: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
TAK-861 + Fluconazole: a single oral dose of 400 mg fluconazole on Day 6 and oral doses of 200 mg fluconazole QD on Days 7 to 13 coadministered with a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 9
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} values are presented as median (min, max).
All other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
* Excluding participants whose AUC%extrap is > 20%.
Source: CSR Tables 15.2.3.3 and 15.2.3.4

表 2.7.6.6-5 TAK-861 の曝露量パラメータにおける TAK-861 単独投与時と TAK-861+フルコナゾール併用投与時の比較（Group 2：PK 解析対象集団）

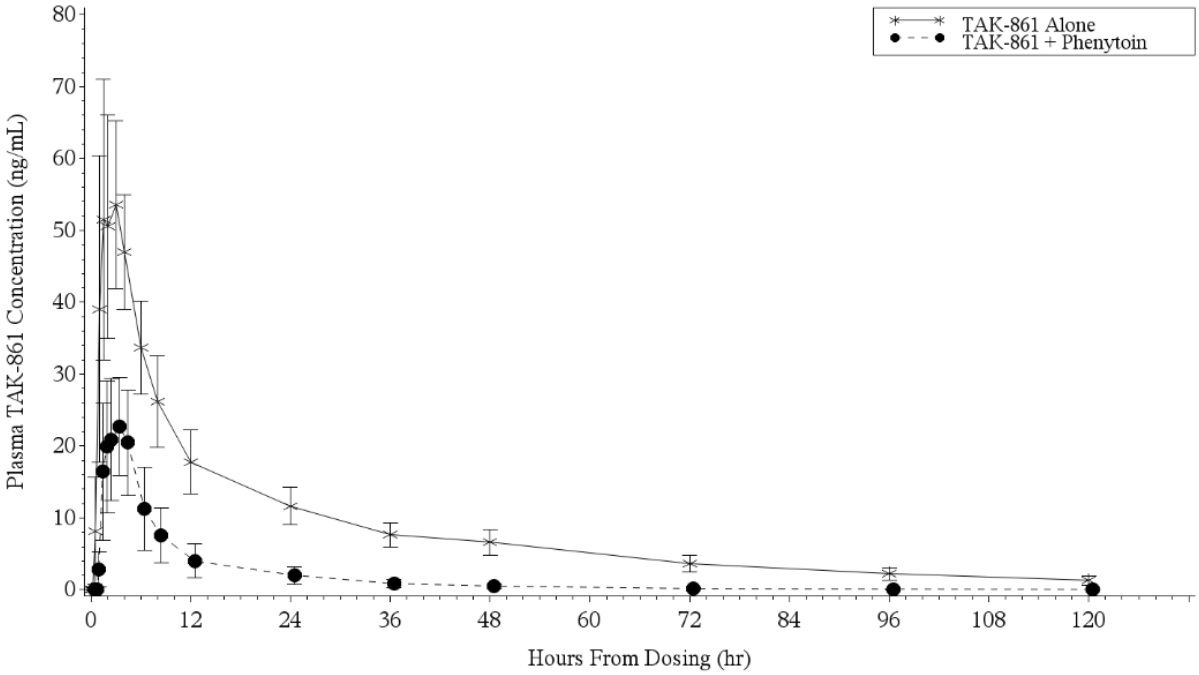
	TAK-861 + Fluconazole (Test)		TAK-861 Alone (Reference)				
Parameter	n	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
C_{max} (ng/mL)	12	79.99	12	53.42	149.76	130.75 - 171.54	18.7
AUC_{inf} (ng*h/mL)	12	2426	12	846.7	286.52	255.20 - 321.69	15.9
AUC_{inf} (ng*h/mL)*	9*	2405	11*	834.1	288.34	259.90 - 319.90	11.0
AUC_{last} (ng*h/mL)	12	2098	12	804.8	260.65	230.38 - 294.91	17.0

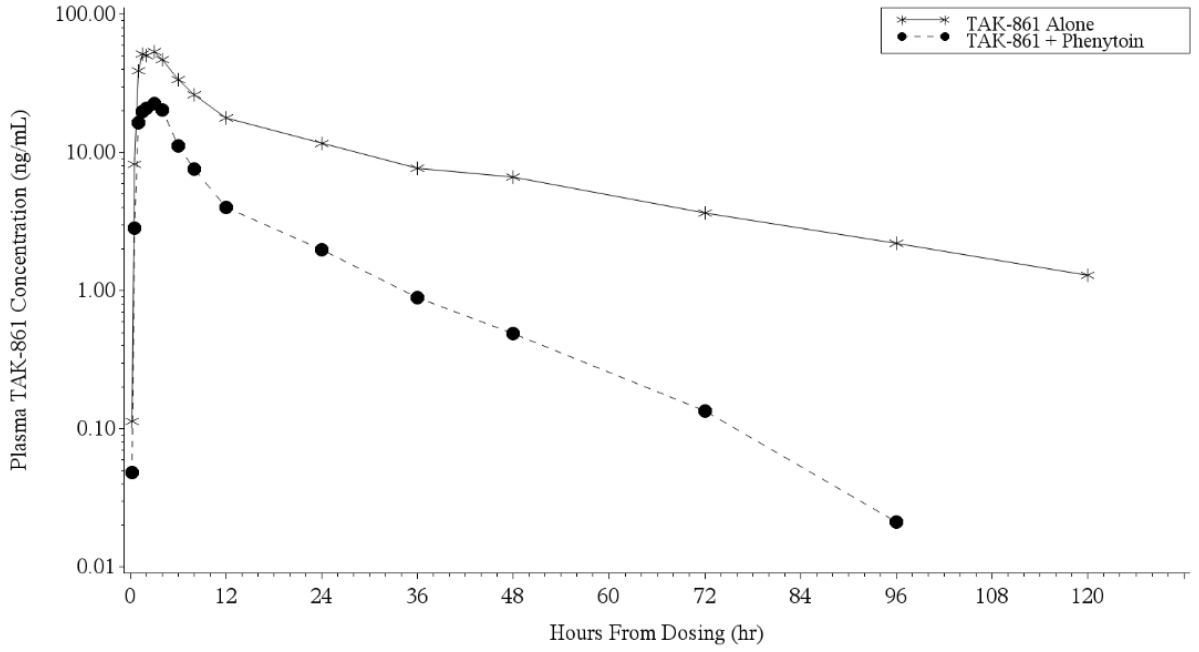
TAK-861 + Fluconazole (test): a single oral dose of 400 mg fluconazole on Day 6 and oral doses of 200 mg fluconazole QD on Days 7 to 13 coadministered with a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 9
TAK-861 Alone (reference): a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
* Excluding participants whose AUC%extrap is > 20%.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (%) = 100*(TAK-861 + Fluconazole/TAK-861 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100*(square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from the linear mixed-effects model.
Source: CSR Table 15.2.3.7

TAK-861+フルコナゾール併用投与時の TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf}（すべての被験者を対象として解析）及び AUC_{last} は TAK-861 単独投与時と比較してそれぞれ約 50%、187%及び 161%大きく、TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR（TAK-861+フルコナゾール併用投与時／TAK-861 単独投与時）はそれぞれ 149.76%、286.52%及び 260.65%であった。なお、TAK-861 の AUC_{inf} の GMR 及びその 90% CI に対する、TAK-861 の AUC%extrap が 20%を超える被験者を除外することの影響はわずかであった。

3）Group 3

Day 1 に TAK-861 10 mg を T2 錠として単回経口投与したとき（TAK-861 単独投与時）及び Day 6 から Day 23 までフェニトイン 100 mg をカプセル剤として 1 日 3 回反復経口投与するとともに Day 19 に TAK-861 10 mg を T2 錠として単回経口投与したとき（TAK-861+フェニトイン併用投与時）の、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.6-3 に、TAK-861 の PK パラメータを表 2.7.6.6-6 に示した。また、TAK-861 の曝露量パラメータについて、TAK-861 単独投与時と TAK-861+フェニトイン併用投与時を比較した結果を表 2.7.6.6-7 に示した。





Source: CSR Figure 15.2.6.1 and Figure 15.2.6.3

図 2.7.6.6-3　TAK-861 10 mg 単独投与時及び TAK-861 10 mg+フェニトイン併用投与時の TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移

〔上：線形スケール（SD あり）、下：片対数スケール〕（Group 3：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.6-6 TAK-861 10 mg 単独投与時及び TAK-861 10 mg+フェニトイン併用投与時の TAK-861 の PK パラメータ（Group 3：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	TAK-861 Alone	TAK-861 + Phenytoin
t_{max} (h)	2.523 (1.00, 6.02) [n=12]	2.026 (1.00, 4.06) [n=11]
C_{max} (ng/mL)	59.43 (22.6) [n=12]	26.12 (23.6) [n=11]
AUC_{inf} (ng*h/mL)	1039 (18.4) [n=12]	194.1 (39.3) [n=11]
AUC_{last} (ng*h/mL)	976.9 (16.2) [n=12]	190.6 (40.1) [n=11]
AUC%extrap (%)	5.980 ± 2.5789 [n=12]	1.829 ± 0.82887 [n=11]
$t_{1/2z}$ (h)	31.648 ± 4.9808 [n=12]	14.208 ± 2.7437 [n=11]
CL/F (L/h)	9.765 ± 1.7042 [n=12]	54.72 ± 18.752 [n=11]
V_z/F (L)	438.4 ± 63.426 [n=12]	1117 ± 454.67 [n=11]

TAK-861 Alone: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
TAK-861 + Phenytoin: multiple oral doses of 100 mg phenytoin TID on Days 6 to 23 coadministered with a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 19
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} values are presented as median (min, max).
All other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Participant [redacted] withdrew from the study prior to the 120-hour blood draw on Day 6 before receiving Phenytoin treatment.
Source: CSR Tables 15.2.5.3 and 15.2.5.4

表 2.7.6.6-7 TAK-861 の曝露量パラメータにおける TAK-861 単独投与時と TAK-861+フェニトイン併用投与時の比較（Group 3：PK 解析対象集団）

		TAK-861 + Phenytoin (Test)		TAK-861 Alone (Reference)			
Parameter	n	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
C_{max} (ng/mL)	11	26.12	12	59.43	43.94	37.31 - 51.75	23.1
AUC_{inf} (ng*h/mL)	11	194.6	12	1039	18.72	15.33 - 22.88	27.0
AUC_{last} (ng*h/mL)	11	191.0	12	976.9	19.55	16.08 - 23.77	26.3

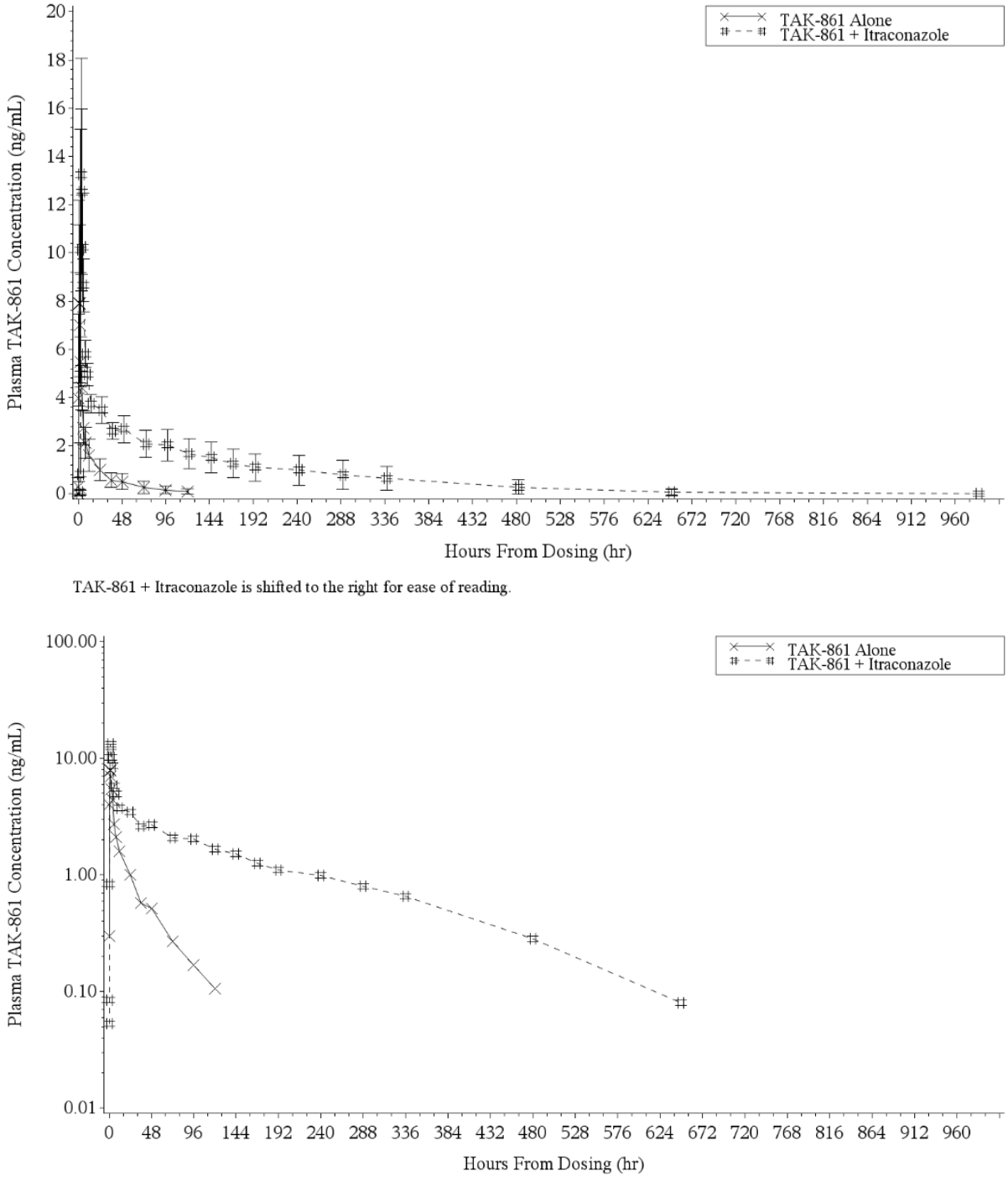
TAK-861 + Phenytoin (test): multiple oral doses of 100 mg phenytoin TID on Days 6 to 23 coadministered with a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 19
TAK-861 Alone (reference): a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
Participant [redacted] withdrew from the study prior to the 120-hour blood draw on Day 6 before receiving Phenytoin treatment.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (%) = 100*(TAK-861 + Phenytoin/TAK-861 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100*(square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from the linear mixed-effects model.
Source: CSR Table 15.2.5.7

TAK-861+フェニトイン併用投与時の TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は TAK-861 単独投与時と比較してそれぞれ約 56%、81%及び 80%小さく、TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR（TAK-861+フェニトイン併用投与時／TAK-861 単独投与時）はそれぞれ 43.94%、18.72%及び 19.55%であった。

4）Group 4

Day 1 に TAK-861 1 mg を T2 錠として単回経口投与したとき（TAK-861 単独投与時）及び Day 6 から Day 22 までイトラコナゾール 200 mg を液剤として 1 日 1 回反復経口投与するとともに Day 9 に TAK-861 1 mg を T2 錠として単回経口投与したとき（TAK-861+イトラコ

ナゾール併用投与時）の、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.6-4 に、TAK-861 の PK パラメータを表 2.7.6.6-8 に示した。また、TAK-861 の曝露量パラメータについて、TAK-861 単独投与時と TAK-861+イトラコナゾール併用投与時を比較した結果を表 2.7.6.6-9 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.8.1 and Figure 15.2.8.3

図 2.7.6.6-4　TAK-861 1 mg 単独投与時及び TAK-861 1 mg+イトラコナゾール併用投与時の TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移
〔上：線形スケール（SD あり）、下：片対数スケール〕（Group 4：PK 解析対象集団）

表 2.7.6.6-8 TAK-861 1 mg 単独投与時及び TAK-861 1 mg+イトラコナゾール併用投与時の TAK-861 の PK パラメータ（Group 4：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	TAK-861 Alone	TAK-861 + Itraconazole
t_{max} (h)	1.500 (1.09, 1.50) [n=3]	1.503 (1.50, 2.06) [n=3]
C_{max} (ng/mL)	7.698 (49.9) [n=3]	12.83 (34.6) [n=3]
AUC_{inf} (ng*h/mL)	87.29 (62.1) [n=3]	648.6 (48.0) [n=3]
AUC_{last} (ng*h/mL)	81.27 (62.7) [n=3]	605.0 (49.4) [n=3]
AUC%extrap (%)	6.877 ± 2.4074 [n=3]	6.713 ± 1.7493 [n=3]
$t_{1/2z}$ (h)	27.278 ± 11.2944 [n=3]	124.745 ± 24.3026 [n=3]
CL/F (L/h)	12.85 ± 7.8223 [n=3]	1.652 ± 0.75141 [n=3]
V_z/F (L)	422.6 ± 43.661 [n=3]	281.3 ± 76.762 [n=3]

TAK-861 Alone: a single oral dose of 1 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
TAK-861 + Itraconazole: oral doses of 200 mg itraconazole oral solution on Days 6 to 22 coadministered with a single oral dose of 1 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 9
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} values are presented as median (min, max).
All other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Source: CSR Tables 15.2.7.3 and 15.2.7.4

表 2.7.6.6-9 TAK-861 の曝露量パラメータにおける TAK-861 単独投与時と TAK-861+イトラコナゾール併用投与時の比較（Group 4：PK 解析対象集団）

		TAK-861 + Itraconazole (Test)		TAK-861 Alone (Reference)			
Parameter	n	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-participant CV%
C_{max} (ng/mL)	3	12.83	3	7.698	166.71	103.65 - 268.11	20.1
AUC_{inf} (ng*h/mL)	3	648.6	3	87.29	743.09	561.71 - 983.03	11.8
AUC_{last} (ng*h/mL)	3	605.0	3	81.27	744.48	538.51 - 1029.22	13.6

TAK-861 + Itraconazole (test): oral doses of 200 mg itraconazole oral solution on Days 6 to 22 coadministered with a single oral dose of 1 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 9
TAK-861 Alone (reference): a single oral dose of 1 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric Mean Ratio (%) = 100*(TAK-861 + Itraconazole/TAK-861 Alone)
Intra-participant CV% was calculated as 100*(square root(exp[MSE]-1)), where MSE = Residual variance from the linear mixed-effects model.
Source: CSR Table 15.2.7.7

TAK-861+イトラコナゾール併用投与時の TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は TAK-861 単独投与時と比較してそれぞれ約 67%、643%及び 644%大きく、TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR（TAK-861+イトラコナゾール併用投与時／TAK-861 単独投与時）はそれぞれ 166.71%、743.09%及び 744.48%であった。評価した症例数（3 例）は少数であったものの、強い薬物相互作用が認められ、TAK-861 の PK に対するイトラコナゾールとの併用の影響の程度を推定するためには十分であると判断された。

（4）安全性の結果

1）有害事象

① Group 1

Group 1 でみられたすべての TEAE を表 2.7.6.6-10 に示した。

表 2.7.6.6-10　すべての TEAE（Group 1：安全性解析対象集団）

	Treatment		
SOC PT	A (N = 12)	B (N = 12)	Overall (N = 12)
Number of Participants With TEAEs	6 (50%)	4 (33%)	7 (58%)
Number of Participants Without TEAEs	6 (50%)	8 (67%)	5 (42%)
眼障害	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
霧視	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
胃腸障害	5 (42%)	3 (25%)	5 (42%)
便秘	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
口内乾燥	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
消化不良	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
悪心	3 (25%)	1 (8%)	3 (25%)
直腸分泌物	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
神経系障害	5 (42%)	2 (17%)	5 (42%)
浮動性めまい	3 (25%)	2 (17%)	3 (25%)
味覚不全	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
頭痛	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
傾眠	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
精神障害	1 (8%)	3 (25%)	4 (33%)
激越	0 (0%)	2 (17%)	2 (17%)
多幸気分	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)
神経過敏	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
腎および尿路障害	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
頻尿	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
鼻漏	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
くしゃみ	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)

Treatment A: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T1 IR tablets
Treatment B: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets
Adverse events are classified according to MedDRA Version [redacted].
If a participant has 2 or more clinical adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Source: CSR Table 15.3.1.2

全体で 25 件の TEAE が 12 例中 7 例（58%）に認められた。全体で 2 例以上にみられた TEAE は、悪心〔3 例（25%）〕、浮動性めまい〔3 例（25%）〕、激越〔2 例（17%）〕及び多幸気分〔2 例（17%）〕であった。いずれも程度は軽度であり、TAK-861 と関連ありと判断された。TEAE の程度は大部分が軽度であり、1 件（T1 錠投与後にみられた頭痛）が中等度であった。TAK-861 との因果関係は、21 件（T1 錠投与後にみられた 10 件、T2 錠投与後にみられた 11 件）の TEAE が関連ありと判断された。すべての事象は試験終了までに回復した。

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

② Group 2

Group 2 でみられたすべての TEAE を表 2.7.6.6-11 に示した。

表 2.7.6.6-11　すべての TEAE（Group 2：安全性解析対象集団）

	Treatment			
SOC PT	TAK-861 T2 Alone (N = 12)	Fluconazole Alone (N = 12)	TAK-861 T2 + Fluconazole (N = 12)	Overall (N = 12)
Number of Participants With TEAEs	7 (58%)	3 (25%)	5 (42%)	8 (67%)
Number of Participants Without TEAEs	5 (42%)	9 (75%)	7 (58%)	4 (33%)
心臓障害	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
動悸	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
眼障害	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
眼刺激	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
眼部不快感	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
胃腸障害	5 (42%)	1 (8%)	3 (25%)	5 (42%)
下腹部痛	3 (25%)	0 (0%)	1 (8%)	3 (25%)
上腹部痛	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
腹部圧痛	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
便秘	3 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)
口内乾燥	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
口唇障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
悪心	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
口の錯感覚	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
流涎過多	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
嘔吐	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
異常感	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
臨床検査	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
低比重リポ蛋白増加	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)
背部痛	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)
四肢不快感	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
神経系障害	4 (33%)	0 (0%)	4 (33%)	5 (42%)
浮動性めまい	3 (25%)	0 (0%)	2 (17%)	3 (25%)
頭痛	2 (17%)	0 (0%)	1 (8%)	3 (25%)
感覚鈍麻	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
錯感覚	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
精神障害	3 (25%)	0 (0%)	4 (33%)	5 (42%)
不眠症	3 (25%)	0 (0%)	4 (33%)	5 (42%)
腎および尿路障害	2 (17%)	1 (8%)	2 (17%)	3 (25%)
膀胱不快感	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
尿意切迫	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	2 (17%)
頻尿	2 (17%)	0 (0%)	2 (17%)	2 (17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)
鼻漏	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)
くしゃみ	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
皮膚および皮下組織障害	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)
紅斑	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
多汗症	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)

表 2.7.6.6-11　すべての TEAE（Group 2：安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment			
SOC PT	TAK-861 T2 Alone (N = 12)	Fluconazole Alone (N = 12)	TAK-861 T2 + Fluconazole (N = 12)	Overall (N = 12)
血管障害	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
蒼白	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)

TAK-861 Alone: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
Fluconazole Alone: a single oral dose of 400 mg fluconazole on Day 6 and oral doses of 200 mg fluconazole QD on Days 7 and 8
TAK-861 + Fluconazole: oral doses of 200 mg fluconazole QD on Days 9 to 13 coadministered with a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 9
Adverse events are classified according to MedDRA Version [redacted].
If a participant has 2 or more clinical adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Source: CSR Table 15.3.2.2

全体で 56 件の TEAE が 12 例中 8 例（67%）に認められた。時期別の内訳（重複集計）は、TAK-861 単独投与中が 7 例、フルコナゾール単独投与中が 3 例、TAK-861+フルコナゾール併用投与中が 5 例であった。全体で 2 例以上にみられた TEAE は、不眠症〔5 例（42%）〕、下腹部痛〔3 例（25%）〕、便秘〔3 例（25%）〕、浮動性めまい〔3 例（25%）〕、頭痛〔3 例（25%）〕、尿意切迫〔2 例（17%）〕、頻尿〔2 例（17%）〕及び鼻漏〔2 例（17%）〕であった。TEAE の程度は大部分が軽度であり、5 件〔TAK-861 単独投与中にみられた頭痛及び便秘（各 1 件）、フルコナゾール単独投与中にみられた上腹部痛（1 件）、並びに TAK-861+フルコナゾール併用投与中にみられた背部痛及び頭痛（各 1 件）〕が中等度であった。TAK-861 との因果関係は、37 件（TAK-861 単独投与中にみられた 24 件、TAK-861+フルコナゾール併用投与中にみられた 13 件）の TEAE が関連ありと判断された。すべての事象は試験終了までに回復した。

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

③ Group 3

Group 3 でみられたすべての TEAE を表 2.7.6.6-12 に示した。

表 2.7.6.6-12　すべての TEAE（Group 3：安全性解析対象集団）

	Treatment			
SOC PT	TAK-861 T2 Alone (N = 12)	Phenytoin Alone (N = 11)	TAK-861 T2 + Phenytoin (N = 11)	Overall (N = 12)
Number of Participants With TEAEs	4 (33%)	2 (18%)	4 (36%)	7 (58%)
Number of Participants Without TEAEs	8 (67%)	9 (82%)	7 (64%)	5 (42%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
動悸	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
眼障害	1 (8%)	0 (0%)	1 (9%)	2 (17%)
眼刺激	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
眼そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
霧視	1 (8%)	0 (0%)	1 (9%)	2 (17%)

表 2.7.6.6-12　すべての TEAE（Group 3：安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment			
SOC PT	TAK-861 T2 Alone (N = 12)	Phenytoin Alone (N = 11)	TAK-861 T2 + Phenytoin (N = 11)	Overall (N = 12)
胃腸障害	1 (8%)	1 (9%)	2 (18%)	4 (33%)
腹部膨満	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
腹痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
上腹部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
口唇炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
便秘	1 (8%)	1 (9%)	2 (18%)	4 (33%)
口内乾燥	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
胃食道逆流性疾患	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
口腔内不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
胸部不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
悪寒	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
異常感	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
免疫系障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
薬物過敏症	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
臨床検査	0 (0%)	1 (9%)	3 (27%)	3 (25%)
血中コレステロール増加	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
血中トリグリセリド増加	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
低比重リポ蛋白増加	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (8%)
白血球数減少	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
筋肉痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
神経系障害	3 (25%)	0 (0%)	1 (9%)	3 (25%)
浮動性めまい	3 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)
頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
精神障害	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)
不眠症	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)
腎および尿路障害	4 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (33%)
膀胱不快感	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)
膀胱痛	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
排尿困難	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
尿意切迫	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
頻尿	4 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (33%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
口腔咽頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
咽喉絞扼感	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)
ざ瘡	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (8%)

TAK-861 Alone: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1

Phenytoin Alone: multiple oral doses of 100 mg phenytoin TID on Days 6 to 18

TAK-861 + Phenytoin: multiple oral doses of 100 mg phenytoin TID on Days 19 to 23 coadministered with a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 19

Adverse events are classified according to MedDRA Version [redacted].

If a participant has 2 or more clinical adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.

Source: CSR Table 15.3.3.2

全体で 44 件の TEAE が 12 例中 7 例（58%）に認められた。時期別の内訳（重複集計）は、TAK-861 単独投与中が 4 例、フェニトイン単独投与中が 2 例、TAK-861+フェニトイン

併用投与中が 4 例であった。全体で 2 例以上にみられた TEAE は、便秘〔4 例（33%）〕、頻尿〔4 例（33%）〕、浮動性めまい〔3 例（25%）〕、霧視〔2 例（17%）〕、不眠症〔2 例（17%）〕及び膀胱不快感〔2 例（17%）〕であった。TEAE の程度は大部分が軽度であり、3 件〔TAK-861+フェニトイン併用投与中にみられた悪寒、頭痛及び筋肉痛（各 1 件）〕が中等度、1 件（TAK-861+フェニトイン併用投与中にみられた薬物過敏症）が重度であった。TAK-861 との因果関係は、17 件（TAK-861 単独投与中にみられた 17 件）の TEAE が関連ありと判断された。すべての事象は試験終了までに回復した。

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

④ Group 4

Group 4 でみられたすべての TEAE を表 2.7.6.6-13 に示した。

表 2.7.6.6-13　すべての TEAE（Group 4：安全性解析対象集団）

	Treatment			
SOC PT	TAK-861 T2 Alone (N = 3)	Itraconazole Alone (N = 3)	TAK-861 T2 + Itraconazole (N = 3)	Overall (N = 3)
Number of Participants With TEAEs	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
Number of Participants Without TEAEs	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
眼障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
眼充血	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
胃腸障害	0 (0%)	3 (100%)	2 (67%)	3 (100%)
腹部不快感	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)
腹痛	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)	2 (67%)
下痢	0 (0%)	3 (100%)	1 (33%)	3 (100%)
鼓腸	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)	2 (67%)
胃腸音異常	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
疼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
皮膚擦過傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
筋痙縮	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
皮膚乾燥	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
丘疹	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)
皮膚色素過剰	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)

TAK-861 Alone: a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 1
Itraconazole Alone: oral doses of 200 mg itraconazole oral solution on Days 6 to 8
TAK-861 + Itraconazole: oral doses of 200 mg itraconazole oral solution on Days 9 to 22 coadministered with a single oral dose of 10 mg TAK-861 T2 IR tablets on Day 9
Adverse events are classified according to MedDRA Version [redacted].
If a participant has 2 or more clinical adverse events, the participant is counted only once within a category. The same participant may appear in different categories.
Source: CSR Table 15.3.4.2

全体で 20 件の TEAE が 3 例中 3 例（100%）に認められた。時期別の内訳（重複集計）は、TAK-861 単独投与中が 0 例、イトラコナゾール単独投与中が 3 例、TAK-861+イトラコ

ナゾール併用投与中が 3 例であった。全体で 2 例以上にみられた TEAE は、下痢〔3 例（100%）〕、腹痛〔2 例（67%）〕及び鼓腸〔2 例（67%）〕であった。TEAE の程度は大部分が軽度であり、5 件〔イトラコナゾール単独投与中にみられた下痢（3 件）及び TAK-861+イトラコナゾール併用投与中にみられた下痢（2 件）〕が中等度であった。TAK-861 との因果関係は、1 件（TAK-861+イトラコナゾール併用投与中にみられた疼痛）の TEAE が関連ありと判断された。すべての事象は試験終了までに回復した。

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

2）臨床検査、バイタルサイン及び心電図

本試験を通じて、臨床検査、バイタルサイン及び心電図における治験薬投与に伴う臨床的に問題となる特段の傾向は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

2.7.6.6.3.1 PK

- TAK-861 を T2 錠として単回経口投与したときの TAK-861 の C_{max} は TAK-861 を T1 錠として単回経口投与したときと比較して約 18%高く、TAK-861 の C_{max} の GMR（T2 錠投与時／T1 錠投与時）の 90% CI の上限については生物学的同等性の判定基準（80%～125%）を上回った。また、TAK-861 を T2 錠として単回経口投与したときの TAK-861 の AUC_{inf_obs}、AUC_{inf_pred} 及び AUC_{last} は TAK-861 を T1 錠として単回経口投与したときと比較してそれぞれ 9%、9%及び 10%大きかったが、これらの GMR（T2 錠投与時／T1 錠投与時）の 90% CI については生物学的同等性の判定基準の範囲内であった。
- TAK-861+フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）併用投与時の TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、TAK-861 単独投与時と比較してそれぞれ約 50%、187%及び 161%大きかった。
- TAK-861+フェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）併用投与時の TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、TAK-861 単独投与時と比較してそれぞれ約 56%、81%及び 80%小さかった。
- TAK-861+イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用投与時の TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は、TAK-861 単独投与時と比較してそれぞれ約 67%、643%及び 644%大きかった。

2.7.6.6.3.2 安全性

健康成人被験者を対象に、TAK-861 を T1 錠又は T2 錠として単回経口投与したとき、及び TAK-861 を単独で又はフルコナゾール、フェニトイン若しくはイトラコナゾールと併用して単回経口投与したとき、安全性に大きな問題はなかった。

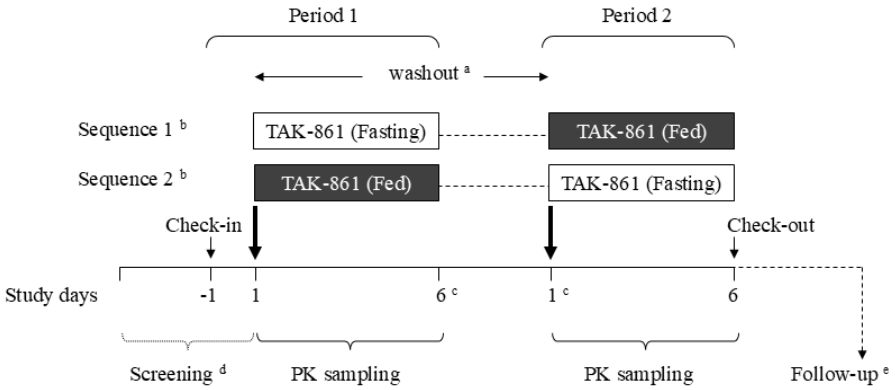
2.7.6.7 海外第 1 相　T3 錠を用いた食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Trial to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of TAK-861 in Healthy Adult Participants
試験の目的	主目的： TAK-861 2 mg を単回経口投与したときの BA に対する食事の影響を評価する。 副目的： TAK-861 2 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、食事の影響試験である。 計 12 例の健康成人被験者を組み入れる計画とした。 第 1 期の TAK-861 投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。 各投与期の Day 1 に、無作為化された順序（Sequence 1 又は 2）に従い、TAK-861 を空腹時又は食後（高脂肪・高カロリー食を摂取後）に単回経口投与した。TAK-861 の PK 評価用検体は、各投与期の投与前及び投与後 120 時間（Day 6）まで採取した。第 1 期及び第 2 期の投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。 安全性については、試験期間中、臨床評価及び臨床検査によりモニタリングした。 最終投与から 14（±2）日後に、実施医療機関は、標準手順により TAK-861 の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（試験を早期中止した被験者を含む）を対象に追跡調査を実施し、最終来院以降の有害事象発現の有無を確認した。 試験デザインの概略図を以下に示した。  a. There was a washout period of 5 days between dosing in Periods 1 and 2. b. Participants were randomized to 1 of 2 treatment sequences in a 1:1 ratio. c. Day 6 of Period 1 was the same as Day 1 of Period 2. d. Screening of participants occurred within 28 days prior to the first dosing. e. The trial site attempted to contact all participants who received at least one dose of TAK-861 (including participants who were discontinued from the trial early) using their standard procedures 14 (±2) days after the last dose for follow-up procedures, and to determine if any AE had occurred since the last trial visit.
対象	スクリーニング時に、年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男性及び健康で妊娠可能ではない女性。医学的に健康であり、既往歴、身体検査、臨床検査、バイタルサイン及び心電図において、治験責任医師又はその指名した者により臨床的に問題ないと判断された者。
計画被験者数	12 例

項　　目	内　　容
投与方法、投与量及び投与期間	各投与期の Day 1 に TAK-861 2 mg を T3 錠（含量：2 mg）として単回経口投与した。 Treatment A では、被験者は Day 1 の投与前に 10 時間以上絶食し、投与後も 4 時間以上絶食を継続した。 Treatment B では、被験者は Day 1 の朝の投与 30 分前まで 10 時間以上絶食し、投与までの 30 分以内に高脂肪・高カロリー食をすべて摂取した。また、投与後は 4 時間以上食事を摂取しなかった。
評価項目及び評価基準	主要評価項目： 以下の TAK-861 の血漿中 PK パラメータ · C_{max} · AUC_{inf} · AUC_{last} 副次評価項目： TEAE の発現
統計手法	PK の解析： 対数変換した TAK-861 の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} のそれぞれについて、食事条件（空腹時投与時及び食後投与時）、投与期及び投与順序を固定効果、投与順序にネスト化した被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを適用して解析した。本モデルに基づく空腹時投与時と食後投与時の差の推定値及び 90% CI を逆対数変換することにより、GMR 及びその 90% CI を算出した。GMR 及びその 90% CI は、Treatment A（空腹時投与時）に対する Treatment B（食後投与時）の比を示した。 安全性の解析： 安全性解析対象集団を用いて、TEAE の発現、TEAE の重症度及び因果関係、並びに被験者の臨床検査結果、バイタルサイン及び 12 誘導心電図のベースラインからの変化量により評価した。臨床的に問題となる身体的所見、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見は有害事象として報告された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の顕著な異常値については一覧表にまとめた。すべての安全性データは、被験者、及び評価時点（再評価及び規定外の評価並びに早期中止時の評価を含む）ごとに、時系列で一覧表にまとめた。 脱落又はその他の理由により個別値が欠測している場合は、分母から除外してデータを要約した。 食事条件及び評価時点ごとに安全性データを要約した表には、ベースライン及びベースライン後の評価時点のデータのみが含まれた。ベースライン後の再評価、規定外の評価及び早期中止時の評価データは、評価時点ごとの要約には含めなかったが、顕著な異常値の要約には含めた。
試験実施国及び医療機関数	米国、1 施設
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.7.2 試験成績

（1）被験者の内訳

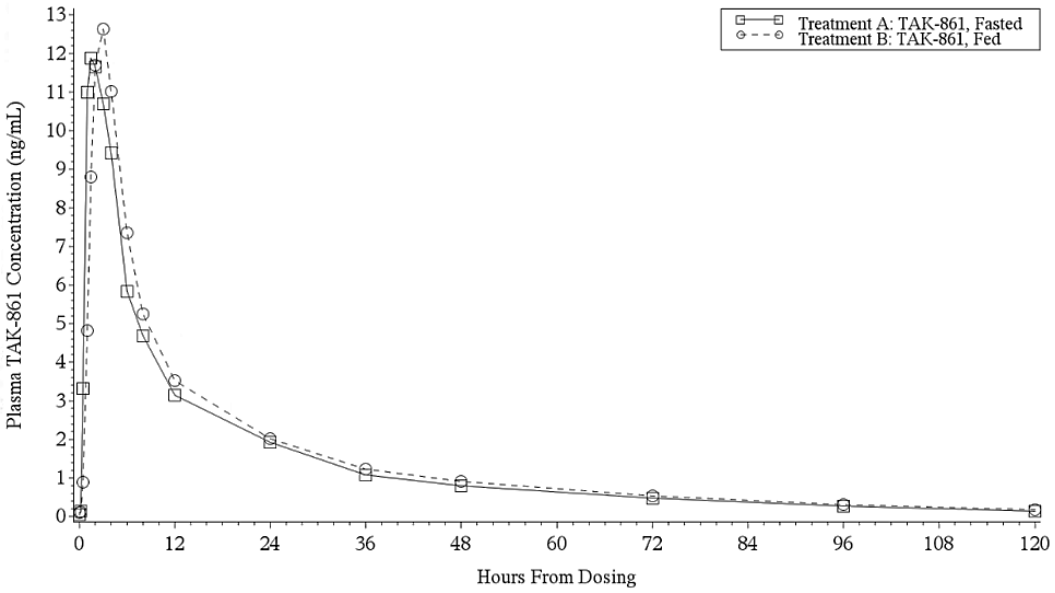
12 例が組み入れられ、AB（Sequence 1）又は BA（Sequence 2）のいずれかの投与順序に無作為に割り付けられた。12 例全例が両投与期の治験薬の投与を受け、試験を完了した。

（2）被験者背景

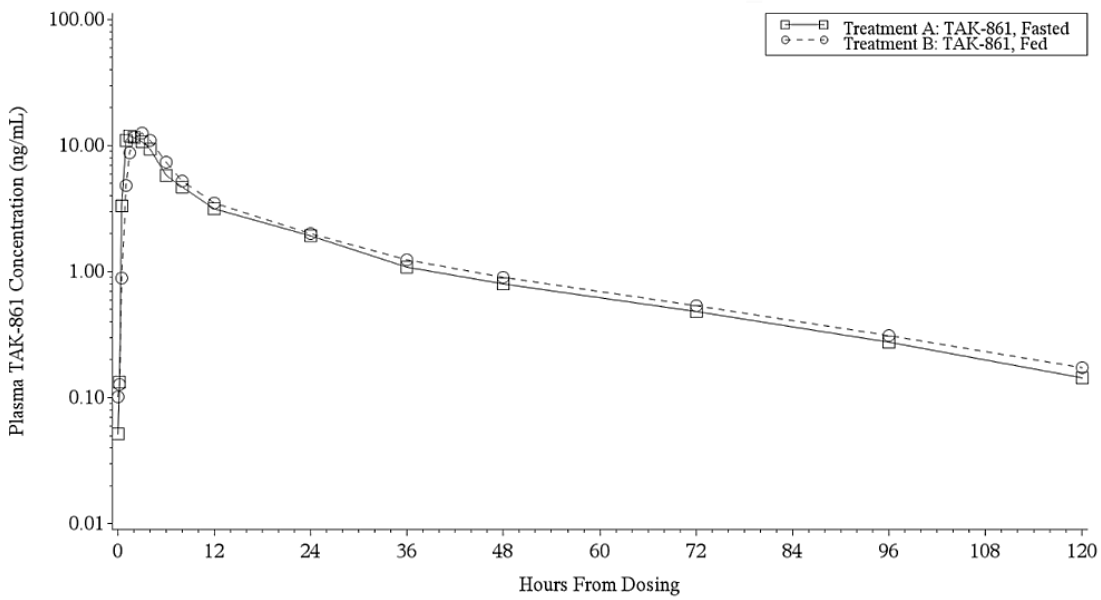
性別は全被験者が男性（100%）であり、人種は白人（92%）、民族はヒスパニック又はラテン系（83%）が多かった。年齢の平均値は 34.5 歳、体重の平均値は 76.21 kg、BMI の平均値は 25.033 kg/m^2 であった。

（3）PK の結果

健康成人被験者に TAK-861 2 mg を空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール及び片対数スケールで図 2.7.6.7-1 に、TAK-861 の血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.7-2 に示した。また、TAK-861 の曝露量パラメータについて、空腹時投与時と食後投与時を比較した結果を表 2.7.6.7-3 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.2.2



Source: CSR Figure 15.2.2.3

図 2.7.6.7-1　健康成人被験者に TAK-861 2 mg を空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移（上：線形スケール、下：片対数スケール）（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.7-2　健康成人被験者に TAK-861 2 mg を空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの TAK-861 の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic parameter (unit)	Treatment A (N=12)	Treatment B*(N=11)
t_{max} (h)	1.530 (1.00, 4.00)	3.004 (1.99, 4.00)
t_{lag} (h)	0.000 (0.00, 0.25)	0.000 (0.00, 0.50)
C_{max} (ng/mL)	13.24 (21.9)	12.95 (19.6)
AUC_{last} (ng*h/mL)	158.2 (29.8)	168.2 (37.7)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	162.9 (32.9)	174.9 (40.9)
$t_{1/2z}$ (h)	21.801±8.5333	26.040±11.1679
CL/F (L/h)	12.86±4.0720	12.26±4.8473
V_z/F (L)	364.3±68.242	437.6±270.60

Source: CSR Table 15.2.1.3 and Table 15.2.1.4

Treatment A: 2 mg TAK-861 (1×2 mg TAK-861 T3 tablet) on Day 1 under fasted conditions

Treatment B: 2 mg TAK-861 (1×2 mg TAK-861 T3 tablet) on Day 1 under fed conditions

t_{max} and t_{lag} values are presented as median (minimum, maximum).

C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{inf} are presented as geometric mean (geometric percent coefficient of variation).

$t_{1/2z}$, CL/F, and V_z/F values are presented as arithmetic mean ± standard deviation.

*One participant was excluded from the summary statistics due to having a predose concentration >5% of C_{max}.

表 2.7.6.7-3　健康成人被験者に TAK-861 2 mg を空腹時（Treatment A）及び食後（Treatment B）に単回経口投与したときの TAK-861 の曝露量パラメータの比較（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic parameter (unit)	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)		GMR (%)	90% confidence interval	Intra-participant CV%
	n	Geometric LSM	n	Geometric LSM			
C_{max} (ng/mL)	11	12.83	12	13.24	96.93	85.60 - 109.75	16.1
AUC_{last} (ng*h /mL)	11	165.8	12	158.2	104.79	95.49 - 114.99	11.9
AUC_{inf} (ng*h /mL)	11	172.2	12	162.9	105.69	96.18 - 116.14	12.1

Source: CSR Table 15.2.1.6

Treatment B: 2 mg TAK-861 (1×2 mg TAK-861 T3 tablet) on Day 1 under fed conditions (test)

Treatment A: 2 mg TAK-861 (1×2 mg TAK-861 T3 tablet) on Day 1 under fasted conditions (reference)

Parameters were natural log transformed prior to analysis.

Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the model.

Geometric LSM Ratio (GMR) (%) = 100×(test/reference)

Intra-participant percent coefficient of variation (CV%) was calculated as 100×(square root(exp[MSE]-1)), where MSE=Residual variance from the model.

One participant of Treatment B was excluded from the statistical analysis due to having a predose concentration >5% of C_{max}.

TAK-861 2 mg を食後に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、TAK-861 の C_{max} は約 3%低く、TAK-861 の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 5%及び 6%大きかった。これらの GMR（食後投与時／空腹時投与時）の 90% CI はいずれも、一般的に用いられる生物学的同等性の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

（4）安全性の結果

TAK-861 2 mg を空腹時に単回経口投与した後、全体で 1 例（8%）に計 1 件の TEAE（頻尿）が報告された。当該 TEAE の程度は軽度であり、治験責任医師により TAK-861 と関連ありと判断され、その後治療なしに回復した。

2.7.6.7.3 結論

（1）PK

高脂肪・高カロリー食を摂取後に TAK-861 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、TAK-861 の血漿中 PK パラメータに臨床的に意味のある差は認められなかった。

（2）安全性

健康成人被験者を対象に TAK-861 2 mg を空腹時及び食後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った。

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

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Period Crossover Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Oral TAK-861 in an Acute Sleep Phase Delay Paradigm in Healthy Male Subjects
試験の目的	主目的： · 健康被験者を対象として、急性睡眠相後退パラダイムにおける TAK-861 の安全性及び忍容性を評価する。 · 健康被験者を対象として、MWT による平均睡眠潜時の測定により、急性睡眠相後退パラダイムにおける眠気に対する TAK-861 の影響をプラセボと比較検討する。 副目的： · 健康被験者を対象として、急性睡眠相後退パラダイムにおける TAK-861 の PK パラメータを評価する。 · 健康被験者を対象として、KSS の評価により、急性睡眠相後退パラダイムにおける眠気に対する TAK-861 の影響をプラセボと比較検討する。 探索的目的： · PK と特定の PD 評価項目の関係を評価する。 · TAK-861 投与後の PK と血圧変化の関係を評価する。 · 以下の特定の認知機能検査結果に対する TAK-861 の影響を評価する。 　-CANTAB RVP 　-CANTAB PAL · MWT 中に測定する脳波に対する TAK-861 の影響を評価する。
試験デザイン	本試験は、健康成人を対象として急性睡眠相後退パラダイムにおける TAK-861 の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験である。 本試験は 3 つの投与期で構成され、各投与期の間には最低 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は各投与期に高用量の TAK-861（40 mg）、低用量の TAK-861（15 mg）又はプラセボのいずれかの投与を受けた。第 1 投与期の Day 1 に、被験者を 3 つの投与期で構成される以下の 3 つの投与順序群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。 投与順序群

Sequence Group	No. of Subjects	Treatment Regimen		
		Period 1	Period 2	Period 3
1	4	TAK-861 15 mg	Placebo	TAK-861 40 mg
2	4	TAK-861 40 mg	TAK-861 15 mg	Placebo
3	4	Placebo	TAK-861 40 mg	TAK-861 15 mg

項　　目	内　　容
対象	主な選択基準： 被験者の適格性は、試験登録前に以下の基準に従って判断された。 · スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 40 歳以下の健康な男性 · スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 · 血圧が 140 mmHg 未満（収縮期血圧）及び 90 mmHg 未満（拡張期血圧）であり、高血圧の既往又は降圧剤の使用歴のない者 · 現非喫煙者で、治験薬の初回投与前少なくとも 6 ヵ月の間、たばこ又はニコチン含有製品（ニコチンパッチ等）を使用していない者 · 通常の睡眠覚醒習慣〔例：日常的に午後 9 時 30 分から深夜 12 時の間に入眠し、夜間に 6.5～8.5 時間の睡眠をとっており、毎日ほぼ同じ時刻（±90 分）に覚醒している〕があると治験担当医師の診察中に判断され、アクティグラフィーで確認された者。アクティグラフィーで、睡眠開始から朝の覚醒の最終時点までに、約 60 分を超える覚醒が認められてはならない。 · 避妊に関する規定要件を満たした男性被験者：不妊である、又は治験薬の初回投与から治験薬最終投与後の消失半減期の 5 倍+90 日までコンドーム（殺精子クリーム又はゼリーの併用の有無は問わない）を含む適切な避妊法を使用することに同意した者。精管切除術を受けた男性被験者については、両側精管切除術と治験薬の初回投与との間に 1 年以上が経過していれば上記制限は不要とし、治験薬の初回投与前 1 年以内に精管切除術を受けた男性被験者は、精管切除術を受けていない男性と同様に上記制限を適用した。外科的処置の適切な記録の提示を必要とした。 · 治験薬の初回投与から治験薬最終投与後の消失半減期の 5 倍+90 日まで精子を提供しないことに同意した者
計画被験者数	12 例
投与方法、投与量及び投与期間	割り付けられた投与順序群に従い、各投与期に治験薬を約 4 時間間隔で（午後 11 時頃と午前 3 時頃）経口投与した。 各投与群は以下のように定義した。 · 高用量の TAK-861（40 mg）：午後 11 時に 30 mg（25 mg 錠 1 錠及び 5 mg 錠 1 錠）を単回経口投与後、午前 3 時に 10 mg（5 mg 錠 2 錠）を単回経口投与 · 低用量の TAK-861（15 mg）：午後 11 時に 10 mg（5 mg 錠 2 錠）を単回経口投与後、午前 3 時に 5 mg（5 mg 錠 1 錠及びプラセボ錠 1 錠）を単回経口投与 · プラセボ：午後 11 時にプラセボ（プラセボ錠 2 錠）を単回経口投与後、午前 3 時にプラセボ（プラセボ錠 2 錠）を単回経口投与
評価項目及び評価基準	主要評価項目： · 安全性及び忍容性（TEAE が 1 件以上発現した被験者数で評価） · 4 回の MWT〔1 回目投与後約 2、4、6 及び 8 時間（すなわち、午前 1 時、3 時、5 時及び 7 時頃）に実施〕における平均睡眠潜時 副次評価項目： · TAK-861 の 1 回目及び 2 回目投与後の PK パラメータ（C_{max}、t_{max} 及び AUC_{last}） · KSS スコアの平均値のベースラインからの変化量（1 回目投与後 2.75、4.75、6.75 及び 8.75 時間） 探索的評価項目（PD）： · CANTAB RVP A Prime 及び CANTAB PAL 合計エラースコア（調整済み） · 睡眠相後退期後の KSS スコア 探索的評価項目（安全性）： · 血圧及び心拍数の変化 · 投与後の臨床検査で顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 投与後のバイタルサインで顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 投与後の心電図で顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数

項　　目	内　　容
統計手法	PK の解析： TAK-861 の血漿中濃度及び PK パラメータについて、被験者ごとに個別値を示した。血漿中濃度については、各予定評価時点及び TAK-861 の各用量別に要約統計量（例数、平均値、SD、CV%、中央値、最小値及び最大値）を示した。TAK-861 の PK パラメータについては、TAK-861 の各用量別に要約統計量（例数、平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%）を示した。TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を、線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで示した。TAK-861 の血漿中濃度の個別値の推移を、TAK-861 の各用量別に線形スケール及び片対数スケールで示した。 有効性（PD）の解析： 各 MWT セッションの睡眠潜時及び 4 回の MWT セッションの平均睡眠潜時を投与群別に要約統計量を示した。PD の主要評価項目（4 回の MWT セッションの平均睡眠潜時）は、投与順序群、投与期及び投与群を固定効果とし、投与順序群内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。モデルに基づき各投与後の睡眠潜時の最小二乗平均値、並びに関連する SE 及び 95% CI を、プラセボとの差（SE、95% CI 及び p 値を含む）とともに算出した。1 回目投与から 2.75、4.75、6.75 及び 8.75 時間後に測定した KSS スコアの平均値及び各時点のベースライン（投与前約 2 時間）からの変化量を投与群別に要約した。KSS スコアは、PD の主要評価項目に用いたモデルと同様の反復測定の線形混合効果モデルを用いて評価した。このモデルの応答変数は、KSS スコアの測定値（1 回目投与の約 2 時間前並びに 1 回目投与後 2.75、4.75、6.75 及び 8.75 時間）とした。同様に、適切な対比を用いて、投与後の 4 時点（2.75、4.75、6.75 及び 8.75 時間）の平均値及びベースラインからの変化量（投与後平均－ベースライン）の最小二乗平均値の推定値（SE、95% CI）を、プラセボとの差（SE、95% CI 及び p 値を含む）とともに算出した。 安全性の解析： 安全性評価項目のベースライン値は、各投与期の治験薬投与前に収集された最後の測定値とし、要約統計量には、被験者数、イベント数、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を含めた。安全性解析には、有害事象、臨床検査評価、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果を含めた。
試験実施国及び医療機関数	米国、1 施設
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.8.2 試験成績

（1）被験者の内訳

11 例が無作為化され、10 例（90.9%）が予定されたすべての治験薬の投与及び試験を完了した。1 例（9.1%）は予定されたすべての治験薬の投与を完了せず、中止理由は被験者による中止であった。

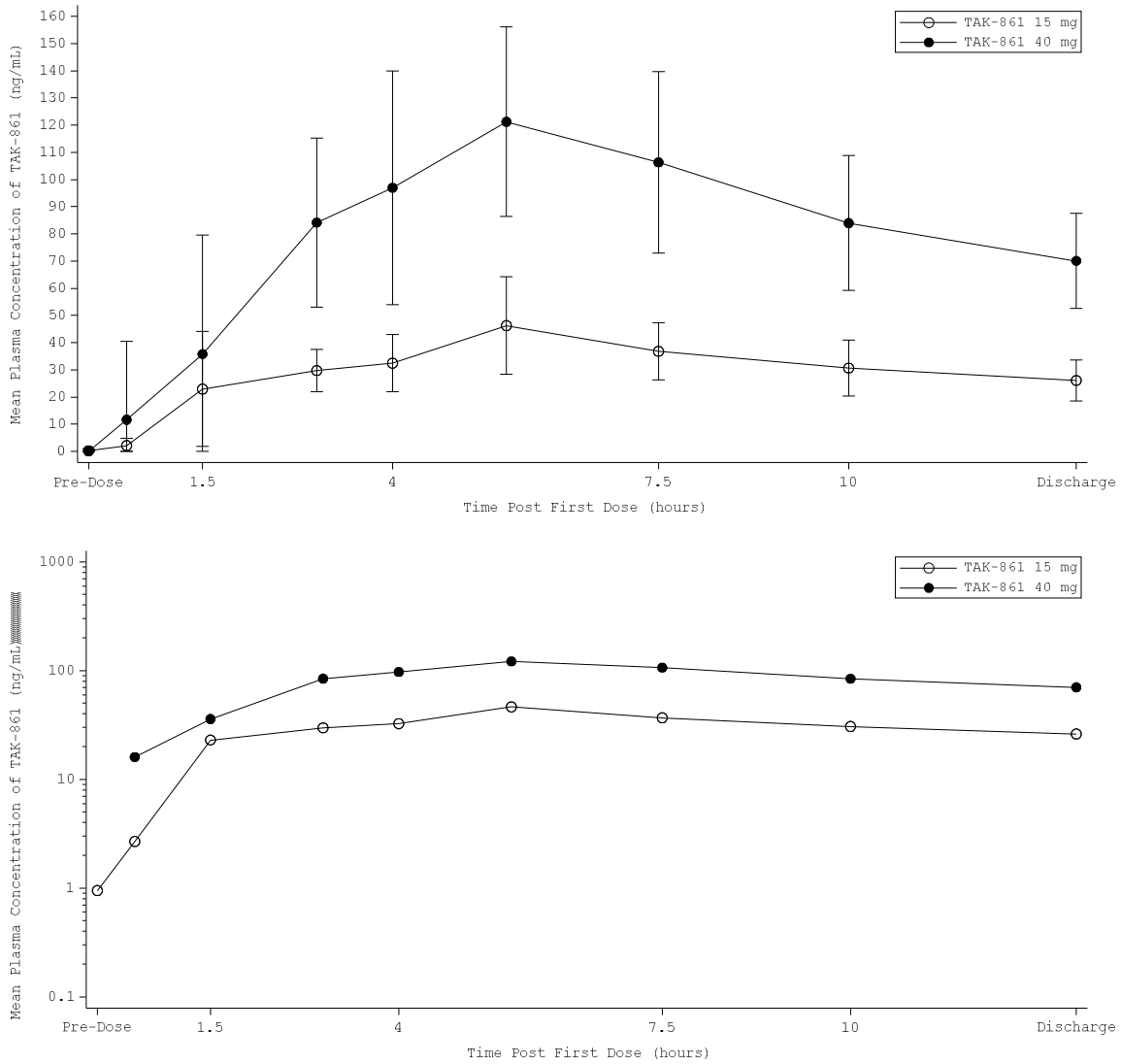
（2）被験者背景

11 例全例が男性であった。人種は白人〔6 例（54.5%）〕、黒人／アフリカ系アメリカ人〔4 例（36.4%）〕及びアジア人〔1 例（9.1%）〕であり、民族は非ヒスパニック／ラテン系〔10 例（90.9%）〕が多かった。年齢の平均値（SD）は 31.5（4.70）歳（範囲：23～40 歳）であった。体重、身長及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 73.69（9.233）kg、174.72（6.046）cm 及び 24.14（2.643）kg/m^2 であった。投与順序群間で大きな差は認められなかった。

既往歴（同意取得時点では症状がみられない診断又は異常）を報告した被験者はいなかった。2 例で同意取得時に合併症（季節性アレルギー）が報告された。これらの合併症は除外基準に抵触せず、本試験の結果に影響はないと考えられた。

（3）PK の結果

TAK-861 15 mg（午後 11 時に 10 mg、4 時間後の午前 3 時に 5 mg）及び 40 mg（午後 11 時に 30 mg、4 時間後の午前 3 時に 10 mg）を経口投与したときの、TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移を線形スケール（SD あり）及び片対数スケールで図 2.7.6.8-1 に、TAK-861 の PK パラメータを表 2.7.6.8-2 に示した。



Source: CSR Figure 15.2.4.3 and Figure 15.2.4.4
TAK-861 15 mg: 10 mg followed by 5 mg; TAK-861 40 mg: 30 mg followed by 10 mg.
A nominal time point relative to dosing was not defined for the discharge visit in each treatment period; therefore, the average of the relative times from dosing was used to display the mean concentration at discharge.

図 2.7.6.8-1　TAK-861 15 mg（午後 11 時に 10 mg、4 時間後の午前 3 時に 5 mg）及び 40 mg（午後 11 時に 30 mg、4 時間後の午前 3 時に 10 mg）を経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度の平均値の推移〔上：線形スケール（SD あり）、下：片対数スケール〕（PK 解析対象集団）

表 2.7.6.8-2　TAK-861 15 mg（午後 11 時に 10 mg、4 時間後の午前 3 時に 5 mg）及び 40 mg（午後 11 時に 30 mg、4 時間後の午前 3 時に 10 mg）を経口投与したときの TAK-861 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Summary Statistics	AUC_{last} (ng*h/mL)	C_{max} (First Dose[a]) (ng/mL)	C_{max} (Second Dose[a]) (ng/mL)	t_{max} (First Dose[a]) (h)	t_{max} (Second Dose[a]) (h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC_4 (ng*h/mL)	AUC_{4-10} (ng*h/mL)	AUC_{10} (ng*h/mL)
TAK-861 15 mg									
N	10	10	10	10	10	7	10	10	10
Mean	405.0	37.78	46.88	NA	NA	13.69	83.52	225.8	309.3
SD	129.2	15.91	17.17	NA	NA	5.558	35.91	72.98	94.38
CV%	31.9	42.1	36.6	NA	NA	40.6	43.0	32.3	30.5
Median	370	31.4	43.9	3.00	5.50	12.1	71.7	212	278
Min	246	24.2	28.8	1.50	5.50	8.02	54.8	145	219
Max	663	75.3	82.3	3.98	7.55	23.8	176	394	475
GM	388.3	35.44	44.40	NA	NA	12.80	78.55	216.7	298.0
Geo. CV%	30.8	36.9	34.9	NA	NA	41.1	35.4	29.9	28.6
TAK-861 40 mg									
N	11	11	11	11	11	8	11	11	11
Mean	1116	104.2	124.2	NA	NA	10.42	206.6	627.6	834.1
SD	310.6	43.92	36.41	NA	NA	4.813	101.4	190.5	244.3
CV%	27.8	42.2	29.3	NA	NA	46.2	49.1	30.3	29.3
Median	1030	89.1	119	3.97	5.50	9.28	193	590	795
Min	692	55.6	66.4	1.50	3.97	5.61	79.5	362	493
Max	1770	194	194	3.97	7.50	18.7	430	1050	1280
GM	1079	96.48	119.4	NA	NA	9.545	185.1	603.7	801.9
Geo. CV%	27.6	42.4	30.7	NA	NA	46.5	53.2	29.5	30.3

Source: CSR Table 15.2.4.2

a Treatment according to the assigned regimen was administered as 2 unequal doses of study drug given approximately 4 hours apart (at approximately 11:00 PM [labeled as first dose] and 3:00 AM [labeled as second dose]).

TAK-861 は速やかに吸収され、TAK-861 の 1 回目及び 2 回目投与後の t_{max} の中央値は、それぞれ約 3～4 時間及び 5.5 時間（いずれも 1 回目投与からの時間）であった。

15 mg から 40 mg への用量の増加に伴い、TAK-861 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は概ね用量比例的に増加した。

なお、いずれの投与群についても、検体採取期間が短かったため、十分な信頼性をもって AUC_{inf}、CL/F 及び V_z/F を推定することはできなかった。また、$t_{1/2z}$ の推定値についても解釈には注意が必要である。

（4）有効性に関連する PD の結果及び PK と PD の関係

1）PD の結果

① MWT による平均睡眠潜時

各投与期の 1 回目投与後約 2、4、6 及び 8 時間に MWT により睡眠潜時を評価した。平均睡眠潜時は、プラセボ、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 18.90 分、37.19 分及び 39.33 分であった（表 2.7.6.8-3）。MWT による最大可能平均睡眠潜時である 40 分に達した（4 回のいずれの MWT セッションにおいても 40 分にわたり入眠を認めなかった）被験者数は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 6 例（60.0%）及び 10 例（90.9%）であったのに対し、プラセボでは 1 例（10.0%）であった。

表 2.7.6.8-4 に示すとおり、投与後の平均睡眠潜時の最小二乗平均値は、プラセボ、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 19.74 分、37.57 分及び 38.84 分であった。平均睡眠潜時の最小二乗平均値のプラセボとの差（95% CI）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 17.84（12.22, 23.45）分及び 19.10（13.60, 24.60）分であり、いずれの差も統計学的に有意であった（p<0.0001）。また、両投与群で、投与後 4 回の MWT セッションのいずれにおいても、睡眠潜時の最小二乗平均値のプラセボとの差は統計学的に有意であった。

表 2.7.6.8-3　MWT による平均睡眠潜時（分）の概要（PD 解析対象集団）

Time Point	Statistic	Placebo (N=10)	TAK-861 15 mg (N=10)	TAK-861 40 mg (N=11)
Mean Sleep Latency	N	10	10	11
(min)	Mean	18.90	37.19	39.33
	SD	12.982	3.880	2.224
	Median	19.13	40.00	40.00
	Min, Max	3, 40	31, 40	32.625, 40

Source: CSR Table 15.2.1.1
TAK-861 15 mg: 10 mg followed by 5 mg; TAK-861 40 mg: 30 mg followed by 10 mg.

表 2.7.6.8-4　MWT による平均睡眠潜時（分）の統計解析（PD 解析対象集団）

				LS Mean Difference from Placebo		
Treatment Group	N	LS Mean (SE)	95% CI	Estimate (SE)	95% CI	p-value
Placebo	10	19.74 (1.927)	(15.76, 23.71)			
TAK-861 15 mg	10	37.57 (1.927)	(33.60, 41.55)	17.84 (2.721)	(12.22, 23.45)	<0.0001***
TAK-861 40 mg	11	38.84 (1.837)	(35.05, 42.63)	19.10 (2.666)	(13.60, 24.60)	<0.0001***

Source: CSR Table 15.2.1.4
TAK-861 15 mg: 10 mg followed by 5 mg; TAK-861 40 mg: 30 mg followed by 10 mg.
*** indicates significance at 0.0001 level.
Mean sleep latency was analyzed using a linear mixed effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, and a random effect for subject nested in sequence.

② KSS スコア

各投与期の 1 回目投与の約 2 時間前並びに 1 回目投与後 2.75、4.75、6.75 及び 8.75 時間（各 MWT セッション終了後）に、KSS により眠気を評価した。KSS スコアの投与後のすべての時点の平均値（以下、投与後平均値）の投与前からの変化量の平均値は、プラセボ、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 4.7 点、2.1 点及び 0.3 点であった（表 2.7.6.8-5）。

表 2.7.6.8-6 に示すとおり、KSS スコアの投与後平均値の投与前からの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差（95%CI; p 値）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ-2.65（-4.58, -0.72; p=0.0088）点及び-4.40（-6.29, -2.52; p<0.0001）点であった。

TAK-861 投与前及びプラセボ投与前の KSS スコア間に統計学的に有意な差は認められなかった。TAK-861 40 mg では投与後のすべての時点で、プラセボと比較して KSS スコアに統計学的に有意な差が認められた。TAK-861 15 mg では投与後 8.75 時間を除くすべての時点で、プラセボと比較して KSS スコアに統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.8-5 KSS による眠気評価の概要（PD 解析対象集団）

Time Point	Statistic	Placebo (N=10)		TAK-861 15 mg (N=10)		TAK-861 40 mg (N=11)	
		Observed Value	Change from Predose	Observed Value	Change from Predose	Observed Value	Change from Predose
Mean postdose	n	10	10	10	10	11	11
	Mean	8.3	4.7	5.7	2.1	4.4	0.3
	SD	0.88	1.84	1.77	2.17	1.62	2.26
	Median	8.1	4.8	6.0	1.5	4.8	0.0
	Min, Max	6.75, 9.5	2, 8.25	2.5, 7.75	-1.5, 5.5	1.75, 6.5	-3.75, 4.75

Source: CSR Table 15.2.2.1

TAK-861 15 mg: 10 mg followed by 5 mg; TAK-861 40 mg: 30 mg followed by 10 mg.

KSS is a 10-item Likert-type rating scale for assessing subjective sleepiness: 1=extremely alert to 10=extremely sleepy, cannot keep awake.

表 2.7.6.8-6 KSS による眠気評価の統計解析（PD 解析対象集団）

Treatment Group	N	LS Mean (SE)	95% CI	LS Mean Difference from Placebo		
				Estimate (SE)	95% CI	p-value
Predose						
Placebo	10	3.57 (0.646)	(2.24, 4.91)			
TAK-861 15 mg	10	3.62 (0.646)	(2.28, 4.95)	0.04 (0.913)	(-1.84, 1.92)	0.9640
TAK-861 40 mg	11	4.08 (0.616)	(2.81, 5.35)	0.51 (0.893)	(-1.33, 2.35)	0.5738
Average post – predose						
Placebo		4.70 (0.665)	(3.34, 6.06)			
TAK-861 15 mg		2.05 (0.665)	(0.69, 3.41)	-2.65 (0.940)	(-4.58, -0.72)	0.0088*
TAK-861 40 mg		0.30 (0.634)	(-1.00, 1.59)	-4.40 (0.919)	(-6.29, -2.52)	<0.0001***

Source: CSR Table 15.2.2.2

TAK-861 15 mg: 10 mg followed by 5 mg; TAK-861 40 mg: 30 mg followed by 10 mg.

* and *** indicate significance at 0.05 and 0.0001 level, respectively.

KSS is 10-item Likert-type rating scale for assessing subjective sleepiness: 1=extremely alert to 10=extremely sleepy, cannot keep awake.

Sleepiness was analyzed using a linear mixed effects model with fixed effects for sequence, period, treatment, time (as categorical variable) and treatment-by-time interaction, and a random effect for subject within sequence.

③ CANTAB

1 つ目の主要な探索的認知評価項目は CANTAB RVP A Prime であり、スコアが高いほど認知機能が良好であることを示す。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との差（95% CI; p 値）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 0.0310（0.0063, 0.0558; p=0.0159）及び 0.0218（-0.0023, 0.0460; p=0.0750）であった。

2 つ目の主要な探索的認知評価項目は CANTAB PAL 合計エラースコア（調整済み）であり、スコアが低いほど認知機能が良好であることを示す。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との差（95%CI; p 値）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ-3.70（-7.72, 0.32; p=0.0700）及び-3.34（-7.27, 0.59; p=0.0924）であった。

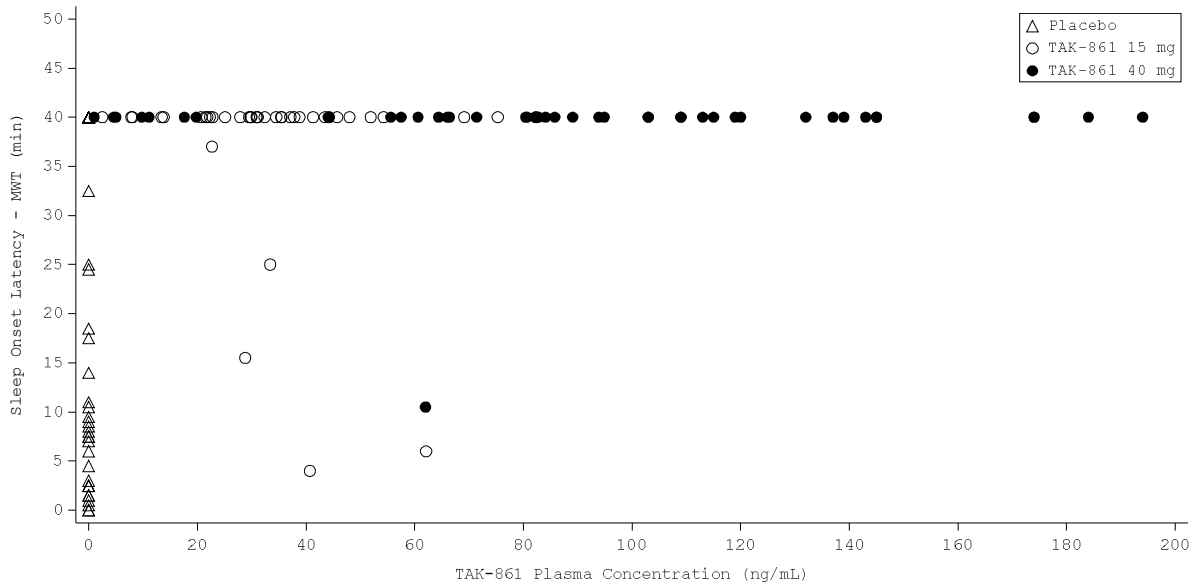
これらの結果から TAK-861 は認知機能を改善する可能性が示唆された。

2）PK と PD の関係

TAK-861 の血漿中濃度と睡眠潜時の関係を視覚的に評価した。

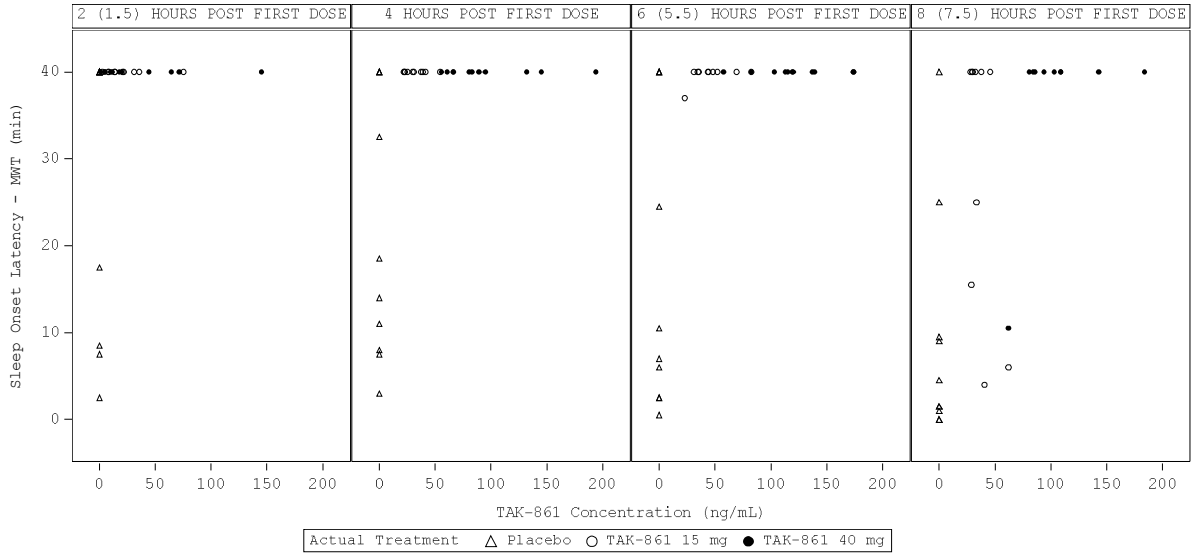
TAK-861 15 mg 及び 40 mg を経口投与したときの TAK-861 の血漿中濃度と MWT による睡眠潜時の個別値の関係を図 2.7.6.8-2 に示した。1 回目投与後 1.5、4、5.5 及び 7.5 時間における TAK-861 の血漿中濃度を、それぞれ 1 回目投与後 2、4、6 及び 8 時間における睡眠潜時と対応させた。プラセボを経口投与したときのデータは、TAK-861 の血漿中濃度を 0 ng/mL として散布図に含めた。TAK-861 15 mg 又は 40 mg を経口投与したとき、MWT による睡眠潜時が 40 分を下回ったデータは 6 点（TAK-861 15 mg：5 点、TAK-861 40 mg：1 点）であり、それらのデータにおける TAK-861 の血漿中濃度は約 62 ng/mL 以下であった。一方で、この血漿中濃度を上回る場合にはいずれも MWT による睡眠潜時が最大値（40 分）であった。

また、TAK-861 の血漿中濃度と睡眠潜時の関係を、MWT セッションの評価時点別に図 2.7.6.8-3 に示した。1 回目投与後 8 時間にあたる最後の MWT セッションでは TAK-861 の血漿中濃度が約 62 ng/mL 以下のデータで睡眠潜時の改善の程度がやや減弱していることが示唆されたものの、最後の MWT セッションでも TAK-861 の血漿中濃度が高いデータでは覚醒状態が長時間維持されていた。



Source: CSR Figure 15.2.5.1
TAK-861 15 mg: 10 mg followed by 5 mg; TAK-861 40 mg: 30 mg followed by 10 mg.
PK concentrations at 1.5, 4, 5.5, and 7.5 hours post the first dose were plotted along with the 2, 4, 6, and 8 hours post the first dose MWT measurement for sleep latency, respectively. Placebo subjects are included in the plot with TAK-861 concentration of 0 ng/mL.

図 2.7.6.8-2　TAK-861 の血漿中濃度と睡眠潜時の関係（PK 解析対象集団）



Source: CSR Figure 15.2.5.2
TAK-861 15 mg: 10 mg followed by 5 mg; TAK-861 40 mg: 30 mg followed by 10 mg.
Each panel in the plot represents measurements from the specific time points post the first dose.
PK concentrations at 1.5, 4, 5.5, and 7.5 hours post the first dose were plotted along with the 2, 4, 6, and 8 hours post the first dose MWT measurement for sleep latency, respectively. Placebo subjects are included in the plot with TAK-861 concentration of 0 ng/mL.

図 2.7.6.8-3　MWT セッションの評価時点別の TAK-861 の血漿中濃度と睡眠潜時の関係（PK 解析対象集団）

（5）安全性の結果

1）有害事象

本試験でみられたすべての TEAE を表 2.7.6.8-7 に示した。

TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 3 例（30.0%）3 件の TEAE、6 例（54.5%）7 件の TEAE がみられた。プラセボでは TEAE はみられなかった。TEAE の程度は、TAK-861 15 mg でみられた中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（治験薬と関連なし）1 件を除き、すべて軽度であった。

最も多くみられた TEAE は尿意切迫であり、TAK-861 40 mg の 3 例（27.3%）でみられたが、15 mg にはみられなかった。腎及び泌尿器系に関連する TEAE の発現割合は、TAK-861 投与及び用量に依存的であった。これらの TEAE はすべて 1 日以内に回復した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は TAK-861 40 mg の 5 例（45.5%）にみられ、その内訳は尿意切迫 3 例、不安、幻覚及び幻視が各 1 例であった。

死亡、その他の重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE はみられなかった。

表 2.7.6.8-7　すべての TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N=10) n (%)	TAK-861 15 mg (N=10) n (%)	TAK-861 40 mg (N=11) n (%)	Overall (N=11) n (%)
Subjects with any TEAEs	0	3 (30.0)	6 (54.5)	6 (54.5)
胃腸障害	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)
口の錯感覚	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (18.2)
胃腸炎	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)
上気道感染	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
臨床検査	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)
精神障害	0	0	2 (18.2)	2 (18.2)
不安	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
幻覚	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
幻視	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
腎および尿路障害	0	0	3 (27.3)	3 (27.3)
尿意切迫	0	0	3 (27.3)	3 (27.3)

Source: CSR Table 15.3.1.2.1
MedDRA Ver [redacted].

2）臨床検査、バイタルサイン及び心電図

臨床検査及び心電図において、顕著な異常値は認められなかった。

収縮期血圧／拡張期血圧の投与後の変化量の最小二乗平均値（プラセボ補正）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 5.64/4.47 mmHg 及び 4.86/7.47 mmHg であり、いずれの用量においても、プラセボと比較して統計学的に有意な上昇が認められた〔収縮期血圧（それぞれ p=0.0175 及び p=0.0341）、拡張期血圧（それぞれ p=0.0368 及び p=0.0008）〕。TAK-861 の血漿中濃度と収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の投与後の変化量との関係を検討したところ、TAK-861 15mg 及び 40mg 投与時では濃度依存的な収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇並びに心拍数の減少が認められた。しかしながら、プラセボ投与時と TAK-861 15 mg 及び 40 mg 投与時の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の変化量の分布を比較したときには、明らかな違いは認められなかった。血圧上昇又は心拍数増加に関連する TEAE はみられなかった。

2.7.6.8.3 結論

- 健康被験者に TAK-861 15 mg 及び 40 mg を投与したとき、ほとんどの被験者で安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であった。プラセボを投与したとき、TEAE はみられなかった。TAK-861 を投与したときにみられた TEAE の程度は、中等度の TEAE（治験薬と関連なし）1 例 1 件を除き、すべて軽度であった。重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE はみられなかった。
- 最も多くみられた TEAE は尿意切迫（SOC：腎および尿路障害）であった。尿意切迫は TAK-861 40 mg の 3 例（27.3%）でみられたが、TAK-861 15 mg ではみられず、用量依存的であった。

- 収縮期血圧／拡張期血圧の投与後の変化量の最小二乗平均値（プラセボ補正）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg において、それぞれ 5.64/4.47 mmHg 及び 4.86/7.47 mmHg であった。血圧上昇又は心拍数増加に関連する TEAE はみられなかった。
- TAK-861 のいずれの用量においても、客観的及び主観的な評価尺度で覚醒に改善が認められた。MWT による平均睡眠潜時の最小二乗平均値（プラセボ補正）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ 17.84 分及び 19.10 分であり、プラセボと比較して統計学的に有意であった（ともに $p<0.0001$）。KSS スコアのベースラインからの変化量（プラセボ補正）は、TAK-861 15 mg 及び 40 mg でそれぞれ-2.65 点及び-4.40 点であり、いずれもプラセボと比較して統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0088$ 及び $p<0.0001$）。
- 多くの被験者で TAK-861 15 mg 及び 40 mg 投与時に MWT での最大可能平均睡眠潜時である 40 分に達しており（4 回のいずれの MWT セッションにおいても 40 分にわたり入眠を認めなかった）、TAK-861 の血漿中濃度と MWT による睡眠潜時の間に明確な関係はみられなかった。しかしながら、1 回目投与後 8 時間にあたる最後（4 回目）の MWT セッションでは、TAK-861 の血漿中濃度が約 62 ng/mL 以下のデータで睡眠潜時の改善の程度がやや減弱していることが示唆された。
- TAK-861 は速やかに吸収された。TAK-861 15 mg から 40 mg への用量の増加に伴い、TAK-861 の曝露量は概ね用量比例的に増加した。
- 本試験の結果は、オレキシン濃度が正常又はほぼ正常な被験者における EDS を特徴とする適応症における TAK-861 の開発を支持するものであった。

2.7.6.9 国際共同第 2 相　ナルコレプシータイプ 1 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-2001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of TAK-861 for the treatment of narcolepsy with cataplexy (narcolepsy type 1)
試験の目的	主目的： · MWT による睡眠潜時に基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 副目的： · ESS 合計スコアに基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 · WCR に基づき、カタプレキシーに対する TAK-861 の影響を評価する。 · TAK-861 の安全性及び忍容性を評価する。 主な探索的目的： · PVT による反応遅延回数に基づき、注意力の持続に対する TAK-861 の影響を評価する。
試験デザイン	本試験は、TAK-861 を 4 つの用法及び用量で経口投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する無作為化、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である。 除外基準に抵触せず、選択基準を満たした約 100 例（男性及び女性）の NT1 患者を 5 つの投与群（3 つの TAK-861 BID 群、1 つの TAK-861 QD 群又はプラセボ群）のいずれかに 1：1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為化は、地域で層別して実施した。Day 1 の朝から 8 週間、毎日ほぼ同じ時刻に治験薬を投与した（投与方法の詳細は、後述する「投与方法、投与量及び投与期間」を参照）。 本試験の参加に同意した被験者は、最長 50 日間のスクリーニング期に移行し、NT1 治療薬を使用している被験者についてはウォッシュアウトを行った。被験者は初回スクリーニング来院以降、Day -16 までに、e-diary の入力を開始することとした。Day -16～Day -3 までの 14 日間のうち 11 日以上、e-diary の自己報告式のカタプレキシーに関する質問に回答し、1 週間あたりの部分的及び／又は全身のカタプレキシーエピソード数（Day -16～Day -3 の平均）が 4 回以上であった被験者を本試験での適格例とした。 被験者は、以下の期間、実施医療機関に入院した： · Day -2～Day 1（Day -2 の 1 泊入院は必須、Day -1 の 1 泊入院は任意） · Day 27～Day 28（1 泊入院） · Day 55～Day 56（1 泊入院） Week 8 の来院完了後、被験者は TAK-861 の別試験として実施されている LTE 試験に任意で参加できることとした。LTE 試験に登録された被験者については、本試験での後観察期来院を不要とした。 LTE 試験に参加しなかった被験者に対しては、後観察期来院を治験薬の最終投与から約 7 日後及び治験薬の最終投与から約 28 日後（在宅）に予定した。本試験を早期中止した被験者については、できる限り早く早期中止来院時の評価を実施し、治験薬の最終投与から約 28 日後の後観察期来院（実施医療機関への来院又は可能であれば在宅）を完了するよう最大限努めることとした。

項　　目	内　　容
対象	主な選択基準： · 同意取得時の年齢が 18 歳以上 70 歳以下である者 注：日本では、16 歳以上 70 歳以下の患者を組入れ可能とした。 · BMI が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下である者 · 過去 10 年以内に NT1 と診断された者。ただし、ICSD-3 に記載される適切な PSG/MSLT の実施の許容される最低限の基準を満たしたうえで診断された者とする。 · HLA 遺伝子型 HLA-DQB1*06:02 陽性又は CSF 検査の結果、被験者の CSF 中のオレキシン／ヒポクレチン-1 濃度が 110 pg/mL 未満（若しくは、同一の標準化された測定によって得られる健常群の平均値の 3 分の 1 未満）である者
計画被験者数	約 100 例
投与方法、投与量及び投与期間	以下の用法及び用量で TAK-861 又はプラセボを経口投与した。 · TAK-861 0.5 mg BID 投与（約 3 時間間隔） · TAK-861 2 mg BID 投与（約 3 時間間隔） · TAK-861 2 mg を投与後、5 mg を投与（約 3 時間間隔） · TAK-861 7 mg を QD 投与 · プラセボ 治験薬は午前 8 時頃と午前 11 時頃に投与した（QD 群に割り付けられた被験者には、2 回目の投与ではプラセボを投与し、プラセボ群に割り付けられた被験者には、2 回ともプラセボを投与）。治験薬は 8 週間投与した。
評価項目及び評価基準	主要評価項目： · MWT による平均睡眠潜時の Week 8 におけるベースラインからの変化量 副次評価項目： · ESS 合計スコアの Week 8 におけるベースラインからの変化量 · Week 8 における WCR · TEAE の 1 件以上の発現 主な探索的評価項目： · PVT による反応遅延回数のベースラインからの変化量
統計手法	以下の解析対象集団を定義した。 · 最大の解析対象集団：無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受け、かつ、投与後の有効性データが 1 点以上得られたすべての被験者 · PK 解析対象集団：TAK-861 の投与を 1 回以上受け、評価可能な TAK-861 の血漿中濃度データが 1 点以上得られたすべての被験者 · 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 PK の解析： TAK-861 の血漿中濃度について、各予定評価時点及び TAK-861 の投与群別に要約統計量を示した。要約統計量の算出において、定量下限未満の TAK-861 の血漿中濃度は 0 として取り扱った。 Clinical Pharmacology Analysis Plan に従って TAK-861 の PK パラメータを算出し、予定評価日及び TAK-861 の投与群別に要約統計量を示した。

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	有効性の解析： 平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は、反復測定の線形混合効果モデルを用いて解析した。ベースライン時の年齢、ベースライン時の平均睡眠潜時及びナルコレプシー治療薬の使用歴を共変量とした。さらに、各セッションでの睡眠潜時の時間を一致させたベースラインからの変化量を評価するために、反復測定の線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデルには、ベースライン値、投与群、評価時点（Week 4、8）、セッション（投与後 2、4、6 及び 8 時間）、投与群と評価時点の交互作用、投与群とセッションの交互作用、評価時点とセッションの交互作用及び投与群と評価時点とセッションの 3 要因の交互作用を固定効果とした。評価時点とセッションはどちらも反復因子とした。各投与群に対して各評価時点及び各セッションの MWT における推定睡眠潜時、対応する SE 及び 95% CI を、すべての TAK-861 群とプラセボ群との群間差、対応する SE、95% CI 及び両側 p 値と併せて出力した。 ESS 合計スコアのベースラインからの変化量についても、上記と同様に、反復測定の線形混合効果モデルを用いて評価した。 WCR は、負の二項分布を仮定し、一般化推定方程式により解析した。このモデルでは、評価時点、投与群及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン時の WCR、年齢及びナルコレプシー治療薬の使用歴について調整した。分散共分散構造は複合対称（Exchangeable）を用いた。各投与群の 1 週間あたりのカタプレキシーの推定発現率、対応する SE 及び 95% CI を、すべての TAK-861 群の WCR の IRR（TAK-861 群 vs プラセボ群）、対応する SE、95% CI 及び両側 p 値と併せて出力した。 安全性の解析： TEAE は投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの実測値並びにベースラインからの変化量を投与群別に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図で顕著な異常値を示した被験者数及び割合を投与群別に要約した。
試験実施国及び医療機関数	オーストラリア、日本、スイス、ドイツ、スペイン、フィンランド、フランス、イタリア、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、米国、33 施設
試験実施期間	2023 年 1 月 9 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2023 年 12 月 14 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.9.2 試験成績

（1）被験者の内訳

112 例が組入れ及び無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された。試験完了例は 109 例（プラセボ群 21 例、TAK-861 0.5 mg BID 群 22 例、2 mg BID 群 21 例、2 mg/5 mg 群 22 例、7 mg QD 群 23 例）であり、3 例（プラセボ群、0.5 mg BID 群、2 mg/5 mg 群各 1 例）が試験を中止した。中止理由は、いずれも治験実施計画書からの逸脱であった。

（2）被験者背景

人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性を、それぞれ表 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.9-3 に示した。

人口統計学的特性は投与群間で類似していた。人種は白人が多く、民族は非ヒスパニック／ラテン系が多かった。投与群間で男女比に明らかな違いはなかった。原疾患のベースライン特性は、投与群間で概して類似していた。診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の中央値は、投与群間で類似していた。ベースライン時の睡眠潜時及び ESS 合計スコアは、投与群間で概ね同程度であった。

表 2.7.6.9-2　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=22)	TAK-861 0.5 mg BID (N=23)	TAK-861 2 mg BID (N=21)	TAK-861 2 mg/5 mg (N=23)	TAK-861 7 mg QD (N=23)	Overall (N=90)
Age (years)						
Mean (SD)	37.5 (11.86)	32.7 (11.06)	31.7 (11.31)	34.7 (11.48)	33.3 (11.94)	33.1 (11.31)
Median	38.0	33.0	32.0	35.0	32.0	33.5
Min, max	19, 58	18, 59	18, 53	18, 58	18, 57	18, 59
Sex, n (%)						
Male	8 (36.4)	12 (52.2)	12 (57.1)	9 (39.1)	13 (56.5)	46 (51.1)
Female	14 (63.6)	11 (47.8)	9 (42.9)	14 (60.9)	10 (43.5)	44 (48.9)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	3 (13.6)	2 (8.7)	1 (4.8)	0	2 (8.7)	5 (5.6)
Not Hispanic or Latino	19 (86.4)	21 (91.3)	20 (95.2)	23 (100.0)	20 (87.0)	84 (93.3)
Unknown	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
Race, n (%)						
Asian	1 (4.5)	2 (8.7)	0	3 (13.0)	2 (8.7)	7 (7.8)
Japanese	1 (4.5)	0	0	3 (13.0)	2 (8.7)	5 (5.6)
Korean	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (2.2)
Black or African American	2 (9.1)	1 (4.3)	2 (9.5)	0	1 (4.3)	4 (4.4)
White	19 (86.4)	19 (82.6)	19 (90.5)	19 (82.6)	20 (87.0)	77 (85.6)
European	16 (72.7)	15 (65.2)	16 (76.2)	17 (73.9)	16 (69.6)	64 (71.1)
Not reported	3 (13.6)	4 (17.4)	3 (14.3)	2 (8.7)	4 (17.4)	13 (14.4)
Multiple	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	2 (2.2)
Height (cm)						
Mean (SD)	169.4 (7.80)	169.2 (7.88)	170.9 (7.77)	168.4 (9.30)	171.1 (12.26)	169.9 (9.42)
Median	170.0	170.0	170.0	168.0	172.0	170.0
Min, max	156, 184	153, 185	158, 187	155, 188	152, 203	152, 203

表 2.7.6.9-2　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

Characteristic	Placebo (N=22)	TAK-861 0.5 mg BID (N=23)	TAK-861 2 mg BID (N=21)	TAK-861 2 mg/5 mg (N=23)	TAK-861 7 mg QD (N=23)	Overall (N=90)
Weight (kg)						
Mean (SD)	82.2 (14.99)	77.2 (17.40)	77.5 (14.26)	79.9 (16.34)	79.0 (16.96)	78.4 (16.09)
Median	82.7	73.6	78.1	76.6	78.6	76.7
Min, max	59, 115	51, 111	47, 115	51, 114	53, 120	47, 120
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	28.3 (4.36)	26.7 (5.92)	26.0 (3.41)	28.0 (5.17)	26.3 (4.30)	26.8 (4.80)
Median	27.8	24.5	26.2	26.5	25.4	25.8
Min, max	22, 38	18, 39	18, 32	20, 39	18, 38	18, 39

Source: CSR Table 15.1.7.

Percentages were based on all participants in the safety set within each column.

表 2.7.6.9-3　原疾患のベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=22)	TAK-861 0.5 mg BID (N=23)	TAK-861 2 mg BID (N=21)	TAK-861 2 mg/5 mg (N=23)	TAK-861 7 mg QD (N=23)	Overall (N=90)
Years since diagnosis						
n	22	23	21	23	23	90
Mean (SD)	10.4 (9.95)	5.6 (4.05)	9.5 (6.61)	8.1 (6.46)	7.4 (7.67)	7.6 (6.38)
Median	8.5	5.6	7.4	6.6	4.0	6.4
Min, max	0.0, 35.8	0.0, 15.1	0.2, 25.2	0.0, 18.6	0.2, 29.6	0.0, 29.6
Age at diagnosis (years)						
n	22	23	21	23	23	90
Mean (SD)	27.6 (10.95)	27.5 (12.30)	22.6 (11.42)	27.0 (10.81)	26.3 (11.50)	25.9 (11.49)
Median	25.5	23.7	21.7	28.9	22.2	22.7
Min, max	10.5, 45.4	9.8, 55.0	7.4, 46.7	8.4, 48.1	10.5, 54.5	7.4, 55.0
Years since symptom onset						
n	22	23	20	23	23	89
Mean (SD)	17.7 (9.40)	16.4 (12.51)	15.2 (9.40)	15.0 (8.22)	15.8 (10.98)	15.6 (10.27)
Median	14.9	12.6	13.9	13.6	12.3	13.2
Min, max	5.6, 39.5	4.3, 58.5	3.9, 33.1	2.9, 31.3	2.6, 41.3	2.6, 58.5
Age at symptom onset (years)						
n	22	22	19	22	23	86
Mean (SD)	20.6 (10.50)	19.0 (11.51)	17.9 (9.32)	19.8 (10.52)	18.9 (9.59)	18.9 (10.14)
Median	18.0	15.0	17.0	17.0	15.0	16.0
Min, max	4.0, 40.0	7.0, 52.0	6.0, 38.0	7.0, 43.0	10.0, 53.0	6.0, 53.0
Mean sleep latency from MWT (min)						
n	22	23	21	22	23	89
Mean (SD)	6.1 (8.82)	5.6 (7.89)	3.9 (5.98)	4.2 (3.63)	3.6 (4.87)	4.4 (5.78)
Median	2.0	2.3	1.8	2.8	2.5	2.5
Min, max	0.5, 32.0	0.5, 29.0	0.3, 26.4	0.1, 14.6	0.1, 19.6	0.1, 29.0
ESS total score						
n	22	23	21	23	23	90
Mean (SD)	18.6 (2.68)	18.3 (3.35)	19.0 (3.07)	18.6 (2.97)	18.0 (3.01)	18.5 (3.07)
Median	19.0	19.0	19.0	19.0	18.0	19.0
Min, max	12.0, 23.0	11.0, 24.0	14.0, 24.0	14.0, 23.0	12.0, 24.0	11.0, 24.0

表 2.7.6.9-3　原疾患のベースライン特性（安全性解析対象集団）（続き）

Characteristic	Placebo (N=22)	TAK-861 0.5 mg BID (N=23)	TAK-861 2 mg BID (N=21)	TAK-861 2 mg/5 mg (N=23)	TAK-861 7 mg QD (N=23)	Overall (N=90)
WCR						
n	22	23	21	23	23	90
Mean (SD)	23.1 (25.68)	18.6 (16.86)	21.0 (30.00)	15.7 (13.53)	31.1 (29.11)	21.6 (23.71)
Median	13.3	11.0	11.3	9.5	20.0	12.0
Min, max	5.0, 100.9	2.7, 71.0	1.2, 130.5	4.0, 53.5	7.0, 107.5	1.2, 130.5
Prior use of narcolepsy medication, n (%)						
Yes	14 (63.6)	10 (43.5)	10 (47.6)	14 (60.9)	13 (56.5)	47 (52.2)
No	8 (36.4)	13 (56.5)	11 (52.4)	9 (39.1)	10 (43.5)	43 (47.8)
HLA, n (%) [a]						
Negative	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
Positive	19 (86.4)	22 (95.7)	16 (76.2)	22 (95.7)	18 (78.3)	78 (86.7)
Not reported	3 (13.6)	1 (4.3)	5 (23.8)	1 (4.3)	4 (17.4)	11 (12.2)
Using PAP ventilation, n (%)						
Yes	1 (4.5)	2 (8.7)	0	1 (4.3)	2 (8.7)	5 (5.6)
No	21 (95.5)	21 (91.3)	21 (100.0)	22 (95.7)	21 (91.3)	85 (94.4)
Alcohol use, n (%)						
Never	12 (54.5)	10 (43.5)	13 (61.9)	12 (52.2)	8 (34.8)	43 (47.8)
Former	1 (4.5)	2 (8.7)	1 (4.8)	2 (8.7)	4 (17.4)	9 (10.0)
Current	9 (40.9)	11 (47.8)	7 (33.3)	9 (39.1)	11 (47.8)	38 (42.2)
Tobacco Use, n (%)						
Never	19 (86.4)	13 (56.5)	14 (66.7)	16 (69.6)	17 (73.9)	60 (66.7)
Former	2 (9.1)	4 (17.4)	1 (4.8)	3 (13.0)	5 (21.7)	13 (14.4)
Current	1 (4.5)	6 (26.1)	6 (28.6)	4 (17.4)	1 (4.3)	17 (18.9)
Caffeine use, n (%)						
Never	8 (36.4)	4 (17.4)	4 (19.0)	7 (30.4)	2 (8.7)	17 (18.9)
Former	1 (4.5)	1 (4.3)	0	2 (8.7)	2 (8.7)	5 (5.6)
Current	13 (59.1)	18 (78.3)	17 (81.0)	14 (60.9)	19 (82.6)	68 (75.6)

Source: CSR Table 15.1.8.

a The results represent previous HLA testing results reported by investigators. Among the 14 participants reported as unknown, 9 participants underwent central lab HLA testing during screening and tested as HLA-positive. Past low CSF orexin testing results were reported for the remaining 5 participants who tested as HLA unknown and the 1 participant reported as HLA negative.

（3）有効性の結果

1）MWT による平均睡眠潜時

ベースライン時の MWT による平均睡眠潜時は、投与群間で同程度であった。Week 8 において、すべての TAK-861 群で、平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を示した（調整 p 値≤0.001）（表 2.7.6.9-4）。平均睡眠潜時の改善は、投与後の最初の評価である Week 4 で認められ、Week 8 まで安定していた（図 2.7.6.9-1）。Week 8 における平均睡眠潜時（SD）は、プラセボ群で 4.70（8.875）分、TAK-861 0.5 mg BID 群で 16.47（11.395）分、2 mg BID 群で 27.57（9.510）分、2 mg/5 mg 群で 30.70（9.275）分、7 mg QD 群で 19.46（9.654）分であった。

表 2.7.6.9-4　線形混合効果モデルに基づく MWT の平均睡眠潜時（分）のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

				LS Mean Difference from Placebo			
Visit Treatment group	n	LS Mean (SE)	95% CI	Estimate (SE)	95% CI	P value	Adjusted P value
Week 4							
Placebo	22	-1.39 (2.119)	(-5.59, 2.81)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	21	16.40 (2.147)	(12.14, 20.65)	17.79 (3.042)	(11.75, 23.82)	<0.001	-
TAK-861 2 mg BID	21	23.00 (2.136)	(18.76, 27.24)	24.39 (3.028)	(18.39, 30.40)	<0.001	-
TAK-861 2 mg/5 mg	21	24.35 (2.125)	(20.14, 28.57)	25.74 (2.991)	(19.81, 31.67)	<0.001	-
TAK-861 7 mg QD	23	19.03 (2.042)	(14.98, 23.08)	20.42 (2.945)	(14.58, 26.26)	<0.001	-
Week 8							
Placebo	21	-1.16 (2.061)	(-5.25, 2.93)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	19	12.49 (2.128)	(8.27, 16.71)	13.65 (2.983)	(7.74, 19.57)	<0.001	0.001
TAK-861 2 mg BID	21	23.50 (2.042)	(19.45, 27.56)	24.67 (2.921)	(18.87, 30.46)	<0.001	<0.001
TAK-861 2 mg/5 mg	20	25.42 (2.071)	(21.31, 29.52)	26.58 (2.910)	(20.81, 32.35)	<0.001	<0.001
TAK-861 7 mg QD	23	14.96 (1.953)	(11.09, 18.84)	16.13 (2.842)	(10.49, 21.76)	<0.001	<0.001

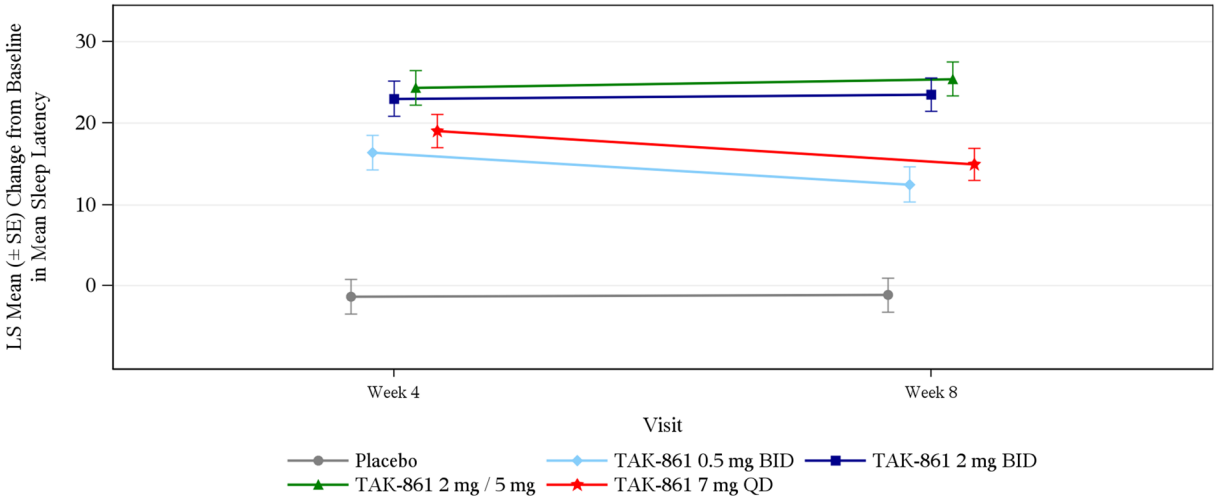
Source: CSR Table 15.2.1.5.

Mean sleep latency: mean of the sleep latency from the 4 MWT sessions. If there were 2 or more missing values, the mean was assigned as missing for that visit.

The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, age, prior use of narcolepsy medications, treatment, visit, and treatment-by-visit interaction.

Adjusted p-value: the minimum significance level, alpha, at which the hypothesis would be rejected with adjustment for multiplicity.

No imputation for missing data was applied.



Source: CSR Figure 15.2.3.

図 2.7.6.9-1　MWT における平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（最大の解析対象集団）

2）ESS

ベースライン時の ESS 合計スコアは、投与群間で同程度であった。Week 8 において、すべての TAK-861 群で、ESS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（TAK-861 0.5 mg BID 群では調整 p 値=0.004、その他の TAK-861 群では調整 p 値<0.001）（表 2.7.6.9-5）。Week 8 における ESS 合計スコアの平均値（SD）は、プラセボ群で 16.0（5.79）、TAK-861 0.5 mg BID 群で 8.9（5.45）、2 mg BID 群で 4.8（3.00）、2 mg/5 mg 群で 5.2（4.43）、7 mg QD 群で 7.0（5.37）であった。この効果は Week 2 までに発現し、Week 8 まで安定していた（図 2.7.6.9-2）。なお、Week 2 及び Week 4 においても、すべての TAK-861 群で、プラセボと比較して ESS 合計スコアがベースラインから統計学的に有意に改善した（p<0.001）。

ベースライン時に ESS 合計スコアが 10 以下（正常）であった被験者はいなかった。Week 8 時点で ESS 合計スコアが 10 以下に改善した例数は、TAK-861 0.5 mg BID 群で 14 例（66.7%）、2 mg BID 群で 20 例（95.2%）、2 mg/5 mg 群で 18 例（81.8%）、7 mg QD 群で 17 例（73.9%）であったのに対し、プラセボ群では 4 例（19.0%）であった。

表 2.7.6.9-5　線形混合効果モデルに基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

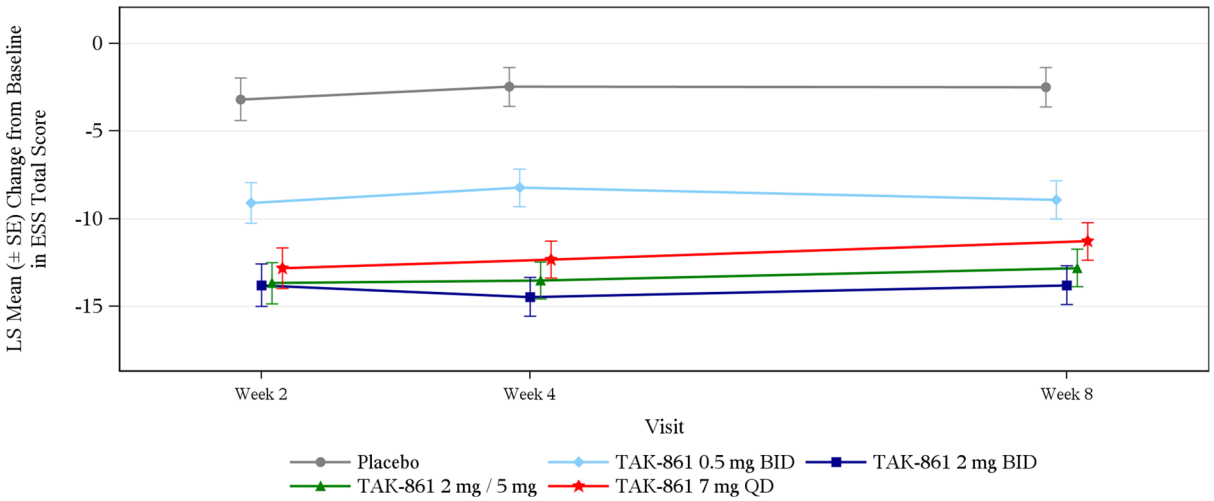
Visit				LS Mean Difference from Placebo			
Treatment group	n	LS Mean (SE)	95% CI	Estimate (SE)	95% CI	P-value	Adjusted P-value
Week 2							
Placebo	21	-3.18 (1.216)	(-5.60, -0.77)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	23	-9.09 (1.164)	(-11.40, -6.78)	-5.91 (1.693)	(-9.26, -2.55)	<0.001	-
TAK-861 2 mg BID	21	-13.79 (1.221)	(-16.22, -11.37)	-10.61 (1.731)	(-14.04, -7.18)	<0.001	-
TAK-861 2 mg/5 mg	22	-13.67 (1.178)	(-16.00, -11.33)	-10.48 (1.682)	(-13.82, -7.15)	<0.001	-
TAK-861 7 mg QD	23	-12.81 (1.165)	(-15.12, -10.50)	-9.63 (1.683)	(-12.96, -6.29)	<0.001	-
Week 4							
Placebo	22	-2.48 (1.100)	(-4.66, -0.29)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	22	-8.22 (1.072)	(-10.35, -6.10)	-5.75 (1.548)	(-8.82, -2.68)	<0.001	-
TAK-861 2 mg BID	21	-14.46 (1.112)	(-16.67, -12.26)	-11.99 (1.573)	(-15.11, -8.87)	<0.001	-
TAK-861 2 mg/5 mg	23	-13.53 (1.063)	(-15.64, -11.42)	-11.05 (1.516)	(-14.06, -8.04)	<0.001	-
TAK-861 7 mg QD	23	-12.33 (1.061)	(-14.44, -10.23)	-9.86 (1.527)	(-12.89, -6.83)	<0.001	-
Week 8							
Placebo	21	-2.50 (1.109)	(-4.70, -0.30)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	21	-8.92 (1.085)	(-11.07, -6.77)	-6.42 (1.564)	(-9.53, -3.32)	<0.001	0.004
TAK-861 2 mg BID	21	-13.79 (1.115)	(-16.01, -11.58)	-11.30 (1.581)	(-14.44, -8.16)	<0.001	<0.001
TAK-861 2 mg/5 mg	22	-12.81 (1.073)	(-14.93, -10.68)	-10.31 (1.530)	(-13.35, -7.27)	<0.001	<0.001
TAK-861 7 mg QD	23	-11.29 (1.064)	(-13.40, -9.18)	-8.79 (1.535)	(-11.84, -5.75)	<0.001	<0.001

Source: CSR Table 15.2.2.5.

The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, age, prior use of narcolepsy medications, treatment, visit, and treatment-by-visit interaction.

Adjusted p-value: the minimum significance level, alpha, at which the hypothesis would be rejected with adjustment for multiplicity.

No imputation for missing data was applied.



Source: CSR Figure 15.4.1.

図 2.7.6.9-2　ESS 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移（最大の解析対象集団）

3）WCR

すべての TAK-861 群で、8 週間にわたり WCR の持続的な低下が認められた。Week 8 における IRR（TAK-861 群 vs プラセボ群）は、すべての TAK-861 群で 0.7 未満であり、2 mg BID 群及び 2 mg/5 mg 群では統計学的に有意であった（調整 p 値<0.05）。この WCR の低下

は初回評価である Week 2 から認められ、Week 8 まで継続した（表 2.7.6.9-6）。Week 8 の WCR の中央値（範囲）は、TAK-861 0.5 mg BID 群で 1.4（0.0, 11.7）、2 mg BID 群で 0.7（0.0, 12.4）、2 mg/5 mg 群で 0.7（0.0, 12.1）、7 mg QD 群で 4.3（0.0, 66.5）であったのに対し、プラセボ群では 4.1（0.0, 28.5）であった。

表 2.7.6.9-6　一般化推定方程式（負の二項分布）に基づく WCR（最大の解析対象集団）

Visit		Incidence Rate		IRR (TAK-861 versus placebo)			Adjusted
Treatment group	n	Estimate	95% CI	Estimate (SE)	95% CI	P-value	p-value
Week 2							
Placebo	22	10.92	(7.51, 15.87)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	23	4.22	(2.64, 6.76)	0.39	(0.21, 0.70)	0.002	-
TAK-861 2 mg BID	21	3.39	(1.85, 6.21)	0.31	(0.15, 0.65)	0.002	-
TAK-861 2 mg/5 mg	23	1.51	(0.76, 3.00)	0.14	(0.06, 0.30)	<0.001	-
TAK-861 7 mg QD	23	3.87	(1.98, 7.57)	0.35	(0.16, 0.77)	0.009	-
Week 4							
Placebo	22	9.11	(5.90, 14.08)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	23	4.60	(2.60, 8.16)	0.51	(0.24, 1.04)	0.065	-
TAK-861 2 mg BID	21	2.89	(1.44, 5.76)	0.32	(0.14, 0.74)	0.008	-
TAK-861 2 mg/5 mg	23	1.89	(0.90, 3.97)	0.21	(0.09, 0.49)	<0.001	-
TAK-861 7 mg QD	23	4.86	(2.98, 7.94)	0.53	(0.27, 1.04)	0.064	-
Week 6							
Placebo	22	8.73	(5.77, 13.20)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	21	4.19	(2.57, 6.85)	0.48	(0.25, 0.92)	0.027	-
TAK-861 2 mg BID	21	2.48	(1.42, 4.31)	0.28	(0.14, 0.58)	<0.001	-
TAK-861 2 mg/5 mg	23	2.22	(1.28, 3.85)	0.25	(0.13, 0.50)	<0.001	-
TAK-861 7 mg QD	23	4.84	(2.90, 8.07)	0.55	(0.28, 1.08)	0.083	-
Week 8							
Placebo	20	8.76	(5.68, 13.51)	-	-	-	-
TAK-861 0.5 mg BID	21	4.24	(2.60, 6.92)	0.48	(0.25, 0.93)	0.030	0.250
TAK-861 2 mg BID	21	3.14	(1.65, 5.98)	0.36	(0.16, 0.79)	0.011	0.034
TAK-861 2 mg/5 mg	22	2.48	(1.30, 4.73)	0.28	(0.13, 0.60)	0.001	0.003
TAK-861 7 mg QD	23	5.89	(3.64, 9.53)	0.67	(0.35, 1.29)	0.235	0.250

Source: CSR Table 15.2.14.5.
Weekly episodes: (Total number of episodes over a given period /number of non-missing diary days in the given period) × 7.
If a diary for a given day reported ≥0 cataplexy episodes, the day was counted as non-missing diary day.
The analysis used a GEE model featuring a negative binomial distribution. The model included fixed effects for visit, treatment, treatment-by-visit interaction, baseline WCR, age, and prior use of narcolepsy medications. The incidence rates are the exponential estimates of the LS means and the IRRs are the exponential estimates of the LS mean differences from the model.
An IRR <1 indicates a lower WCR with TAK-861 compared to placebo.
Adjusted p-value: the minimum significance level, alpha, at which the hypothesis would be rejected with adjustment for multiplicity.

4）PVT

ベースライン時の平均反応遅延回数（SD）は、TAK-861 群全体で 13.6（17.17）回、プラセボ群で 15.8（17.29）回であった。Week 4 及び Week 8 において、すべての TAK-861 投与群で、日中の 2 回の PVT セッション〔1 回目（午前 8 時）の投与から 1 時間後及び 7 時間後）〕による平均反応遅延回数のベースラインからの減少量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（名目 p<0.05）（表 2.7.6.9-7）。

表 2.7.6.9-7 平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく PVT による平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Visit Treatment group	n	Estimate (SE)	95% CI	Difference from Placebo Estimate (SE)	95% CI	p-value
Week 4						
Placebo	22	1.74 (2.306)	(-2.78, 6.26)			
TAK-861 0.5 mg BID	22	-8.12 (1.401)	(-10.86, -5.37)	-9.86 (2.504)	(-14.77, -4.95)	<0.001
TAK-861 2 mg BID	21	-6.48 (1.602)	(-9.62, -3.34)	-8.23 (2.640)	(-13.40, -3.05)	0.002
TAK-861 2 mg/5mg	23	-6.17 (1.562)	(-9.24, -3.11)	-7.92 (2.619)	(-13.05, -2.79)	0.002
TAK-861 7 mg QD	23	-5.23 (1.652)	(-8.47, -2.00)	-6.98 (2.684)	(-12.24, -1.72)	0.009
Week 8						
Placebo	21	4.17 (2.723)	(-1.16, 9.51)			
TAK-861 0.5 mg BID	22	-6.59 (1.643)	(-9.81, -3.37)	-10.77 (3.050)	(-16.74, -4.79)	<0.001
TAK-861 2 mg BID	21	-5.28 (1.841)	(-8.89, -1.67)	-9.45 (3.168)	(-15.66, -3.24)	0.003
TAK-861 2 mg/5mg	22	-4.43 (1.860)	(-8.07, -0.78)	-8.60 (3.184)	(-14.84, -2.36)	0.007
TAK-861 7 mg QD	23	-4.51 (1.837)	(-8.11, -0.91)	-8.69 (3.171)	(-14.90, -2.47)	0.006

Source: CSR addendum Table 15.2.10.6.6
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit and the interaction of treatment by visit.
The PVT number of errors was square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.
No imputation for missing data is applied.

（4）PK の結果

TAK-861 を 0.5 mg 若しくは 2 mg BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕、2 mg/5 mg（各投与日の午前 8 時に 2 mg を投与し、3 時間の間隔を空けて午前 11 時に 5 mg を投与）又は 7 mg QD の用法及び用量で反復経口投与したときの Day 28 及び Day 56 における TAK-861 の PK パラメータを、それぞれ表 2.7.6.9-8 及び表 2.7.6.9-9 に示した。

TAK-861 を反復経口投与したときの TAK-861 の $C_{max,1}$ 及び $C_{max,2}$（それぞれ 1 回目及び 2 回目投与後の C_{max}）の幾何平均値は、いずれの投与群においても Day 28 と Day 56 で同程度であった。TAK-861 の $C_{max,1}$ 及び $C_{max,2}$ のばらつきは中程度～大きいものであり、Day 28 及び Day 56 における幾何 CV%は、それぞれ 26.0%～49.9%及び 27.7%～52.2%であった。また、本試験で NT1 患者から得られた TAK-861 の PK プロファイルは、TAK-861-1001 試験において健康被験者及び NT1 患者から得られた PK データに基づき概ね予測可能な結果であった。

表 2.7.6.9-8　TAK-861 を 0.5 mg 若しくは 2 mg BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕、2 mg/5 mg（各投与日の午前 8 時に 2 mg を投与し、3 時間の間隔を空けて午前 11 時に 5 mg を投与）又は 7 mg QD の用法及び用量で 8 週間反復経口投与したときの Day 28 における TAK-861 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	TAK-861			
PK parameter (unit)	0.5 mg BID	2 mg BID	2 mg/5 mg	7 mg QD
C_{max},1 (ng/mL)				
n	22	21	22	22
Geometric mean	4.55	15.9	24.3	52.0
Geometric CV%	49.9	36.3	38.8	45.8
t_{max},1 (h)				
n	22	21	22	22
Median	1.57	1.50	1.50	1.50
Min, max	1.40, 1.67	0.00, 2.07	0.00, 1.83	1.33, 5.35
C_{max},2 (ng/mL)				
n	22	21	22	NA
Geometric mean	6.04	19.8	39.4	NA
Geometric CV%	26.0	29.5	36.7	NA
t_{max},2 (h)				
n	22	21	22	NA
Median	2.50	2.50	2.52	NA
Min, max	0.00, 4.48	0.00, 4.50	0.50, 4.52	NA
AUC_{last} (ng*h/mL)				
n	NA	NA	NA	22
Geometric mean	NA	NA	NA	269
Geometric CV%	NA	NA	NA	41.9
C_{last} (ng/mL)				
n	22	21	22	22
Geometric mean	4.36	15.1	30.5	26.6
Geometric CV%	40.6	31.2	35.9	46.4
t_{last} (h)				
n	22	21	22	22
Median	7.50	7.50	7.50	7.50
Min, max	7.37, 7.67	7.38, 7.75	7.42, 7.75	7.33, 7.67

Source: CSR Table 15.3.2.2.

Participant's visits with missing concentration due to insufficient sample volume and visits that tested BLQ on Day 28 and 56 in the active dosing group were excluded from the PK analysis.

C_{max},1 and t_{max},1 is relative to the first dosing; C_{max},2 and t_{max},2 is relative to the second dosing.

Due to sparse sampling, AUC_{last} was not calculated for the 0.5 mg BID, 2 mg BID, or 2 mg/5 mg treatment groups.

表 2.7.6.9-9　TAK-861 を 0.5 mg 若しくは 2 mg BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕、2 mg/5 mg（各投与日の午前 8 時に 2 mg を投与し、3 時間の間隔を空けて午前 11 時に 5 mg を投与）又は 7 mg QD の用法及び用量で 8 週間反復経口投与したときの Day 56 における TAK-861 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	TAK-861			
PK parameter (unit)	0.5 mg BID	2 mg BID	2 mg/5 mg	7 mg QD
C_{max},1 (ng/mL)				
n	22	21	19	22
Geometric mean	4.71	14.6	23.0	52.8
Geometric CV%	34.3	49.4	49.5	45.3
t_{max},1 (h)				
n	22	21	19	22
Median	1.50	1.50	1.50	1.64
Min, max	0.00, 1.90	1.42, 1.83	1.33, 1.80	1.33, 5.57
C_{max},2 (ng/mL)				
n	22	21	19	NA
Geometric mean	5.85	19.2	35.7	NA
Geometric CV%	27.7	52.2	47.4	NA
t_{max},2 (h)				
n	22	21	19	NA
Median	2.50	2.50	2.50	NA
Min, max	0.00, 2.67	0.00, 2.83	0.50, 4.75	NA
AUC_{last} (ng*h/mL)				
n	NA	NA	NA	22
Geometric mean	NA	NA	NA	279
Geometric CV%	NA	NA	NA	43.4
C_{last} (ng/mL)				
n	22	21	19	22
Geometric mean	4.19	13.0	27.3	27.5
Geometric CV%	36.0	48.6	46.8	53.4
t_{last} (h)				
n	22	21	19	22
Median	7.50	7.50	7.50	7.50
Min, max	7.33, 7.77	7.43, 7.75	7.42, 7.75	7.37, 7.67

Source: CSR Table 15.3.2.2.

Participant's visits with missing concentration due to insufficient sample volume and visits that tested BLQ on Day 28 and 56 in the active dosing group were excluded from the PK analysis.

C_{max},1 and t_{max},1 is relative to the first dosing; C_{max},2 and t_{max},2 is relative to the second dosing.

Due to sparse sampling, AUC_{last} was not calculated for the 0.5 mg BID, 2 mg BID, or 2 mg/5 mg treatment groups.

（5）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

全体として、TEAE はプラセボ群と比較して TAK-861 群で多く報告された（表 2.7.6.9-10）。TEAE の多くは軽度から中等度であり、死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。重篤な TEAE は TAK-861 2 mg/5 mg 群の 1 例で足関節部骨折 1 件がみられた。

表 2.7.6.9-10　TEAE の概略（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=22) n (%)	TAK-861 0.5 mg BID (N=23) n (%)	TAK-861 2 mg BID (N=21) n (%)	TAK-861 2 mg/5 mg (N=23) n (%)	TAK-861 7 mg QD (N=23) n (%)	TAK-861 Overall (N=90) n (%)
Any TEAEs	7 (31.8)	13 (56.5)	15 (71.4)	21 (91.3)	21 (91.3)	70 (77.8)
Mild	5 (22.7)	10 (43.5)	6 (28.6)	11 (47.8)	12 (52.2)	39 (43.3)
Moderate	2 (9.1)	3 (13.0)	5 (23.8)	8 (34.8)	8 (34.8)	24 (26.7)
Severe	0	0	4 (19.0)	2 (8.7)	1 (4.3)	7 (7.8)
TEAEs related to study drug	3 (13.6)	12 (52.2)	14 (66.7)	20 (87.0)	20 (87.0)	66 (73.3)
TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
Death	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.

② すべての有害事象

本試験でみられたすべての TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.9-11 及び表 2.7.6.9-12 に示した。

TAK-861 群全体で多くみられた TEAE（全体の 15%超）の SOC は、腎および尿路障害（58.9%）、精神障害（56.7%）、胃腸障害（21.1%）及び神経系障害（16.7%）であった。TAK-861 群全体で多くみられた TEAE（全体の 20%超）は、不眠症（47.8%）、尿意切迫（33.3%）及び頻尿（32.2%）であった。プラセボ群では、いずれの TEAE も発現例数は 1 例であった。TEAE には用量依存的な傾向が認められ、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群では TEAE が 1 件以上みられた被験者数の割合（91.3%）が最も高かった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は、TAK-861 群全体では 73.3%でみられた一方で、プラセボ群では 13.6%であった。TAK-861 群全体で多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（10%超）は、不眠症（47.8%）、尿意切迫（33.3%）、頻尿（32.2%）及び流涎過多（13.3%）であった。

重度の TEAE は TAK-861 群の 7 例にみられ、5 例が治験薬と関連ありと判断された（不眠症 4 例、頭痛 2 例、カタプレキシー2 例）。このうち 2 例は試験期間中に回復し、3 例は試験終了時点で継続していた。

表 2.7.6.9-11　すべての TEAE（安全性解析対象集団）

SOC PT	Placebo (N=22) n (%)	TAK-861 0.5 mg BID (N=23) n (%)	TAK-861 2 mg BID (N=21) n (%)	TAK-861 2 mg/5 mg (N=23) n (%)	TAK-861 7 mg QD (N=23) n (%)	TAK-861 Overall (N=90) n (%)
Any TEAEs	7 (31.8)	13 (56.5)	15 (71.4)	21 (91.3)	21 (91.3)	70 (77.8)
腎および尿路障害	2 (9.1)	7 (30.4)	11 (52.4)	17 (73.9)	18 (78.3)	53 (58.9)
尿意切迫	1 (4.5)	5 (21.7)	4 (19.0)	12 (52.2)	9 (39.1)	30 (33.3)
頻尿	1 (4.5)	3 (13.0)	7 (33.3)	7 (30.4)	12 (52.2)	29 (32.2)
排尿困難	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)

表 2.7.6.9-11 すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

		TAK-861				
SOC PT	Placebo (N=22) n (%)	0.5 mg BID (N=23) n (%)	2 mg BID (N=21) n (%)	2 mg/5 mg (N=23) n (%)	7 mg QD (N=23) n (%)	Overall (N=90) n (%)
精神障害	1 (4.5)	8 (34.8)	11 (52.4)	16 (69.6)	16 (69.6)	51 (56.7)
不眠症	1 (4.5)	5 (21.7)	10 (47.6)	13 (56.5)	15 (65.2)	43 (47.8)
中期不眠症	0	1 (4.3)	0	3 (13.0)	0	4 (4.4)
感情不安定	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (2.2)
睡眠障害	0	1 (4.3)	1 (4.8)	0	0	2 (2.2)
異常な夢	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
遺尿	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
初期不眠症	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
リビドー減退	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
気分動揺	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
神経過敏	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
胃腸障害	3 (13.6)	5 (21.7)	2 (9.5)	7 (30.4)	5 (21.7)	19 (21.1)
流涎過多	1 (4.5)	2 (8.7)	2 (9.5)	6 (26.1)	2 (8.7)	12 (13.3)
便秘	0	0	0	0	2 (8.7)	2 (2.2)
消化不良	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
悪心	0	0	0	0	2 (8.7)	2 (2.2)
腹部膨満	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
腹痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
下痢	1 (4.5)	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
排便回数増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
嘔吐	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
神経系障害	2 (9.1)	1 (4.3)	4 (19.0)	3 (13.0)	7 (30.4)	15 (16.7)
頭痛	1 (4.5)	1 (4.3)	3 (14.3)	2 (8.7)	2 (8.7)	8 (8.9)
カタプレキシー	0	0	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (3.3)
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (8.7)	2 (2.2)
過眠症	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
ブレインフォグ	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
薬物離脱性頭痛	1 (4.5)	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	0	3 (14.3)	3 (13.0)	3 (13.0)	9 (10.0)
上咽頭炎	0	0	2 (9.5)	2 (8.7)	2 (8.7)	6 (6.7)
COVID-19	0	0	1 (4.8)	1 (4.3)	0	2 (2.2)
耳感染	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.1)
インフルエンザ	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.1)
外耳炎	1 (4.5)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	2 (8.7)	1 (4.8)	2 (8.7)	2 (8.7)	7 (7.8)
接触皮膚炎	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (2.2)
脱毛症	1 (4.5)	0	0	0	0	0
水疱	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.1)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
多汗症	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
汗疹	1 (4.5)	0	0	0	0	0
寝汗	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
そう痒性皮疹	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)

表 2.7.6.9-11 すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

		TAK-861				
SOC PT	Placebo (N=22) n (%)	0.5 mg BID (N=23) n (%)	2 mg BID (N=21) n (%)	2 mg/5 mg (N=23) n (%)	7 mg QD (N=23) n (%)	Overall (N=90) n (%)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	0	2 (9.5)	2 (8.7)	3 (13.0)	7 (7.8)
食欲亢進	1 (4.5)	0	2 (9.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	4 (4.4)
食欲減退	0	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	2 (9.1)	1 (4.3)	2 (9.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	5 (5.6)
鼻出血	0	0	2 (9.5)	0	0	2 (2.2)
鼻閉	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	2 (2.2)
咳嗽	1 (4.5)	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
呼吸窮迫	1 (4.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (8.7)	0	0	2 (8.7)	4 (4.4)
発熱	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (2.2)
疲労	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
倦怠感	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
臨床検査	0	1 (4.3)	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	4 (4.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
SARS-CoV-2 検査陽性	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.1)
体重増加	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (3.3)
関節痛	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
労作性横紋筋融解症	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
心臓障害	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
房室ブロック	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
眼障害	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
散瞳	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
免疫系障害	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
足関節部骨折	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.5)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (4.5)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.1)
勃起不全	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.1)

Source: CSR Table 15.3.1.2.
MedDRA Ver.26.1

表 2.7.6.9-12 治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

		TAK-861				
SOC PT	Placebo (N=22) n (%)	0.5 mg BID (N=23) n (%)	2 mg BID (N=21) n (%)	2 mg/5 mg (N=23) n (%)	7 mg QD (N=23) n (%)	Overall (N=90) n (%)
Drug-related TEAEs	3 (13.6)	12 (52.2)	14 (66.7)	20 (87.0)	20 (87.0)	66 (73.3)
腎および尿路障害	2 (9.1)	7 (30.4)	11 (52.4)	17 (73.9)	18 (78.3)	53 (58.9)
尿意切迫	1 (4.5)	5 (21.7)	4 (19.0)	12 (52.2)	9 (39.1)	30 (33.3)
頻尿	1 (4.5)	3 (13.0)	7 (33.3)	7 (30.4)	12 (52.2)	29 (32.2)
排尿困難	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
精神障害	1 (4.5)	8 (34.8)	11 (52.4)	16 (69.6)	16 (69.6)	51 (56.7)
不眠症	1 (4.5)	5 (21.7)	10 (47.6)	13 (56.5)	15 (65.2)	43 (47.8)
中期不眠症	0	1 (4.3)	0	2 (8.7)	0	3 (3.3)
感情不安定	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (2.2)
睡眠障害	0	1 (4.3)	1 (4.8)	0	0	2 (2.2)
異常な夢	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
遺尿	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
初期不眠症	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
神経過敏	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
胃腸障害	1 (4.5)	4 (17.4)	2 (9.5)	6 (26.1)	3 (13.0)	15 (16.7)
流涎過多	1 (4.5)	2 (8.7)	2 (9.5)	6 (26.1)	2 (8.7)	12 (13.3)
便秘	0	0	0	0	2 (8.7)	2 (2.2)
腹部膨満	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
消化不良	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
排便回数増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
悪心	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
神経系障害	0	0	3 (14.3)	1 (4.3)	5 (21.7)	9 (10.0)
頭痛	0	0	2 (9.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	4 (4.4)
カタプレキシー	0	0	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (3.3)
ブレインフォグ	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
精神運動亢進	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	0	2 (9.5)	1 (4.3)	3 (13.0)	6 (6.7)
食欲減退	0	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (3.3)
食欲亢進	0	0	2 (9.5)	0	1 (4.3)	3 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.3)	0	0	2 (8.7)	3 (3.3)
疲労	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
倦怠感	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
発熱	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
臨床検査	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
体重増加	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	2 (2.2)
多汗症	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
寝汗	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)

表 2.7.6.9-12　治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

		TAK-861				
SOC PT	Placebo (N=22) n (%)	0.5 mg BID (N=23) n (%)	2 mg BID (N=21) n (%)	2 mg/5 mg (N=23) n (%)	7 mg QD (N=23) n (%)	Overall (N=90) n (%)
眼障害	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
散瞳	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)

Source: CSR Table 15.3.1.8.
MedDRA Ver.26.1

③ 死亡又はその他の重篤な有害事象

死亡例はみられなかった。

重篤な TEAE は、TAK-861 2 mg/5 mg 群の 1 例で足関節部骨折 1 件がみられた。当該事象は重度であり、手術及び麻酔薬投与が必要であったため治験薬の投与を中断した。治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、試験終了時の転帰は軽快であった。

④ AESI

本試験では、血圧上昇及び心拍数増加、不眠症及び尿関連事象を AESI とした。また、肝機能検査値上昇について、試験実施中は AESI としていなかったが、試験終了後に AESI として特定し、該当する TEAE の追加解析を実施した。

全体として、AESI を 1 件以上発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して TAK-861 群全体で高かった（表 2.7.6.9-13）。

TAK-861 群全体の 50%超に尿関連事象又は不眠症の AESI がみられた。不眠症又は尿関連事象が 1 回以上発現した被験者の割合は、TAK-861 群全体で用量に伴い上昇し、0.5 mg BID 群で最も低く、2 mg/5 mg 群及び 7 mg QD 群で高かった。これらの事象の大半は Day 1 又は Day 2 に発現し、重大な医学的介入を必要とした事象はなかった。

血圧上昇及び心拍数増加の AESI は、TAK-861 7 mg QD 群 1 例（心拍数増加）でみられ、肝機能検査値上昇の AESI は 0.5 mg BID 群 1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）でみられた。

重度の AESI は 4 例でみられた（いずれも不眠症）。その他の AESI はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.9-13 AESI の概略（安全性解析対象集団）

		TAK-861				
AESI PT	Placebo (N=22) n (%)	0.5 mg BID (N=23) n (%)	2 mg BID (N=21) n (%)	2 mg/5 mg (N=23) n (%)	7 mg QD (N=23) n (%)	Overall (N=90) n (%)
Any AESIs	3 (13.6)	9 (39.1)	12 (57.1)	20 (87.0)	20 (87.0)	61 (67.8)
不眠症	1 (4.5)	6 (26.1)	10 (47.6)	15 (65.2)	16 (69.6)	47 (52.2)
不眠症	1 (4.5)	5 (21.7)	10 (47.6)	13 (56.5)	15 (65.2)	43 (47.8)
中期不眠症	0	1 (4.3)	0	3 (13.0)	0	4 (4.4)
初期不眠症	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
尿関連事象	2 (9.1)	7 (30.4)	11 (52.4)	17 (73.9)	18 (78.3)	53 (58.9)
尿意切迫	1 (4.5)	5 (21.7)	4 (19.0)	12 (52.2)	9 (39.1)	30 (33.3)
頻尿	1 (4.5)	3 (13.0)	7 (33.3)	7 (30.4)	12 (52.2)	29 (32.2)
排尿困難	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
血圧上昇及び心拍数増加	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.1)
肝機能検査値上昇	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.1)

Source: CSR erratum Table 15.3.1.12.1
MedDRA Ver.26.1

尿関連症状

TAK-861 群全体の 90 例中 53 例及びプラセボ群の 22 例中 2 例に 1 件以上の尿関連事象が報告された。また、夜間の排尿頻度に関するデータがある TAK-861 群 41 例のうち 25 例が夜間の排尿頻度に変化はないと報告し、16 例が夜間の排尿回数が 1 回以上増加したと報告した。

2）臨床検査、バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

① 臨床検査

臨床検査評価では、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。肝毒性を示唆する臨床的に意味のある肝機能検査値上昇は認められなかった。

② バイタルサイン

収縮期血圧、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平均変化量に新たな傾向は認められなかった。TAK-861 群では投与開始後に収縮期血圧の初回上昇が認められたが、Week 8 までに漸減した。

③ 心電図

臨床的に意味のある心電図検査異常は報告されなかった。

④ ABPM

ABPM で、収縮期血圧及び拡張期血圧にわずかな変化が認められたが、臨床的に意味のある変化ではなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧について、いずれの時点でも、non-

dipper/riser のカテゴリへの移行は限定的であり、その割合は TAK-861 群全体とプラセボ群で同程度であった。心拍数データに臨床的に重要な変化は認められなかった。

（6）結論

- Week 8 において、すべての TAK-861 群で、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善し、2 mg BID 群及び 2 mg/5 mg 群で、WCR が統計学的に有意に改善した。また、Week 4 及び Week 8 において、すべての TAK-861 群で、PVT による平均反応遅延回数に統計学的に有意な改善が示唆された。TAK-861 群ではプラセボ群と比較して、EDS 及び WCR の臨床的に意味のある改善が認められた。
- 血漿中における TAK-861 の曝露量（C_{max},1 及び C_{max},2）の幾何平均値は、いずれの投与群においても Day 28 と Day 56 で同程度であった。TAK-861 の C_{max},1 及び C_{max},2 のばらつきは中程度～大きいものであり、Day 28 及び Day 56 における幾何 CV%は、それぞれ 26.0%～49.9%及び 27.7%～52.2%であった。
- 4 つの TAK-861 群はいずれも良好な忍容性を示し、安全性に大きな懸念は認められなかった。死亡又は投与中止に至った TEAE は報告されなかった。重篤な TEAE は足関節部骨折が 1 件みられたが、治験薬と関連なしと判断された。AESI（血圧上昇及び心拍数増加、不眠症、尿関連事象及び肝機能検査値上昇）を発現した被験者の割合は、TAK-861 群でプラセボ群と比較して概して高く、TAK-861 の既知の潜在的リスクと一致していた。AESI が 1 件以上発現した被験者の割合は、TAK-861 群全体で用量依存的であった。不眠症及び尿関連事象の AESI の大半は軽度又は中等度であり、重大な医学的介入を必要としたものはなかった。臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.6.10 国際共同第 3 相　ナルコレプシータイプ 1 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-3001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-861 for the Treatment of Narcolepsy with Cataplexy (Narcolepsy Type 1)
試験の目的	主目的： · MWT に基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 副目的： · ESS 合計スコアに基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 · WCR に基づき、カタプレキシーに対する TAK-861 の影響を評価する。 · PVT に基づき、持続的注意力に対する TAK-861 の影響を評価する。 · PGI-C 尺度に基づき、全般的ナルコレプシー症状に対する TAK-861 の影響を評価する。 · NSS-CT に基づき、ナルコレプシー症状の全般的重症度に対する TAK-861 の影響を評価する。 · FINI に基づき、ナルコレプシーの機能的影響に対する TAK-861 の有効性を評価する。 · SF-36 に基づき、被験者の QOL に対する TAK-861 の影響を評価する。 · TEAE の発現割合に基づき、TAK-861 の安全性を評価する。
試験デザイン	本試験は、NT1 患者を対象として、TAK-861 を 2 つの用法及び用量で経口投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、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である。 除外基準に抵触せず、選択基準を満たした 168 例（男性及び女性）の NT1 患者をプラセボ群又は TAK-861 の 2 つの用法及び用量群（1 mg BID 群又は 2 mg BID 群）のいずれかに 2:3:3 の比で無作為に割り付けた。無作為化は、地域（北米、欧州及びアジア太平洋）及び NT1 治療薬の使用歴で層別して実施した。Day 1 の朝から 12 週間、毎日ほぼ同じ時刻に治験薬を投与した。 本試験の参加に同意した被験者は、最長 50 日間のスクリーニング期に移行し、NT1 治療薬を使用している被験者については当該治療薬の投与を中止した。被験者は Day -16 までに、e-diary の入力を開始することとした。Day -16～Day -3 までの 14 日間のうち 11 日以上、e-diary の自己報告式のカタプレキシーに関する質問に回答し、1 週間あたりの部分的及び／又は全身のカタプレキシーエピソード数（Day -16～Day -3 の平均）が 4 回以上であった被験者を本試験での適格例とした。 被験者は、以下の期間、実施医療機関に入院した： · Day -2～Day 1（Day -2 の 1 泊入院は必須、Day -1 の 1 泊入院は任意） · Day 55～Day 56（1 泊入院が必須） · Day 83～Day 84（1 泊入院が必須） 投与期間を通じて治験薬の投与を受けた被験者は Week 12 の来院完了後、TAK-861 の別試験として実施されている LTE 試験に任意で参加できることとした。LTE 試験に直ちに登録された被験者については、本試験での後観察期来院を不要とした。 LTE 試験に参加しなかった被験者（Week 12 の来院を完了し LTE 試験に移行しなかった被験者をその理由を問わずすべて含む）は、治験薬の最終投与から約 7 日後に 1 回目の後観察期来院を完了し、治験薬の最終投与から約 28 日後に 2 回目の後観察期来院を完了した。本試験を早期中止した被験者については、できる限り早く早期中止来院時の評価を実施し、治験薬の最終投与から約 28 日後の後観察期来院を完了するよう最大限努めた。LTE 試験に参加しない被験者は、併用制限薬（肝機能検査値上昇を伴う薬剤を除く）を治験薬の最終投与から 7 日後に再開できることとした。

項　　目	内　　容
対象	主な選択基準： · 18 歳以上 70 歳以下の成人 注：日本及び米国では、規制要件に基づいて 16 歳及び 17 歳の被験者を組入れ可能とした。 · ICSD-3 基準又は ICSD-3-TR 基準〔PSG/MSLT の基準を満たしている、又は CSF 中のオレキシン／ヒポクレチン-1 濃度が 110 pg/mL 以下（若しくは、同一の標準化された測定によって得られる健常群の平均値の 3 分の 1 未満）〕に基づき NT1 と診断された者 · スクリーニング時の ESS スコアが 11 以上であり、14 日間（スクリーニング期の Day -16～Day -3）の週平均として算出された WCR（部分的又は全身発作）が 4 回以上である者 注：スクリーニング時の ESS スコアが 11 未満であったものの NT1 の症状を治療するために薬剤を服用していた場合には、薬剤の投与中止又は漸減後、Day -2 の来院までに ESS スコアの評価を再度実施することを可能とした。
計画被験者数	完了例数として 128 例（プラセボ群 32 例、TAK-861 群各 48 例）
投与方法、 投与量 及び投与期間	以下の用法及び用量で TAK-861 又はプラセボを経口投与した。 · TAK-861 1 mg BID · TAK-861 2 mg BID · プラセボ MWT を実施する日を除き、投与期間中のすべての日に、午前 10 時までに 1 回目の投与を行い、3 時間以上の間隔を空けて午後 1 時までに 2 回目の投与を行うよう被験者に指示した。MWT を実施する日（Day 1、Day 56 及び Day 84）の 1 回目及び 2 回目の投与は、それぞれ可能な限り午前 8 時及び午前 11 時に近い時間に行うよう被験者に指示した。盲検性を維持するため、投与群にかかわらず、すべての被験者に同じ数の錠剤とボトルを用意した。治験薬は 12 週間投与した。
評価項目 及び評価基準	主要評価項目： · 4 回の MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量 副次評価項目： · ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量 · Week 12 における WCR · PVT による平均反応遅延回数の Week 12 におけるベースラインからの変化量 · Week 12 における PGI-C スコア · NSS-CT 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量 · 下記 FINI ドメインのスコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量：疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動及び日常責任 · SF-36 精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量 · 試験中（後観察期を含む）の TEAE の 1 件以上の発現

項　　目	内　　容
統計手法	解析対象集団： 以下の解析対象集団を定義した。 · 最大の解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 · PK 解析対象集団：TAK-861 の投与を 1 回以上受け、評価可能な TAK-861 の血漿中濃度データが 1 点以上得られたすべての被験者 · 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 有効性の解析： MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は、MMRM を用いて解析した。このモデルでは、評価時点（Week 8 及び Week 12）、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの平均睡眠潜時及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を固定効果とした。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。さらに、IRT で収集した NT1 治療薬の使用歴を用いて、同様の MMRM 及び欠測データの補完法により無作為化の際の層別因子に対する感度分析を実施した。天井効果を考慮するため、tobit（censored regression）混合効果モデルを用いた感度分析を実施した。また、中間事象の発現後に収集されたデータを欠測として扱い、MAR（missing at random）の仮定の下で補完する補足的解析、及び欠測データについては特に補完しない補足的解析を行った。いずれの解析も、モデルから各評価時点における平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の投与群別の推定値、SE 及び 95% CI 並びにすべての TAK-861 群とプラセボ群との群間差、SE、95% CI 及び両側 p 値を出力した。 ESS 合計スコアのベースラインからの変化量についても、上記と同様に、評価時点（Week 4、Week 8 及び Week 12）、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの ESS 合計スコア及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を固定効果とした MMRM を用いて評価した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、IRT で収集した NT1 治療薬の使用歴を用いた無作為化の際の層別因子に対する感度分析及び上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 カタプレキシー発作の発現率は、負の二項分布及び対数リンク関数を用いた GEE により解析した。このモデルでは、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの WCR 及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を説明変数とした。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。このモデルから WCR の投与群別の推定値及び 95% CI 並びにすべての TAK-861 群のプラセボ群に対するカタプレキシーの IRR（TAK-861 群／プラセボ群）の推定値、95% CI 及び両側 p 値を出力した。また、IRT で収集した NT1 治療薬の使用歴を用いた無作為化の際の層別因子に対する感度分析及び上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 日中に行った 2 回の PVT セッションの平均反応遅延回数は、平方根変換後に制約つき経時データ解析モデルを用いて解析した。このモデルは、無作為化によって投与群間で共通のベースラインの平均値を仮定し、ベースライン後の評価時点、投与群とベースライン後の評価時点の交互作用及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を固定効果とした。このモデルから平方根変換前の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量の投与群別の推定値、SE 及び 95% CI 並びにすべての TAK-861 群とプラセボ群との群間差、SE、95% CI 及び両側 p 値を出力した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 PGI-C のレスポンダーは、二項分布及びロジットリンク関数を用いた GEE により解析した。このモデルでは、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの PGI-S（連続変数として）及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を説明変数とした。このモデルから、各評価時点における全般的 NT1 症状が「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者の割合の投与群別の推定値及び 95% CI 並びにすべての TAK-861 群のプラセボ群に対するオッズ比、95% CI 及び両側 p 値を出力した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	FINI ドメインのスコアのベースラインからの変化量並びに SF-36 精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアのベースラインからの変化量は、MWT の解析と同様の MMRM を用いて解析した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 主要評価項目及び副次評価項目の主要な解析については、名目上の p 値（多重性の調整なし）及び調整後の p 値を示す。主要評価項目及び副次評価項目の感度分析及び補足的解析並びに探索的評価項目の解析等のその他の解析については、名目上の p 値を示す。 安全性の解析： TEAE は投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの実測値並びにベースラインからの変化量を投与群別に要約した。
試験実施国及び医療機関数	日本、欧州、北米 41 施設
試験実施期間	2024 年 7 月 2 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2025 年 6 月 3 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.10.2 試験成績

（1）被験者の内訳

日本、欧州及び北米の 41 施設で計 234 例をスクリーニングし、168 例を組み入れた。組み入れられた 168 例全例が無作為化され、167 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。1 例は無作為化されたが治験薬の投与を受けなかった。この被験者は投与前の PK 評価用検体の採取を完了せず、その後追跡不能となった。

無作為化され治験薬を 1 回以上投与された 167 例のうち、10 例が試験を完了しなかった。これら 10 例の試験中止の理由は、有害事象（4 例）、治験実施計画書からの逸脱（3 例）及び被験者による中止（3 例）であった。本試験を完了した 157 例中 150 例（95.5%）が LTE 試験に移行した。

（2）被験者背景

人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性を、それぞれ表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に示した。

無作為化された 168 例のうち約 3 分の 1（35.1%）が白人、約 3 分の 1（35.1%）が人種不明（実施国の規制のため未収集）であり、14.9%が日本人であった。登録された女性被験者の割合は男性被験者と比較してわずかに大きく、女性の割合は TAK-861 群全体で 58.3%及びプラセボ群で 58.5%であった。被験者の年齢の中央値は 28 歳（範囲：16～65 歳）であった。3 施設（米国 2 施設、日本 1 施設）において 16 歳及び 17 歳の 3 例（1.8%）が登録され、1 例はプラセボ群、1 例は TAK-861 1 mg BID 群、1 例は 2 mg BID 群に割り付けられた。

ベースライン特性は、NT1 診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の中央値も含めて投与群間で概ね同様であった。睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR のベースラインにおける中央値にも投与群間で偏りはなかった。すべての被験者が、PSG/MSLT の結果及び HLA が陽性であることに基づき NT1 の診断が確定している（95.8%）、又は CSF 中オレキシン濃度が 110 pg/mL 以下であったことが記録されている（44.6%）のいずれかに合致し、

本試験の選択基準を満たしていた。既往歴、合併症及びNT1治療薬を含む前治療薬の使用についても、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.10-2　人口統計学的特性（最大の解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=41)	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=66)	OVE Overall (N=127)	Total (N=168)
Age (years)					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	30.9 (12.71)	33.5 (11.82)	29.7 (9.64)	31.5 (10.87)	31.4 (11.31)
Median	27.0	32.0	26.0	28.0	28.0
Min, Max	16, 61	16, 65	17, 52	16, 65	16, 65
Age category [n (%)]					
<18	1 (2.4)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (1.6)	3 (1.8)
≥18	40 (97.6)	60 (98.4)	65 (98.5)	125 (98.4)	165 (98.2)
<65	41 (100)	60 (98.4)	66 (100)	126 (99.2)	167 (99.4)
≥65	0	1 (1.6)	0	1 (<1)	1 (<1)
Sex [n (%)]					
Male	17 (41.5)	33 (54.1)	20 (30.3)	53 (41.7)	70 (41.7)
Female	24 (58.5)	28 (45.9)	46 (69.7)	74 (58.3)	98 (58.3)
Ethnicity [n (%)]					
Hispanic or Latino	3 (7.3)	6 (9.8)	5 (7.6)	11 (8.7)	14 (8.3)
Not Hispanic or Latino	22 (53.7)	23 (37.7)	30 (45.5)	53 (41.7)	75 (44.6)
Not reported	5 (12.2)	4 (6.6)	8 (12.1)	12 (9.4)	17 (10.1)
Unknown	11 (26.8)	28 (45.9)	23 (34.8)	51 (40.2)	62 (36.9)
Race [n (%)]					
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
Asian	6 (14.6)	10 (16.4)	10 (15.2)	20 (15.7)	26 (15.5)
Japanese	6 (14.6)	9 (14.8)	10 (15.2)	19 (15.0)	25 (14.9)
Not reported	0	1 (1.6)	0	1 (<1)	1 (<1)
Black or African American	4 (9.8)	3 (4.9)	0	3 (2.4)	7 (4.2)
White	15 (36.6)	17 (27.9)	27 (40.9)	44 (34.6)	59 (35.1)
European	10 (24.4)	9 (14.8)	15 (22.7)	24 (18.9)	34 (20.2)
Middle Eastern	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
North African	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
Not reported	4 (9.8)	8 (13.1)	11 (16.7)	19 (15.0)	23 (13.7)
Multiracial	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
Not reported	5 (12.2)	3 (4.9)	7 (10.6)	10 (7.9)	15 (8.9)
Unknown	10 (24.4)	28 (45.9)	21 (31.8)	49 (38.6)	59 (35.1)

表 2.7.6.10-2　人口統計学的特性（最大の解析対象集団）（続き）

Characteristic	Placebo (N=41)	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=66)	OVE Overall (N=127)	Total (N=168)
Height (cm)					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	168.8 (9.01)	172.2 (8.78)	168.7 (8.95)	170.4 (9.01)	170.0 (9.01)
Median	167.0	173.0	169.0	172.0	170.6
Min, Max	155, 188	150, 194	145, 190	145, 194	145, 194
Weight (kg)					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	77.5 (22.40)	82.1 (18.41)	76.1 (13.98)	79.0 (16.48)	78.6 (18.04)
Median	72.9	79.0	75.5	76.4	76.0
Min, Max	48, 138	47, 126	53, 108	47, 126	47, 138
BMI (kg/m^2)					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	26.4 (5.99)	27.2 (5.65)	26.2 (4.56)	26.7 (5.11)	26.6 (5.32)
Median	25.9	25.8	25.5	25.6	25.8
Min, Max	19, 40	18, 39	18, 36	18, 39	18, 40

Source: CSR Table 15.1.4.1.2 and Table 15.1.4.2.2.

The "Not reported" category for ethnicity, race, and race subcategories represents cases where the trial site recorded "Not reported" in the EDC.

表 2.7.6.10-3　ベースライン特性（最大の解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=41)	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=66)	OVE Overall (N=127)	Total (N=168)
Years since NT1 diagnosis					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	7.9 (5.99)	8.7 (7.37)	6.7 (5.99)	7.7 (6.74)	7.7 (6.55)
Median	6.3	7.0	5.3	5.8	5.9
Min, Max	0, 23	0, 32	0, 33	0, 33	0, 33
Age at NT1 diagnosis (years)					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	23.6 (12.28)	25.2 (11.71)	23.5 (9.98)	24.3 (10.84)	24.1 (11.17)
Median	19.4	23.7	20.3	21.6	21.1
Min, Max	5, 55	8, 56	8, 49	8, 56	5, 56
Years since symptom onset					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	14.3 (8.83)	15.1 (9.38)	12.7 (6.26)	13.8 (7.97)	14.0 (8.17)
Median	12.8	12.9	12.0	12.3	12.5
Min, Max	2, 45	1, 39	1, 34	1, 39	1, 45
Age at symptom onset (years)					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	17.7 (9.74)	18.6 (10.56)	17.3 (8.34)	17.9 (9.45)	17.9 (9.49)
Median	15.0	16.0	15.0	15.0	15.0
Min, Max	4, 47	6, 53	6, 44	6, 53	4, 53
Mean sleep latency from the MWT (min)					
n	41	59	66	125	166
Mean (SD)	5.1 (6.78)	5.5 (7.69)	4.4 (5.52)	4.9 (6.63)	5.0 (6.65)
Median	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
Min, Max	0, 28	0, 36	0, 26	0, 36	0, 36
ESS total score					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	18.2 (3.61)	18.2 (2.63)	19.0 (3.22)	18.6 (2.97)	18.5 (3.13)
Median	19.0	18.0	20.0	19.0	19.0
Min, Max	10, 24	13, 24	10, 24	10, 24	10, 24

表 2.7.6.10-3　ベースライン特性（最大の解析対象集団）（続き）

Characteristic	Placebo (N=41)	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=66)	OVE Overall (N=127)	Total (N=168)
WCR [a]					
n	41	61	66	127	168
Mean (SD)	48.9 (56.61)	38.3 (45.88)	41.6 (39.18)	40.0 (42.39)	42.2 (46.24)
Median	28.5	21.0	26.3	26.0	26.0
Min, Max	6, 271	4, 277	1, 197	1, 277	1, 277
Prior use of NT1 medications requiring washout (EDC-derived) [n (%)] [b]					
Yes	33 (80.5)	50 (82.0)	51 (77.3)	101 (79.5)	134 (79.8)
No	8 (19.5)	11 (18.0)	15 (22.7)	26 (20.5)	34 (20.2)
Prior use of NT1 medications requiring washout (IRT-derived) [n (%)]					
Yes	35 (85.4)	51 (83.6)	54 (81.8)	105 (82.7)	140 (83.3)
No	6 (14.6)	10 (16.4)	12 (18.2)	22 (17.3)	28 (16.7)
HLA status [n (%)]					
Negative	0	0	0	0	0
Positive	37 (90.2)	60 (98.4)	64 (97.0)	124 (97.6)	161 (95.8)
Not reported [c]	4 (9.8)	1 (1.6)	2 (3.0)	3 (2.4)	7 (4.2)
Use of PAP ventilation for sleep apnea [n (%)]					
Yes	1 (2.4)	6 (9.8)	3 (4.5)	9 (7.1)	10 (6.0)
No	40 (97.6)	55 (90.2)	63 (95.5)	118 (92.9)	158 (94.0)
Compliant with PAP use [n (%)] [d]					
Yes	1 (100)	5 (83.3)	3 (100)	8 (88.9)	9 (90.0)
No	0	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (10.0)
Use of oral appliance therapy for sleep apnea [n (%)]					
Yes	0	0	0	0	0
No	41 (100)	61 (100)	66 (100)	127 (100)	168 (100)
CSF orexin level (pg/mL) [e]					
Participants with CSF reported in numeric value	11	21	20	41	52
Mean (SD)	16.6 (14.05)	18.8 (20.68)	27.8 (28.42)	23.2 (24.86)	21.8 (23.04)
Median	18.0	13.6	16.6	13.6	15.0
Min, Max	0, 44	0, 86	0, 88	0, 88	0, 88

表 2.7.6.10-3　ベースライン特性（最大の解析対象集団）（続き）

Characteristic	Placebo (N=41)	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=66)	OVE Overall (N=127)	Total (N=168)
Participants with CSF reported in categorical value	5	7	11	18	23
Below detection	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
<0.5	0	1 (1.6)	0	1 (<1)	1 (<1)
<10	0	1 (1.6)	4 (6.1)	5 (3.9)	5 (3.0)
<20	2 (4.9)	0	0	0	2 (1.2)
<30	0	1 (1.6)	0	1 (<1)	1 (<1)
<40	3 (7.3)	2 (3.3)	3 (4.5)	5 (3.9)	8 (4.8)
<50	0	2 (3.3)	2 (3.0)	4 (3.1)	4 (2.4)
<100	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
Alcohol use [n (%)]					
Never	14 (34.1)	19 (31.1)	27 (40.9)	46 (36.2)	60 (35.7)
Former	1 (2.4)	8 (13.1)	5 (7.6)	13 (10.2)	14 (8.3)
Current	26 (63.4)	34 (55.7)	34 (51.5)	68 (53.5)	94 (56.0)
Caffeine use [n (%)]					
Never	12 (29.3)	9 (14.8)	15 (22.7)	24 (18.9)	36 (21.4)
Former	0	6 (9.8)	2 (3.0)	8 (6.3)	8 (4.8)
Current	29 (70.7)	46 (75.4)	49 (74.2)	95 (74.8)	124 (73.8)
Tobacco use [n (%)]					
Never	28 (68.3)	37 (60.7)	47 (71.2)	84 (66.1)	112 (66.7)
Former	4 (9.8)	8 (13.1)	6 (9.1)	14 (11.0)	18 (10.7)
Current	9 (22.0)	16 (26.2)	13 (19.7)	29 (22.8)	38 (22.6)

Source: CSR Table 15.1.4.2.2.

a Participants were required to complete self-reported cataplexy questions in the eDiary for at least 11 of 14 days during Days -16 to -3; baseline WCR was calculated as the weekly average of partial or complete episodes of cataplexy over the 14 days directly preceding Day 1.

b Prior NT1 medications requiring washout derived on the basis of EDC data are those that stopped on or after 90 days prior to first dose, but prior to first dose.

c All participants with HLA status not reported met inclusion criteria for CSF orexin ≤110 pg/mL.

d Percentage compliant with PAP use is based on the number of participants using PAP ventilation.

e CSF orexin level was collected as either numeric or categorical. The numeric values are summarized followed by the frequency of categorical values. The percentages of the categorical values are based on the participants who reported categorical values in that arm.

（3）有効性の結果

本試験の結果から、NT1 患者において、プラセボ群との比較により TAK-861 の 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与の大きな臨床的ベネフィットが示された。

1）主要評価項目

① MWT

プラセボ群のデータを用いた多重代入法による MMRM に基づく MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-4 に、各評価時点の平均値を図 2.7.6.10-1 に示した。

TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも $p<0.001$）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。Week 12 における平均睡眠潜時（SD）は、TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 19.30（11.362）、21.76（9.773）及び 4.52（7.564）分であった（解析対象例数はそれぞれ 56、62 及び 36 例）。

TAK-861 群の MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ 13.83（10.23、17.44）及び 17.20（13.66、20.73）分であった。

TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の平均睡眠潜時は、初回評価時点である Week 8 に改善が認められ、Week 12 まで維持されていた。

平均睡眠潜時が正常範囲内（20 分以上）であった被験者の割合は、ベースラインではいずれの投与群も 7%未満であったが、Week 12 では TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 48.2%、56.5%及び 5.6%であった。

性別、人種、地域及び NT1 治療薬の使用歴で層別化した部分集団解析の結果、すべての部分集団について TAK-861 群で MWT の改善が認められた。部分集団の被験者数は少なかったものの、大部分の部分集団について TAK-861 群の MWT の改善は名目上有意であった（名目有意水準 5%、多重性の調整なし）。階層ベイズモデルを用いた感度分析では、TAK-861 群の地域別の MWT による睡眠潜時の推定値は、いずれも全体集団における治療効果と一貫しており同程度であることが示された。

表 2.7.6.10-4　MMRM に基づく MWT の平均睡眠潜時（分）のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Visit Treatment Group	n	LS Mean (SE)	95% CI	LS Mean Difference from Placebo Estimate (SE)	95% CI	p-value	Adjusted p-value
Week 8							
Placebo	41	-1.40 (1.470)	(-4.28, 1.48)				
OVE 1 mg BID	61	13.90 (1.254)	(11.44, 16.36)	15.30 (1.786)	(11.80, 18.80)	<0.001	
OVE 2 mg BID	66	18.88 (1.193)	(16.54, 21.22)	20.28 (1.763)	(16.82, 23.73)	<0.001	
Week 12							
Placebo	41	-1.32 (1.502)	(-4.27, 1.62)				
OVE 1 mg BID	61	12.51 (1.284)	(9.99, 15.02)	13.83 (1.840)	(10.23, 17.44)	<0.001	<0.001
OVE 2 mg BID	66	15.87 (1.205)	(13.51, 18.24)	17.20 (1.804)	(13.66, 20.73)	<0.001	<0.001

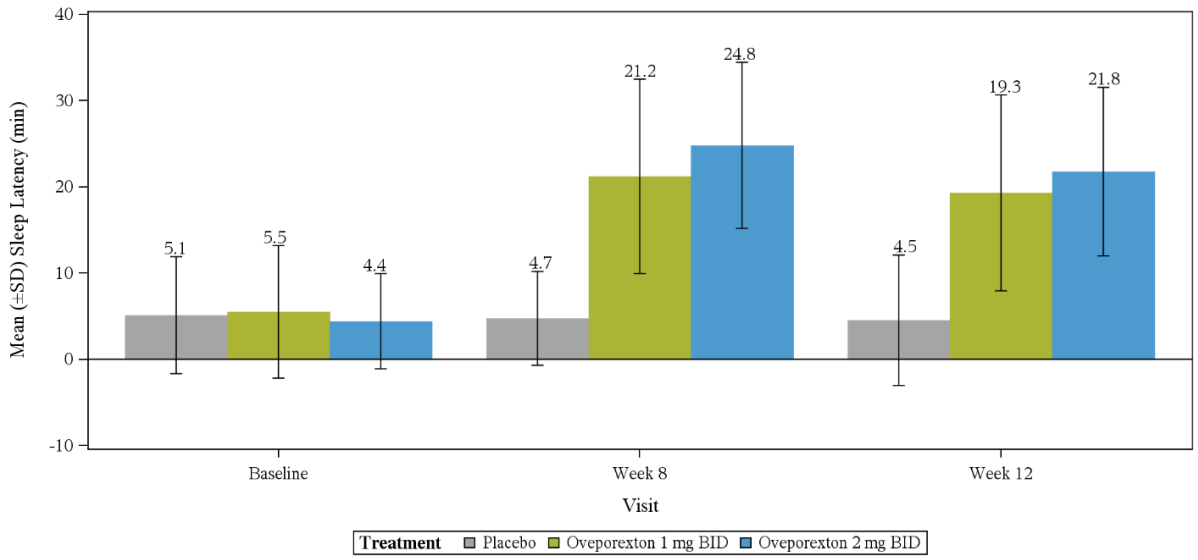
Source: CSR Table 15.2.1.3.1.

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

The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.

Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.



Source: CSR Figure 15.2.1.10.

図 2.7.6.10-1　MWT による平均睡眠潜時（最大の解析対象集団）

2）副次評価項目

① ESS

プラセボ群のデータを用いた多重代入法による MMRM に基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-5 に、各評価時点の平均値を図 2.7.6.10-2 に示した。

TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。Week 12 における ESS 合計スコアの平均値（SD）は、TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 8.3（4.64）、7.0（4.41）及び 16.5（5.34）であった（解析対象例数はそれぞれ 57、64 及び 36 例）。

TAK-861 群の ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ -8.00（-9.87、-6.13）及び-9.75（-11.59、-7.90）であった。

TAK-861 群の ESS 合計スコアは、初回評価時点である Week 4 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ Week 12 まで維持されていた。

ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）であった被験者の割合は、ベースラインではいずれの投与群も 5%未満であったが、Week 12 では TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 66.7%、82.8%及び 16.7%であった。

性別、人種、地域及び NT1 治療薬の使用歴で層別化した部分集団解析の結果、すべての部分集団について TAK-861 群で ESS 合計スコアの改善が認められた。部分集団の被験者数は少なかったものの、大部分の部分集団について TAK-861 群の ESS 合計スコアの改善は名目上有意であった（名目有意水準 5%、多重性の調整なし）。階層ベイズモデルを用いた感度分析では、TAK-861 群の地域別の ESS 合計スコアの推定値は、いずれも全体集団における治療効果と一貫しており同程度であることが示された。

表 2.7.6.10-5　MMRM に基づく ESS 合計スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

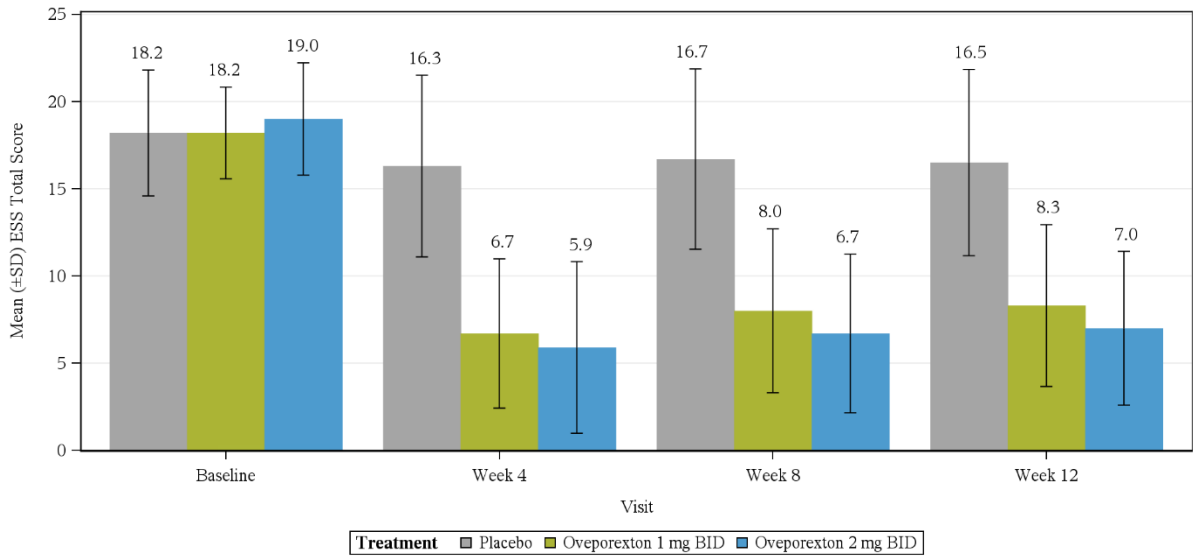
Visit / Treatment Group	n	LS Mean (SE)	95% CI	LS Mean Difference from Placebo: Estimate (SE)	95% CI	p-value	Adjusted p-value
Week 4							
Placebo	41	-1.78 (0.828)	(-3.41, -0.16)				
OVE 1 mg BID	61	-11.11 (0.711)	(-12.50, -9.72)	-9.33 (0.999)	(-11.28, -7.37)	<0.001	
OVE 2 mg BID	66	-12.58 (0.643)	(-13.84, -11.32)	-10.79 (0.985)	(-12.73, -8.86)	<0.001	
Week 8							
Placebo	41	-1.34 (0.794)	(-2.90, 0.21)				
OVE 1 mg BID	61	-9.75 (0.681)	(-11.09, -8.42)	-8.41 (0.953)	(-10.28, -6.54)	<0.001	
OVE 2 mg BID	66	-11.77 (0.618)	(-12.98, -10.56)	-10.42 (0.940)	(-12.27, -8.58)	<0.001	
Week 12							
Placebo	41	-1.42 (0.794)	(-2.97, 0.14)				
OVE 1 mg BID	61	-9.42 (0.679)	(-10.75, -8.08)	-8.00 (0.954)	(-9.87, -6.13)	<0.001	<0.001
OVE 2 mg BID	66	-11.17 (0.618)	(-12.38, -9.95)	-9.75 (0.941)	(-11.59, -7.90)	<0.001	<0.001

Source: CSR Table 15.2.2.3.1.

The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.

Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.

Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.



Source: CSR Figure 15.2.2.9.

図 2.7.6.10-2　ESS 合計スコア（最大の解析対象集団）

② WCR

プラセボ群のデータを用いた多重代入法による GEE（負の二項分布）に基づく Week 12 における WCR を表 2.7.6.10-6 に、WCR の中央値の推移を図 2.7.6.10-3 に示した。

カタプレキシーe-diary の遵守率は高く、2 週間あたり 10 日以上記録した被験者の割合は、TAK-861 群全体及びプラセボ群でそれぞれ 94.3%～99.2%及び 86.5%～100%であった。

TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Week 12 における WCR のプラセボ群に対する IRR はそれぞれ 0.34 及び 0.38 であり、TAK-861 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与により、Week 12 における WCR にプラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

TAK-861 群の WCR は、初回評価時点である Week 2 に改善が認められ Week 12 まで維持されていた。

WCR の Week 12 におけるベースラインからの低下率の中央値は、TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 82.6%、79.0%及び 27.7%であった（解析対象例数はそれぞれ 57、65 及び 37 例）。

性別、人種、地域及び NT1 治療薬の使用歴で層別化した部分集団解析の結果、すべての部分集団について TAK-861 群で WCR の改善が認められた。部分集団の被験者数は少なかったものの、大部分の部分集団について TAK-861 群のプラセボ群に対する IRR は名目上有意であった（名目有意水準 5%、多重性の調整なし）。階層ベイズモデルを用いた感度分析では、TAK-861 群の地域別の WCR の推定値は、いずれも全体集団における治療効果と一貫しており同程度であることが示された。

表 2.7.6.10-6　GEE（負の二項分布）に基づく WCR（最大の解析対象集団）

Visit		Incidence Rate		IRR (OVE vs Placebo)			
Treatment Group	n	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	p-value	Adjusted p-value
Week 12							
Placebo	41	34.04	(22.70, 51.06)				
OVE 1 mg BID	61	11.50	(7.33, 18.03)	0.34	(0.20, 0.57)	<0.001	<0.001
OVE 2 mg BID	66	12.80	(9.24, 17.71)	0.38	(0.23, 0.61)	<0.001	<0.001

Source: CSR Table 15.2.3.3.1.

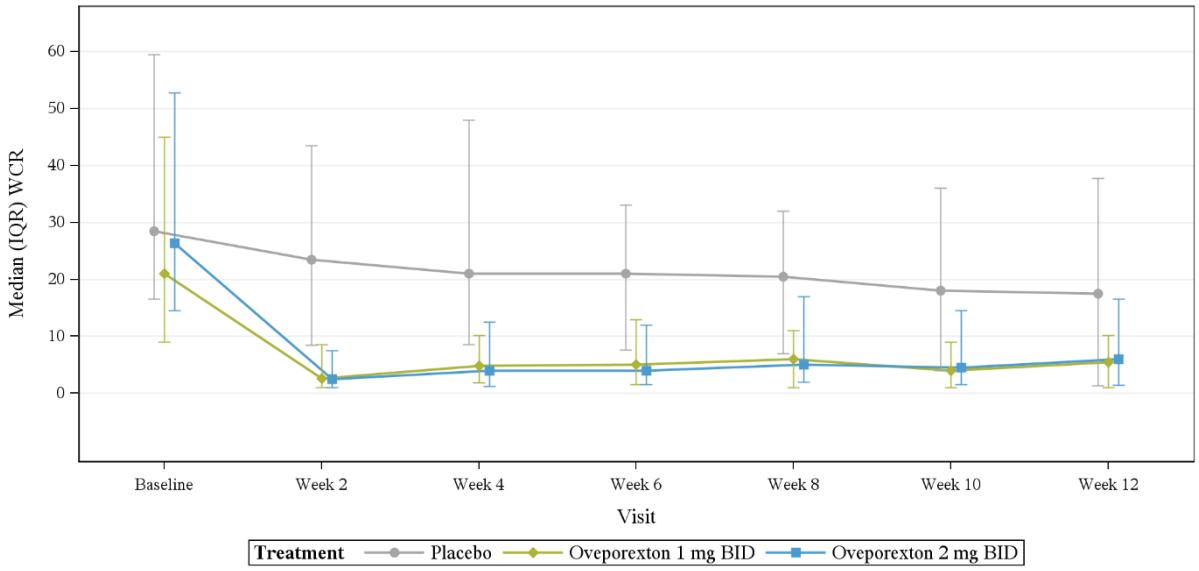
If a diary for a given day reports ≥0 cataplexy episodes, the day was counted as nonmissing diary day.

The analysis used a GEE model featuring a negative binomial distribution and a log link function. The model included visit, treatment, treatment-by-visit interaction, baseline WCR, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout) as explanatory variables.

An IRR <1 indicates a lower WCR with oveporexton compared with placebo.

Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.

Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.



Source: CSR Figure 15.2.3.11.

図 2.7.6.10-3　WCR の中央値の推移（最大の解析対象集団）

③ PVT

プラセボ群のデータを用いた多重代入法及び平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく PVT による平均反応遅延回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-7 に示した。

日中に 2 回実施した PVT による平均反応遅延回数の Week 12 におけるベースラインからの減少量に基づき、TAK-861 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与により、Week 12 における注意力にプラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の日中に 2 回実施した PVT による平均反応遅延回数の Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、それぞれ-9.68（-13.61、-5.75）及び-10.51（-14.41、-6.62）回であった。

Week 12 における PVT による反応遅延回数が正常範囲内（6 回以内）であった被験者の割合は、TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 63.2%、68.8%及び 19.4%であった。

表 2.7.6.10-7　平方根変換を用いた制約つき経時データ解析モデルに基づく PVT による平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Visit				Difference from Placebo			
Treatment Group	n	Estimate (SE)	95% CI	Estimate (SE)	95% CI	p-value	Adjusted p-value
Week 8							
Placebo	41	0.72 (1.604)	(-2.43, 3.86)				
OVE 1 mg BID	61	-7.96 (1.081)	(-10.08, -5.84)	-8.68 (1.716)	(-12.04, -5.31)	<0.001	
OVE 2 mg BID	66	-9.33 (1.053)	(-11.40, -7.27)	-10.05 (1.690)	(-13.37, -6.74)	<0.001	
Week 12							
Placebo	41	2.09 (1.862)	(-1.57, 5.74)				
OVE 1 mg BID	61	-7.60 (1.159)	(-9.87, -5.32)	-9.68 (2.005)	(-13.61, -5.75)	<0.001	<0.001
OVE 2 mg BID	66	-8.43 (1.114)	(-10.61, -6.25)	-10.51 (1.986)	(-14.41, -6.62)	<0.001	<0.001

Source: CSR Table 15.2.13.3.
The analysis used a constrained longitudinal data analysis model assuming a common mean across treatment groups at baseline due to randomization, with fixed effects for visit, the interaction of treatment by visit, and EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout).
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
The average number of lapses is square-root transformed for modeling, and the results are presented on the original scale.
Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

④ PGI-C

GEE を用いた PGI-C の評価〔全般的 NT1 症状が「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者（レスポンダー）の割合により評価〕に基づき、TAK-861 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与により、Week 12 における全般的 NT1 症状にそれぞれ 8.44 及び 62.17 のオッズ比でプラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。PGI-C の Week 12 におけるレスポンダーの割合は、TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群でそれぞれ 73.7%、96.9%及び 22.2%であり、プラセボ群と比較して TAK-861 群で高かった。

⑤ NSS-CT

Week 12 における NSS-CT 合計スコアに基づき、TAK-861 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与により、Week 12 における全般的な NT1 症状にプラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも p<0.001）、かつ臨床的に重要な改善が認められた。NSS-CT 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ-14.37（-17.81、-10.93）及び-16.88（-20.24、-13.52）であった。

また、ドメイン別のスコアに基づき、NT1 の 5 大症状の各要素（EDS、カタプレキシー、幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害）もプラセボ群と比較して TAK-861 群で大きく改善されることが示された。

⑥ FINI

TAK-861 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与により、Week 12 において NT1 の影響を受ける FINI の 6 つの機能ドメインすべて（疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動及び日常責任）のスコアに、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも $p<0.001$）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

TAK-861 群のスコアは、投与期間中の初回評価時点である Week 8 に改善がみられ Week 12 まで維持されていた。

Week 12 におけるスコアが基準集団の平均値+1 SD 以下（正常範囲を網羅する）であった被験者の割合は、TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群で、疲労は 75.4%、90.6%及び 22.2%、認知機能は 70.2%、75.0%及び 8.3%、社会的活動は 75.4%、85.9%及び 44.4%、日常活動は 40.4%、59.4%及び 2.8%、日常責任は 64.9%、67.2%及び 27.8%であり、ほとんどの機能ドメインに関してプラセボ群と比較して TAK-861 群で大きかった。

⑦ SF-36

TAK-861 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与により、Week 12 における SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアに、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも $p<0.001$）、かつ臨床的に重要な改善が認められた。

TAK-861 群のスコアは、投与期間中の初回評価時点である Week 8 に改善が認められ Week 12 まで維持されていた。

3）探索的評価項目

- TAK-861 の投与により記憶力（CPAL の過誤数により評価）及び実行機能（ONB の反応時間及び iDSST-s の正答数により評価）に関連する指標が大幅に改善されたことから、TAK-861 が注意力、記憶力及び実行機能を含む NT1 に伴う認知機能症状を改善することが裏付けられた。
- TAK-861 の投与により Week 12 における BC-CCI-E の結果にプラセボ群と比較して名目上有意な改善が認められた（多重性の調整なし）。FINI の認知機能ドメインの結果とも一致しており、TAK-861 が NT1 に伴う認知機能症状を改善することが裏付けられた。
- 探索的解析の結果、以下を含めて、NT1 の幅広い症状に対する TAK-861 の有効性が裏付けられた。
  - Week 12 の投与後 1 時間及び 7 時間に評価した KSS の改善、1 日の昼寝の合計時間の減少及び週あたりの昼寝をしなかった日数の増加によって、TAK-861 投与による EDS の改善がさらに裏付けられた。
  - TAK-861 の投与により、REM 睡眠潜時の平均値が健康被験者で報告されているものと同程度の 90 分超まで延長した。また、夜間睡眠の質が改善された（報告された週あたりの良好な睡眠又は優れた睡眠が得られた日数により評価）。
- TSQM の評価から、TAK-861 の全体的な治療満足度は高く、副作用に関する懸念はほとんどないことが示された。

（4）PK の結果

TAK-861 を 1 mg BID 及び 2 mg BID（1 回目及び 2 回目投与の間隔は 3 時間以上）の用法及び用量で反復経口投与したとき、Week 8 及び Week 12 の PK 評価に基づくと、TAK-861 は 1 回目投与後概ね 5.5 時間以内に最高血漿中濃度に達していると考えられた。TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の 1 回目投与後 5.5 時間における TAK-861 の血漿中濃度の平均値（SD）は、Week 8 においてそれぞれ 12.49（4.286）及び 24.14（9.587） ng/mL（CV%はそれぞれ 34.31%及び 39.71%）、Week 12 においてそれぞれ 12.71（3.654）及び 24.63（10.673） ng/mL（CV%はそれぞれ 28.75%及び 43.34%）であった。Week 8 及び Week 12 における TAK-861 の PK は、TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群のいずれにおいても同様であり、定常状態に達していると考えられた。また、本試験で得られた PK データは NT1 患者を対象として過去に実施した TAK-861 の臨床試験において得られた PK データからも概ね予測可能な結果であった。

（5）安全性の結果

1）曝露

計 126 例に TAK-861 を、41 例にプラセボを投与した。投与期間の中央値は、TAK-861 1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群のいずれにおいても 84.0 日であった。

2）有害事象

① 有害事象の概略

本試験でみられた TEAE の概略を表 2.7.6.10-8 に示した。

全体として、TEAE の発現割合はプラセボ群と比較して TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で高かった。TEAE は、1 mg BID 群、2 mg BID 群及びプラセボ群のそれぞれ 52 例（86.7%）、59 例（89.4%）及び 22 例（53.7%）で報告された。TEAE の大部分は軽度（287/395 件）又は中等度（101/395 件）であった。死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体で 2.4%と低く、TAK-861 群全体とプラセボ群で同程度であった。試験の中止に至った TEAE は、治験薬の投与中止に至った TEAE と同一の事象であった。重篤な有害事象が 2 件報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。プラセボ群では重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.10-8　TEAE の概略（安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=41) n (%)	m	OVE 1 mg BID (N=60) n (%)	m	OVE 2 mg BID (N=66) n (%)	m	OVE Overall (N=126) n (%)	m	Total (N=167) n (%)	m
Any TEAE	22 (53.7)	56	52 (86.7)	159	59 (89.4)	180	111 (88.1)	339	133 (79.6)	395
Mild	14 (34.1)	42	26 (43.3)	114	34 (51.5)	131	60 (47.6)	245	74 (44.3)	287
Moderate	7 (17.1)	12	24 (40.0)	43	23 (34.8)	46	47 (37.3)	89	54 (32.3)	101
Severe	1 (2.4)	2	2 (3.3)	2	2 (3.0)	3	4 (3.2)	5	5 (3.0)	7
Serious TEAE	0	0	1 (1.7)	1	1 (1.5)	1	2 (1.6)	2	2 (1.2)	2
TEAEs related to trial intervention	9 (22.0)	13	46 (76.7)	98	53 (80.3)	122	99 (78.6)	220	108 (64.7)	233
TEAEs leading to trial intervention discontinuation	1 (2.4)	2	3 (5.0)	3	0	0	3 (2.4)	3	4 (2.4)	5
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CSR Table 15.3.1.1.

n=number of participants experiencing the event; m=number of events.

Percentages are based on all participants in the safety set within each column.

Participants were counted once at the maximum severity

A TEAE is defined as an AE whose date of onset occurred on or after the first dose of trial intervention.

② すべての有害事象

本試験でみられたすべての TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE を表 2.7.6.10-9 及び表 2.7.6.10-10 に示した。

TAK-861 群全体で多くみられた TEAE（15%超、SOC）は、腎および尿路障害（62.7%）、精神障害（57.1%）、感染症および寄生虫症（29.4%）、神経系障害（16.7%）並びに胃腸障害（15.9%）であった。

TAK-861 群全体で多くみられた TEAE（5%超、PT）は、頻尿（54.0%）、不眠症（55.6%）、尿意切迫（16.7%）、上咽頭炎（12.7%）、頭痛（11.1%）及び流涎過多（7.1%）であった。頻尿、不眠症、尿意切迫及び流涎過多は、プラセボ群と比較して TAK-861 群全体で多く報告された。頻尿、不眠症及び尿意切迫は、本試験で AESI とされていた。流涎過多はすべて軽度で、治験薬と関連ありと判断された。流涎過多の大部分は 1 日目に発現し、試験終了時までに回復した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ群と比較して TAK-861 群全体で多く報告された。TAK-861 群全体で多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（5%超、PT）は、不眠症（54.8%）、頻尿（54.0%）、尿意切迫（16.7%）、流涎過多（7.1%）及び頭痛（5.6%）であった。

重度の TEAE が、TAK-861 群全体の 4 例（3.2%）及びプラセボ群の 1 例（2.4%）にみられ、3 例が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（TAK-861 1 mg BID 群で不眠症 1 例、TAK-861 2 mg BID 群で不眠症 1 例及び頻尿 1 例）。

表 2.7.6.10-9 すべての TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=41) n (%)	OVE 1 mg BID (N=60) n (%)	OVE 2 mg BID (N=66) n (%)	OVE Overall (N=126) n (%)	Total (N=167) n (%)
Any TEAE	22 (53.7)	52 (86.7)	59 (89.4)	111 (88.1)	133 (79.6)
腎および尿路障害	3 (7.3)	38 (63.3)	41 (62.1)	79 (62.7)	82 (49.1)
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	68 (54.0)	71 (42.5)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	21 (16.7)	22 (13.2)
尿失禁	0	2 (3.3)	0	2 (1.6)	2 (1.2)
膀胱不快感	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
排尿困難	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
緊張性膀胱	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
尿管結石症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
精神障害	0	34 (56.7)	38 (57.6)	72 (57.1)	72 (43.1)
不眠症	0	32 (53.3)	38 (57.6)	70 (55.6)	70 (41.9)
遺尿	0	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.2)
不安	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
睡眠異常	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
入眠時幻覚	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
初期不眠症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	12 (29.3)	17 (28.3)	20 (30.3)	37 (29.4)	49 (29.3)
上咽頭炎	6 (14.6)	6 (10.0)	10 (15.2)	16 (12.7)	22 (13.2)
インフルエンザ	1 (2.4)	3 (5.0)	3 (4.5)	6 (4.8)	7 (4.2)
上気道感染	2 (4.9)	2 (3.3)	2 (3.0)	4 (3.2)	6 (3.6)
副鼻腔炎	0	3 (5.0)	2 (3.0)	5 (4.0)	5 (3.0)
COVID-19	1 (2.4)	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	3 (1.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.4)	0	2 (3.0)	2 (1.6)	3 (1.8)
耳感染	1 (2.4)	0	1 (1.5)	1 (<1)	2 (1.2)
尿路感染	0	2 (3.3)	0	2 (1.6)	2 (1.2)
細菌性膣症	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
気管支炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
赤痢	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
麦粒腫	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
口腔ヘルペス	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
外耳炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
歯髄炎	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
扁桃炎	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	7 (17.1)	5 (8.3)	16 (24.2)	21 (16.7)	28 (16.8)
頭痛	5 (12.2)	4 (6.7)	10 (15.2)	14 (11.1)	19 (11.4)
片頭痛	3 (7.3)	0	1 (1.5)	1 (<1)	4 (2.4)
カタプレキシー	1 (2.4)	0	2 (3.0)	2 (1.6)	3 (1.8)
過眠症	2 (4.9)	0	0	0	2 (1.2)
頚原性頭痛	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
注意力障害	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
錯感覚	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
失神寸前の状態	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
神経根障害	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
緊張性頭痛	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	1 (2.4)	10 (16.7)	10 (15.2)	20 (15.9)	21 (12.6)
流涎過多	0	5 (8.3)	4 (6.1)	9 (7.1)	9 (5.4)
悪心	1 (2.4)	1 (1.7)	3 (4.5)	4 (3.2)	5 (3.0)
上腹部痛	0	2 (3.3)	1 (1.5)	3 (2.4)	3 (1.8)
便秘	0	0	2 (3.0)	2 (1.6)	2 (1.2)
嘔吐	0	0	2 (3.0)	2 (1.6)	2 (1.2)
下腹部痛	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
下痢	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.10-9 すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=41) n (%)	OVE 1 mg BID (N=60) n (%)	OVE 2 mg BID (N=66) n (%)	OVE Overall (N=126) n (%)	Total (N=167) n (%)
口内乾燥	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
食中毒	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
血便排泄	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	5 (12.2)	9 (15.0)	5 (7.6)	14 (11.1)	19 (11.4)
体重増加	3 (7.3)	2 (3.3)	4 (6.1)	6 (4.8)	9 (5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.9)	3 (5.0)	0	3 (2.4)	5 (3.0)
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)	3 (1.8)
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)	2 (1.2)
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)	2 (1.2)
血中重炭酸塩減少	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
血圧上昇	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
肝機能検査値上昇	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.9)	3 (5.0)	4 (6.1)	7 (5.6)	9 (5.4)
口腔咽頭痛	0	2 (3.3)	1 (1.5)	3 (2.4)	3 (1.8)
喘息	1 (2.4)	0	1 (1.5)	1 (<1)	2 (1.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (3.0)	2 (1.6)	2 (1.2)
鼻出血	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
鼻茸	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
鼻漏	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)	4 (6.7)	3 (4.5)	7 (5.6)	8 (4.8)
挫傷	1 (2.4)	1 (1.7)	0	1 (<1)	2 (1.2)
脳振盪	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
関節脱臼	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
関節損傷	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
肉離れ	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
処置後循環器合併症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
創傷	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	4 (6.7)	3 (4.5)	7 (5.6)	8 (4.8)
食欲亢進	1 (2.4)	3 (5.0)	1 (1.5)	4 (3.2)	5 (3.0)
食欲減退	0	1 (1.7)	2 (3.0)	3 (2.4)	3 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.9)	6 (10.0)	0	6 (4.8)	8 (4.8)
背部痛	1 (2.4)	2 (3.3)	0	2 (1.6)	3 (1.8)
関節痛	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋痙縮	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋攣縮	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格硬直	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
横紋筋融解症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.7)	6 (9.1)	7 (5.6)	7 (4.2)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
湿疹	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
紅斑	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
多汗症	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
寝汗	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
掌蹠膿疱症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
乾癬	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
斑状皮疹	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (3.3)	3 (4.5)	5 (4.0)	5 (3.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (3.0)	2 (1.6)	2 (1.2)
胸痛	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
疲労	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
発熱	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.10-9 すべての TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=41) n (%)	OVE 1 mg BID (N=60) n (%)	OVE 2 mg BID (N=66) n (%)	OVE Overall (N=126) n (%)	Total (N=167) n (%)
眼障害	2 (4.9)	0	2 (3.0)	2 (1.6)	4 (2.4)
眼精疲労	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
眼瞼炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
ドライアイ	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
霧視	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
耳および迷路障害	0	1 (1.7)	2 (3.0)	3 (2.4)	3 (1.8)
耳鳴	0	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.2)
耳不快感	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
生殖系および乳房障害	3 (7.3)	0	0	0	3 (1.8)
月経中間期出血	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
卵巣嚢胞破裂	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
腟出血	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
血管障害	1 (2.4)	0	2 (3.0)	2 (1.6)	3 (1.8)
ほてり	0	0	2 (3.0)	2 (1.6)	2 (1.2)
低血圧	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
代謝機能障害関連脂肪肝炎	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
免疫系障害	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
食物アレルギー	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)

Source: CSR Table 15.3.1.2
MedDRA Ver.28.0

表 2.7.6.10-10 治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=41) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=60) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=66) n (%)	Oveporexton Overall (N=126) n (%)	Total (N=167) n (%)
Any Drug-Related TEAE	9 (22.0)	46 (76.7)	53 (80.3)	99 (78.6)	108 (64.7)
腎および尿路障害	3 (7.3)	38 (63.3)	40 (60.6)	78 (61.9)	81 (48.5)
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	68 (54.0)	71 (42.5)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	21 (16.7)	22 (13.2)
尿失禁	0	2 (3.3)	0	2 (1.6)	2 (1.2)
膀胱不快感	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
排尿困難	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
精神障害	0	34 (56.7)	37 (56.1)	71 (56.3)	71 (42.5)
不眠症	0	32 (53.3)	37 (56.1)	69 (54.8)	69 (41.3)
遺尿	0	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.2)
不安	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
睡眠異常	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
入眠時幻覚	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
初期不眠症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	0	7 (11.7)	7 (10.6)	14 (11.1)	14 (8.4)
流涎過多	0	5 (8.3)	4 (6.1)	9 (7.1)	9 (5.4)
悪心	0	1 (1.7)	3 (4.5)	4 (3.2)	4 (2.4)
上腹部痛	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
便秘	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
下痢	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
口内乾燥	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
嘔吐	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	3 (7.3)	4 (6.7)	7 (10.6)	11 (8.7)	14 (8.4)
頭痛	1 (2.4)	2 (3.3)	5 (7.6)	7 (5.6)	8 (4.8)

表 2.7.6.10-10　治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=41) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=60) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=66) n (%)	Oveporexton Overall (N=126) n (%)	Total (N=167) n (%)
カタプレキシー	1 (2.4)	0	2 (3.0)	2 (1.6)	3 (1.8)
過眠症	2 (4.9)	0	0	0	2 (1.2)
注意力障害	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
錯感覚	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	2 (4.9)	1 (1.7)	3 (4.5)	4 (3.2)	6 (3.6)
体重増加	2 (4.9)	0	3 (4.5)	3 (2.4)	5 (3.0)
血圧上昇	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	2 (3.3)	3 (4.5)	5 (4.0)	6 (3.6)
食欲減退	0	1 (1.7)	2 (3.0)	3 (2.4)	3 (1.8)
食欲亢進	1 (2.4)	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	3 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	0	0	4 (6.1)	4 (3.2)	4 (2.4)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
多汗症	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
寝汗	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
乾癬	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
斑状皮疹	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
眼障害	1 (2.4)	0	1 (1.5)	1 (<1)	2 (1.2)
眼精疲労	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
霧視	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
血管障害	1 (2.4)	0	1 (1.5)	1 (<1)	2 (1.2)
ほてり	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
低血圧	1 (2.4)	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
耳鳴	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
疲労	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
関節痛	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋攣縮	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)

Source: CSR Table 15.3.1.9.
MedDRA Ver.28.0

③ 死亡又はその他の重篤な有害事象

死亡例はみられなかった。

2 例に重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。TAK-861 1 mg BID 群の 1 例に尿管結石症が発現し、重度と判定され、治験薬の投与中断に至った。本事象は Day 79 に発現し、6 日後に回復した。TAK-861 2 mg BID 群の 1 例に詳細不明の胸痛が発現し、中等度と判定され、治験薬の投与中断に至った。本事象は Day 68 に発現し、1 日後に回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 4 例（2.4%）に認められた。プラセボ群では 1 例が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により、TAK-861 1 mg BID 群では 3 例が肝機能検査値上昇、頻尿及び尿失禁（各 1 例）により治験薬の投与を中止した。このうち、頻尿及び尿失禁は治験薬と関連ありと判断された。

④ AESI

本試験でみられた AESI の概略を表 2.7.6.10-11 に示した。

本試験では、血圧上昇及び心拍数増加、不眠症、尿関連事象及び肝機能検査値上昇を AESI とした。尿関連事象及び不眠症は、TAK-861 群全体で多く認められた。これらの事象のほとんどは投与開始後 2 日以内に発現し、重症度は軽度から中等度であった。いずれの事象も非重篤であった。不眠症の AESI の大部分（68.9%）が 7 日以内に回復した。尿関連事象の約半数（47.0%）が試験終了までに回復した。

表 2.7.6.10-11　AESI の概略（安全性解析対象集団）

AESI Category Preferred Term	Placebo (N=41) n (%)	OVE 1 mg BID (N=60) n (%)	OVE 2 mg BID (N=66) n (%)	OVE Overall (N=126) n (%)	Total (N=167) n (%)
Any Treatment-Emergent AESI	4 (9.8)	47 (78.3)	53 (80.3)	100 (79.4)	104 (62.3)
尿関連事象	3 (7.3)	38 (63.3)	40 (60.6)	78 (61.9)	81 (48.5)
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	68 (54.0)	71 (42.5)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	21 (16.7)	22 (13.2)
遺尿	0	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.2)
尿失禁	0	2 (3.3)	0	2 (1.6)	2 (1.2)
膀胱不快感	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
排尿困難	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
不眠症	0	33 (55.0)	38 (57.6)	71 (56.3)	71 (42.5)
不眠症	0	32 (53.3)	38 (57.6)	70 (55.6)	70 (41.9)
初期不眠症	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
肝機能検査値上昇	1 (2.4)	3 (5.0)	2 (3.0)	5 (4.0)	6 (3.6)
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)	3 (1.8)
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)	2 (1.2)
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)	2 (1.2)
肝機能検査値上昇	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
代謝機能障害関連脂肪肝炎	0	0	1 (1.5)	1 (<1)	1 (<1)
血圧上昇及び心拍数増加	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)
血圧上昇	0	1 (1.7)	0	1 (<1)	1 (<1)

Source: CSR Table 15.3.1.11.
MedDRA Ver.28.0

3）臨床検査、バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

① 臨床検査

臨床的に問題となる顕著な異常値に治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。顕著な異常値の発現割合は、TAK-861 群とプラセボ群で同程度であった。

臨床検査値に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。肝機能検査値上昇の発現割合は全体的に低く、肝機能検査値の顕著な異常値及び AESI はすべて一過性であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

② バイタルサイン

収縮期血圧、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平均変化量を含め、バイタルサインに新たな傾向は認められなかった。

③ 心電図

心電図パラメータに顕著な傾向は認められず、臨床的に問題となる心電図検査異常は報告されなかった。

④ ABPM

ABPM データの解析では、収縮期血圧及び拡張期血圧にわずかな変化が認められたが、臨床的に問題となる変化ではないと判断された。Week 10 で、nondipper 又は riser のカテゴリーへの移行は限定的であり、収縮期血圧及び拡張期血圧は TAK-861 群とプラセボ群で同程度であった。心拍数データに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

⑤ C-SSRS

投与後の評価時点のいずれにおいても、C-SSRS の項目 4 又は 5 に 1 つ以上当てはまると報告した被験者はいなかった。

（6）結論

TAK-861 を 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量で 12 週間反復経口投与したとき、いずれも NT1 症状に臨床的に意味のある、またプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- TAK-861 群において、EDS 及びカタプレキシーにプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。
- NT1 に伴う認知機能症状及びその機能的影響も大幅に改善した。NT1 の主要な症状の重症度及びその機能的影響、並びに QOL にも大幅な改善が認められた。

以上のように、本試験の結果から、NT1 症状のスペクトル全体に対する TAK-861 の幅広い有効性について明確なエビデンスが得られた。

NT1 患者に対する TAK-861 のベネフィット／リスクプロファイルは良好である。TAK-861 の 1 mg BID 及び 2 mg BID のいずれの用法及び用量においても忍容性は良好であり、重大な安全性上の懸念は認められなかった。死亡例はみられず、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 2.4%と低く、TAK-861 群全体とプラセボ群とで同程度であった。AESI（尿関連事象、不眠症並びに血圧上昇及び心拍数増加）が発現した被験者の割合は、全体的にプラセボ群と比較して TAK-861 群で高く、TAK-861 の既知の潜在的リスクと一致していた。不眠症及び尿関連事象に該当する AESI のほとんどは軽度から中等度であり、重大な医療介入を必要とする事象はなかった。臨床検査値又はバイタルサイン、ABPM にも臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

本試験の結果により、経口投与可能なオレキシン受容体作動薬である TAK-861 は、NT1 患者に対して臨床的に意味のある NT1 症状の改善をもたらし、革新的なベネフィットを与え得ることが確認された。

2.7.6.11 海外第 3 相　ナルコレプシータイプ 1 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-3002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-861 for the Treatment of Narcolepsy with Cataplexy (Narcolepsy Type 1)
試験の目的	主目的： · MWT に基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 副目的： · ESS 合計スコアに基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 · WCR に基づき、カタプレキシーに対する TAK-861 の影響を評価する。 · PVT に基づき、持続的注意力に対する TAK-861 の影響を評価する。 · PGI-C 尺度に基づき、全般的ナルコレプシー症状に対する TAK-861 の影響を評価する。 · NSS-CT に基づき、ナルコレプシー症状の全般的重症度に対する TAK-861 の影響を評価する。 · FINI に基づき、ナルコレプシーの機能的影響に対する TAK-861 の有効性を評価する。 · SF-36 に基づき、被験者の QOL に対する TAK-861 の影響を評価する。 · TEAE の発現割合に基づき、TAK-861 の安全性を評価する。
試験デザイン	本試験は、NT1 患者を対象として、TAK-861 を経口投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、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である。 除外基準に抵触せず、選択基準を満たした 105 例（男性及び女性）の NT1 患者をプラセボ群又は TAK-861 2 mg BID 群のいずれかに 1:2 の比で無作為に割り付けた。無作為化は、地域〔欧州（オーストラリアの 1 施設を含む）及びアジア太平洋〕及び NT1 治療薬の使用歴で層別して実施した。 本試験の参加に同意した被験者は、最長 50 日間のスクリーニング期に移行し、NT1 治療薬を使用している被験者については NT1 治療薬の種類に応じて異なる最短 7 日間のウォッシュアウト期間を設け当該治療薬の投与を中止した。被験者は Day -16 までに、e-diary の入力を開始することとした。Day -16～Day -3 までの 14 日間のうち 11 日以上、e-diary の自己報告式のカタプレキシーに関する質問に回答した被験者を本試験での適格例とした。 被験者は、以下の期間、実施医療機関に入院した： · Day -2～Day 1（Day -2 の 1 泊入院は必須、Day -1 の 1 泊入院は任意） · Day 55～Day 56（1 泊入院が必須） · Day 83～Day 84（1 泊入院が必須） 投与期間を通じて治験薬の投与を受けた被験者は Week 12 の来院完了後、TAK-861 の別試験として実施されている LTE 試験に任意で参加できることとした。LTE 試験に直ちに登録された被験者については、本試験での後観察期来院を不要とした。 LTE 試験に参加しなかった被験者（Week 12 の来院を完了し LTE 試験に移行しなかった被験者をその理由を問わずすべて含む）は、治験薬の最終投与から約 7 日後に 1 回目の後観察期来院を完了し、治験薬の最終投与から約 28 日後に 2 回目の後観察期来院を完了した。本試験を早期中止した被験者については、できる限り早く早期中止来院時の評価を実施し、治験薬の最終投与から約 28 日後の後観察期来院を完了するよう最大限努めた。LTE 試験に参加しない被験者は、併用制限薬（肝機能検査値上昇を伴う薬剤を除く）を治験薬の最終投与から 7 日後に再開できることとした。

項　　目	内　　容
対象	主な選択基準： · 18 歳以上 70 歳以下の成人 · ICSD-3 基準又は ICSD-3-TR 基準〔PSG/MSLT の基準を満たしている、又は CSF 中のオレキシン／ヒポクレチン-1 濃度が 110 pg/mL 以下（若しくは、同一の標準化された測定によって得られる健常群の平均値の 3 分の 1 未満）〕に基づき NT1 と診断された者 · スクリーニング時の ESS スコアが 11 以上であり、14 日間（スクリーニング期の Day -16～Day -3）の週平均として算出された WCR（部分的又は全身発作）が 4 回以上である者 注：スクリーニング時の ESS スコアが 11 未満であったものの NT1 の症状を治療するために薬剤を服用していた場合には、薬剤の投与中止又は漸減後、Day -2 の来院までに ESS スコアの評価を再度実施することを可能とした。
計画被験者数	完了例数として 78 例（プラセボ群 26 例、TAK-861 群 52 例）
投与方法、 投与量 及び投与期間	以下の用法及び用量で TAK-861 又はプラセボを経口投与した。 · TAK-861 2 mg BID · プラセボ MWT を実施する日を除き、投与期間中のすべての日に、午前 10 時までに 1 回目の投与を行い、3 時間以上の間隔を空けて午後 1 時までに 2 回目の投与を行うよう被験者に指示した。MWT を実施する日（Day 1、Day 56 及び Day 84）の 1 回目及び 2 回目の投与はそれぞれ可能な限り午前 8 時及び午前 11 時に近い時間に行うよう被験者に指示した。盲検性を維持するため、投与群にかかわらず、すべての被験者に同じ数の錠剤とボトルを用意した。治験薬は 12 週間投与した。
評価項目 及び評価基準	主要評価項目： · 4 回の MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量 副次評価項目： · ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量 · Week 12 における WCR · PVT による平均反応遅延回数の Week 12 におけるベースラインからの変化量 · Week 12 における PGI-C スコア · NSS-CT 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量 · 下記 FINI ドメインのスコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量：疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動及び日常責任 · SF-36 精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量 · 試験中（後観察期を含む）の TEAE の 1 件以上の発現

項　　目	内　　容
統計手法	解析対象集団： 以下の解析対象集団を定義した。 · 最大の解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 · PK 解析対象集団：TAK-861 の投与を 1 回以上受け、評価可能な TAK-861 の血漿中濃度データが 1 点以上得られたすべての被験者 · 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 有効性の解析： MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は、MMRM を用いて解析した。このモデルでは、評価時点（Week 8 及び Week 12）、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの平均睡眠潜時及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を固定効果とした。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。さらに、IRT で収集した NT1 治療薬の使用歴を用いて、同様の MMRM 及び欠測データの補完法により無作為化の際の層別因子に対する感度分析を実施した。天井効果を考慮するため、tobit（censored regression）混合効果モデルを用いた感度分析を実施した。また、中間事象の発現後に収集されたデータを欠測として扱い、MAR（missing at random）の仮定の下で補完する補足的解析、及び欠測データについては特に補完しない補足的解析を行った。いずれの解析も、モデルから各評価時点における平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の投与群別の推定値、SE 及び 95% CI 並びに TAK-861 群とプラセボ群との群間差、SE、95% CI 及び両側 p 値を出力した。 ESS 合計スコアのベースラインからの変化量についても、上記と同様に、評価時点（Week 4、Week 8 及び Week 12）、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの ESS 合計スコア及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を固定効果とした MMRM を用いて評価した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、IRT で収集した NT1 治療薬の使用歴を用いた無作為化の際の層別因子に対する感度分析及び上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 カタプレキシー発作の発現率は、負の二項分布及び対数リンク関数を用いた GEE により解析した。このモデルでは、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの WCR 及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を説明変数とした。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。このモデルから WCR の投与群別の推定値及び 95% CI 並びに TAK-861 群のプラセボ群に対するカタプレキシーの IRR（TAK-861 群／プラセボ群）の推定値、95% CI 及び両側 p 値を出力した。また、IRT で収集した NT1 治療薬の使用歴を用いた無作為化の際の層別因子に対する感度分析及び上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 日中に行った 2 回の PVT セッションの平均反応遅延回数は、平方根変換後に制約つき経時データ解析モデルを用いて解析した。このモデルは、無作為化によって投与群間で共通のベースラインの平均値を仮定し、ベースライン後の評価時点、投与群とベースライン後の評価時点の交互作用及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を固定効果とした。このモデルから平方根変換前の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量の投与群別の推定値、SE 及び 95% CI 並びに TAK-861 群とプラセボ群との群間差、SE、95% CI 及び両側 p 値を出力した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 PGI-C のレスポンダーは、二項分布及びロジットリンク関数を用いた GEE により解析した。このモデルでは、評価時点、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの PGI-S（連続変数として）及び EDC で収集した NT1 治療薬の使用歴を説明変数とした。このモデルから、各評価時点における全般的 NT1 症状が「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者の割合の投与群別の推定値及び 95% CI 並びに TAK-861 群のプラセボ群に対するオッズ比、95% CI 及び両側 p 値を出力した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	FINI ドメインのスコアのベースラインからの変化量並びに SF-36 精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアのベースラインからの変化量は、MWT の解析と同様の MMRM を用いて解析した。中間事象により生じた欠測データは、プラセボ群のデータを用いて多重代入法によって補完した。また、上述の MWT に適用したものと同様の欠測データの補完に関する補足的解析を行った。 主要評価項目及び副次評価項目の主要な解析については、名目上の p 値（多重性の調整なし）及び調整後の p 値を示す。主要評価項目及び副次評価項目の感度分析及び補足的解析並びに探索的評価項目の解析等のその他の解析については、名目上の p 値を示す。 安全性の解析： TEAE は投与群別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの実測値並びにベースラインからの変化量を投与群別に要約した。
試験実施国及び医療機関数	アジア太平洋、欧州、オーストラリア 28 施設
試験実施期間	2024 年 10 月 8 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2025 年 6 月 4 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.11.2 試験成績

（1）被験者の内訳

アジア太平洋、欧州及びオーストラリアの 28 施設で計 140 例をスクリーニングし、105 例を組み入れた。組み入れられた 105 例全例が無作為化され、全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

無作為化され治験薬を 1 回以上投与された 105 例のうち、5 例が試験を完了しなかった。これら 5 例の試験中止の理由は、有害事象（2 例）、被験者による中止（2 例）及びその他（1 例、治験薬の投与を完了し LTE 試験に参加しないことを選択したが後観察期来院を実施しなかった）であった。治験薬の投与を完了した 101 例中 100 例（99%）が LTE 試験に移行した。

（2）被験者背景

無作為化された 105 例のうち約半数（44.8%）が白人、20%がアジア系、35.2%が人種不明（実施国の規制のため未収集）であった。性別は TAK-861 群では概ね偏りがなかったがプラセボ群では男性が多く、女性の割合は TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 52.9%及び 37.1%であった。被験者の年齢の中央値は 27.0 歳（範囲：18～62 歳）であり、投与群間で大きな差はなかった。

ベースライン特性は、NT1 診断時の年齢の中央値及び症状発現時の年齢の中央値も含めて投与群間で概ね同様であった。睡眠潜時及び ESS 合計スコアのベースラインにおける平均値に投与群間で偏りはなかった。WCR の中央値は、TAK-861 群と比較してプラセボ群でわずかに高かった（5.2 件／週）。すべての被験者が、PSG/MSLT の結果及び HLA が陽性であることに基づき NT1 の診断が確定している（98.1%）、又は CSF 中のオレキシン／ヒポクレチン-1 濃度が 110 pg/mL 以下であったことが記録されている（44.8%）のいずれかに合致し、本試験の選択基準を満たしていた。既往歴及び合併症についても、投与群間で大きな違いはなかった。

（3）有効性の結果

本試験の結果から、NT1 患者において、プラセボ群との比較により TAK-861 2 mg BID 投与の大きな臨床的ベネフィットが示された。

1）主要評価項目

① MWT

プラセボ群のデータを用いた多重代入法による MMRM に基づく MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-2 に示した。

TAK-861 群の MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。Week 12 における平均睡眠潜時（SD）は、TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 24.64（10.467）及び 3.28（3.342）分であった。

TAK-861 群の MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、20.09（16.57、23.61）分であった。

TAK-861 群の平均睡眠潜時は、初回評価時点である Week 8 に改善が認められ、Week 12 まで維持されていた。

平均睡眠潜時が正常範囲内（20 分以上）であった被験者の割合は、ベースラインではいずれの投与群も 6%未満であったが、Week 12 では TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 68.7%及び 0%であった。

性別、人種、地域及び NT1 治療薬の使用歴で層別化した部分集団解析の結果、すべての部分集団について TAK-861 群で MWT の改善が認められた。部分集団の被験者数は少なかったものの、すべての部分集団について TAK-861 群の MWT の改善は名目上有意であった（p<0.001、多重性の調整なし）。

表 2.7.6.11-2　MMRM に基づく MWT の平均睡眠潜時（分）のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

				LS Mean Difference from Placebo			
Visit		LS Mean		Estimate			Adjusted
Treatment Group	n	(SE)	95% CI	(SE)	95% CI	p-value	p-value
Week 8							
Placebo	35	0.48 (1.547)	(-2.55, 3.51)				
OVE	70	20.85 (1.264)	(18.37, 23.33)	20.37 (1.819)	(16.80, 23.93)	<0.001	
Week 12							
Placebo	35	-1.01 (1.529)	(-4.00, 1.99)				
OVE	70	19.09 (1.254)	(16.63, 21.54)	20.09 (1.796)	(16.57, 23.61)	<0.001	<0.001

Source: CSR Table15.2.1.3.1.
Mean sleep latency: mean of the sleep latency from the 4 MWT sessions.
The analysis used a linear MMRM with fixed effects for baseline, EDC-derived indicator for prior use of NT1 medications (requiring washout), treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
Adjusted p-value: smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.
Results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

2）副次評価項目

① ESS

TAK-861 群の ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。Week 12 における ESS 合計スコアの平均値（SD）は、TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 6.4（3.84）及び 16.2（3.92）であった。

TAK-861 群の ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、-9.53（-11.10、-7.97）であった。

TAK-861 群の ESS 合計スコアは、初回評価時点である Week 4 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、Week 12 まで維持されていた。

ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）であった被験者の割合は、ベースラインではいずれの投与群も 3%未満であったが、Week 12 では TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 83.6%及び 11.8%であった。

性別、人種、地域及び NT1 治療薬の使用歴で層別化した部分集団解析の結果、すべての部分集団について TAK-861 群で ESS 合計スコアの改善が認められた。部分集団の被験者数は少なかったものの、すべての部分集団について TAK-861 群の ESS 合計スコアの改善は名目上有意であった（p<0.001、多重性の調整なし）。

② WCR

カタプレキシーe-diary の遵守率は高く、2 週間あたり 10 日以上記録した被験者の割合は、TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 92.3%～100%及び 91.4%～97.1%であった。

TAK-861 群の Week 12 における WCR のプラセボ群に対する IRR は 0.25 であり、TAK-861 の投与により、Week 12 における WCR にプラセボ群と比較して統計学的に有意な（p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

TAK-861 群の WCR は、初回評価時点である Week 2 に改善が認められ Week 12 まで維持されていた。

性別、人種、地域及び NT1 治療薬の使用歴で層別化した部分集団解析の結果、すべての部分集団について TAK-861 群で WCR の改善が認められた。部分集団の被験者数は少なかったものの、すべての部分集団について TAK-861 群のプラセボ群に対する IRR は名目上有意であった（p≤0.05、多重性の調整なし）。

③ PVT

日中に 2 回実施した PVT による平均反応遅延回数の Week 12 におけるベースラインからの減少量に基づき、TAK-861 の投与により、Week 12 における注意力にプラセボ群と比較して統計学的に有意な（p<0.001）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。TAK-861 群の日中に 2 回実施した PVT の平均反応遅延回数の Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、-8.82（-12.70、-4.94）回であった。

Week 12 における PVT による反応遅延回数が正常範囲内（6 回以内）であった被験者の割合は、TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 59.1%及び 23.5%であった。

④ PGI-C

PGI-C の評価〔全般的 NT1 症状が「かなり改善した」又は「非常に改善した」と報告した被験者（レスポンダー）の割合により評価〕に基づき、TAK-861 の投与により、Week 12 における全般的 NT1 症状に 51.21 のオッズ比でプラセボ群と比較して統計学的に有意な（$p<0.001$）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。PGI-C の Week 12 におけるレスポンダーの割合は、TAK-861 群及びプラセボ群でそれぞれ 91.0%及び 14.7%であり、プラセボ群と比較して TAK-861 群で高かった。

⑤ NSS-CT

NSS-CT 合計スコアに基づき、TAK-861 の投与により、Week 12 における全般的な NT1 症状にプラセボ群と比較して統計学的に有意な（$p<0.001$）、かつ臨床的に重要な改善が認められた。TAK-861 群の、NSS-CT 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95% CI）は、-18.11（-21.25、-14.96）であった。

また、ドメイン別のスコアに基づき、NT1 の 5 大症状の各要素（EDS、カタプレキシー、幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害）も概してプラセボ群と比較して TAK-861 群で大きく改善されることが示された。

⑥ FINI

TAK-861 の投与により、Week 12 において NT1 の影響を受ける FINI の 6 つの機能ドメインすべて（疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動及び日常責任）のスコアに、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（いずれも $p<0.001$）、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。TAK-861 群のスコアは投与期間中の初回評価時点である Week 8 に改善が認められ、Week 12 まで維持されていた。Week 12 におけるスコアが基準集団の平均値+1 SD 以下（正常範囲を網羅する）であった被験者の割合は、TAK-861 群及びプラセボ群で、疲労は 79.1%及び 11.8%、認知機能は 67.2%及び 20.6%、社会的活動は 83.6%及び 26.5%、日常活動は 59.7%及び 2.9%、日常責任は 68.7%及び 8.8%であり、ほとんどの機能ドメインに関してプラセボ群と比較して TAK-861 群で大きかった。

⑦ SF-36

TAK-861 の投与により、Week 12 における SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアに、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（$p<0.001$）、かつ臨床的に重要な改善が認められた。

TAK-861 群のスコアは投与期間中の初回評価時点である Week 8 に改善が認められ、Week 12 まで維持されていた。

3）探索的評価項目

・TAK-861 の投与により記憶力（CPAL の過誤数により評価）及び実行機能（ONB の反応時間及び iDSST-s の正答数により評価）に関連する指標が大幅に改善されたことから、TAK-861 が注意力、記憶力及び実行機能を含む NT1 に伴う認知機能症状を改善することが裏付けられた。

- TAK-861 の投与により Week 12 における BC-CCI-E の結果にプラセボ群と比較して名目上有意な改善が認められた（多重性の調整なし）。FINI の認知機能ドメインの結果とも一致しており、TAK-861 が NT1 に伴う認知機能症状を改善することが裏付けられた。
- 探索的解析の結果、以下を含めて、NT1 の幅広い症状に対する TAK-861 の有効性が裏付けられた。
  - Week 12 の投与後 1 時間及び 7 時間に評価した KSS の改善、1 日の昼寝の合計時間の減少及び週あたりの昼寝をしなかった日数の増加によって、TAK-861 投与による EDS の改善が更に裏付けられた。
  - TAK-861 の投与により、REM 睡眠潜時の平均値が健康被験者で報告されているものと同程度の 90 分超まで延長した。
- TSQM の評価から、TAK-861 の全体的な治療満足度は高く、副作用に関する懸念はほとんどないことが示された。

（4）PK の結果

TAK-861 を 2 mg BID（1 回目及び 2 回目投与の間隔は 3 時間以上）の用法及び用量で反復経口投与したとき、Week 8 及び Week 12 の PK 評価に基づくと、TAK-861 は 1 回目投与後概ね 5.5 時間以内に最高血漿中濃度に達していると考えられた。TAK-861 2 mg BID 群の 1 回目投与後 5.5 時間における TAK-861 の血漿中濃度の平均値（SD）は、Week 8 において 24.41（10.753） ng/mL（CV%は 44.05%）、Week 12 において 26.38（10.056） ng/mL（CV%は 38.12%）であった。Week 8 及び Week 12 における TAK-861 の PK は同様であり、定常状態に達していると考えられた。また、本試験で得られた PK データは NT1 患者を対象として過去に実施した TAK-861 の臨床試験において得られた PK データからも概ね予測可能な結果であった。

（5）安全性の結果

1）曝露

計 70 例に TAK-861 を、35 例にプラセボを投与した。投与期間の中央値は、TAK-861 群及びプラセボ群のいずれにおいても 84.0 日であった。

2）有害事象

全体として、TEAE の発現割合はプラセボ群と比較して TAK-861 群で高かった。TEAE は、TAK-861 群の 60 例（85.7%）及びプラセボ群の 15 例（42.9%）で報告された。TAK-861 群で多くみられた TEAE（5%超、PT）は、頻尿（61.4%）、不眠症（57.1%）、尿意切迫（14.3%）、流涎過多（7.1%）及び発疹（5.7%）であった。TAK-861 群の TEAE の大部分は軽度又は中等度であったが、2 例に重度の TEAE が発現し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

死亡例及び重篤な有害事象のいずれも認められなかった。TAK-861 群の、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 2.9%と低かった。

本試験では、血圧上昇及び心拍数増加、不眠症、尿関連事象及び肝機能検査値上昇をAESIとした。TAK-861群で多くみられたAESIは、尿関連事象及び不眠症であった。これらの事象のほとんどは投与開始後2日以内に発現し、重症度は軽度から中等度であった。いずれの事象も非重篤であった。不眠症のAESIの約半数（54.3%）が7日以内に回復した。尿関連事象のAESIの大部分（70.2%）が試験終了までに回復した。

3）臨床検査、バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

臨床的に問題となる顕著な異常値に治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。顕著な異常値の発現割合は、TAK-861群とプラセボ群で概ね同程度であった。

臨床検査値に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。肝機能検査値上昇の発現割合は全体的に低く、肝機能検査値の顕著な異常値及びAESIはすべて一過性で、他要因を有しており、医療介入の必要はなかった。

収縮期血圧、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平均変化量を含め、バイタルサインに新たな傾向は認められなかった。時間を一致させた解析では、試験期間を通じて心拍数のわずかな増加（5 bpm未満）が認められ、Day 1に軽度の血圧上昇が認められた。血圧は、試験終了時までにベースラインに近い状態に回復した。ABPMデータの解析では、収縮期血圧及び拡張期血圧にわずかな変化が認められたが、臨床的に問題となる変化ではないと判断された。Week 10で、nondipper又はriserのカテゴリーへの移行は限定的であり、収縮期血圧及び拡張期血圧はTAK-861群とプラセボ群で同程度であった。心拍数データに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

心電図パラメータに顕著な傾向は認められず、臨床的に問題となる心電図検査異常は報告されなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及びC-SSRSのいずれにも、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

（6）結論

TAK-861を2 mg BIDの用法及び用量で12週間反復経口投与したとき、NT1症状に臨床的に意味のある、またプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- TAK-861群において、EDS及びカタプレキシーにプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。
- NT1に伴う認知機能症状及びその機能的影響も大幅に改善した。NT1の主要な症状の重症度及びその機能的影響、並びにQOLにも大幅な改善が認められた。

以上のように、本試験の結果から、NT1症状のスペクトル全体に対するTAK-861の幅広い有効性について明確なエビデンスが得られた。

NT1患者に対するTAK-861のベネフィット／リスクプロファイルは良好であり、重大な安全性上の懸念は認められなかった。死亡例はみられず、治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は2.9%と低かった。AESI（尿関連事象、不眠症並びに血圧上昇及び心拍数増加）が発現した被験者の割合は、全体的にプラセボ群と比較してTAK-861群で高く、TAK-861の既知の潜在的リスクと一致していた。不眠症及び尿関連事象に該当するAESIの

ほとんどは軽度から中等度であり、重大な医療介入を必要とする事象はなかった。臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

本試験の結果により、経口投与可能なオレキシン受容体作動薬である TAK-861 は、NT1 患者に対して臨床的に意味のある NT1 症状の改善をもたらし、革新的なベネフィットを与え得ることが確認された。

2.7.6.12 国際共同第 2/3 相　特定の中枢性過眠症患者を対象とした用量盲検長期継続投与試験（TAK-861-2003 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Long-term Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of TAK-861 in Participants With Selected Central Hypersomnia Conditions
試験の目的	主目的： · TAK-861 の長期安全性及び忍容性を評価する。 副目的： · MWT の平均睡眠潜時により EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 · ESS 合計スコアにより EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 · WCR によりカタプレキシーに対する TAK-861 の影響を評価する。
試験デザイン	本試験は、実施中の TAK-861 の第 2/3 相、多施設共同、用量盲検、LTE 試験である。先行試験から本試験に投与ギャップなく直接移行する被験者又は投与ギャップが 7 日以内の被験者の適格性は先行試験の最終来院時に評価することとした。先行試験最終日から 7 日超の投与ギャップがある状態で本試験に移行する被験者には、最長 4 週間のスクリーニング期間を設け、この期間中にナルコレプシー治療薬及びその他の併用禁止薬をウォッシュアウトすることとした。 本試験では、すべての被験者に TAK-861 を投与することとした。本試験で評価される用法及び用量に該当がない場合を除き、被験者は先行試験で割り付けられた用法及び用量で TAK-861 の投与を受けた。先行するプラセボ対照試験でプラセボ群に割り付けられた被験者、又は本試験で評価されていない用法及び用量で TAK-861 を投与されていた被験者は、本試験で評価されている用法及び用量のいずれかに無作為に割り付けた。治験担当医師は、本試験の Week 8 及び／又は Week 12 の時点で、TAK-861 の増量又は減量を要請できることとした。この 2 時点以外で用量を調整する場合は、個別に評価し、治験依頼者の承認を得ることを必須とした。割り付けられる用量は、本試験で評価される最高用量以下に限定した。また、1 段階低い用量への減量を可能としたが、本試験で評価される最低用量を下回ることがないようにすることとした。 Day 1 にすべての被験者に実施医療機関で TAK-861 を投与し、PK の評価及び安全性の評価を行った。Week 4 以降の来院は、Week 12 までは毎月、それ以降は試験終了まで約 3 ヵ月に 1 回設けた。先行試験でプラセボの投与を受けていた被験者及び／又は投与ギャップのある被験者の安全性を適切にモニタリングできるよう、本試験の開始から 12 週間は実施医療機関への来院頻度を高くした。実施医療機関／近隣の医療検査機関での採血、又は在宅訪問の実施等のリモート来院による追加の来院を可能とした。安全性の評価のための臨床検査は、Week 12 までは 2 週間に 1 回、その後 Year 1 までは月 1 回、それ以降は約 3 ヵ月に 1 回、最終投与後 4 週時に 1 回実施することとした。 先行試験の最終評価期間中に nPSG 及び MWT を受けた被験者は、本試験の Day -1 に一晩入院してもよいこととした。被験者は Day 181 に一晩入院し、Day 182 に退院することとした。
対象	主な選択基準： NT1※と診断され、TAK-861 の比較対照試験を完了し、治験担当医師の臨床判断で組入れに異存がないとされた者。TAK-861 の先行試験から本試験のスクリーニングまでに生じた 3 ヵ月以内の投与ギャップは許容された。また、TAK-861-1001 試験パート G からの移行例は、投与ギャップの期間を問わず組入れ可能とした。先行試験で治験薬と関連ありと判断された TEAE が本試験への移行時に重度であった場合は、本試験の対象から除外することとした。 ※本試験の治験実施計画書初版及び改訂版 1 ではナルコレプシー（NT1 及び NT2）患者を対象としていたが、改訂版 2 への改訂時に対象を NT1 患者に限定し、NT2 患者は本試験を中止した。
計画被験者数	約 500 例

項　　目	内　　容
投与方法、 投与量 及び投与期間	以下の用法及び用量で TAK-861 を経口投与した。 · TAK-861 0.5 mg BID※ · TAK-861 1 mg BID※ · TAK-861 2 mg BID※ · TAK-861 2 mg を投与後 5 mg を投与（2 mg/5 mg）※ · TAK-861 7 mg QD ※1 回目の投与は朝に行い、2 回目の投与は 3 時間以上の間隔を空けて午後 1 時までに行った。 なお、本試験の治験実施計画書初版及び改訂版 1 では第 2 相試験の用法及び用量である 0.5 mg BID、2 mg BID、2 mg/5 mg 及び 7 mg QD が含まれていたが、改訂版 2 への改訂時に 0.5 mg BID、2 mg/5 mg 及び 7 mg QD の用法及び用量が削除、1 mg BID の用法及び用量が追加された。削除された用法及び用量を投与されていた第 2 相試験から移行した被験者は、本試験で評価される最も近い用法及び用量（0.5 mg BID は 1 mg BID、2 mg/5 mg 及び 7 mg QD は 2 mg BID）へ移行した。 投与期間は、約 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本剤の承認及び上市までとした。
評価項目 及び評価基準	主要評価項目： · TEAE の 1 件以上の発現 副次評価項目： · MWT による平均睡眠潜時の先行試験のベースラインからの変化量 · ESS 合計スコアの先行試験のベースラインからの変化量 · カタプレキシーe-diary に基づく WCR の先行試験のベースラインからの変化量
統計手法	解析対象集団： 以下の解析対象集団を定義した。 安全性解析対象集団：本試験において治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 最大の解析対象集団：本試験において治験薬の投与を 1 回以上受け、投与後の有効性評価を 1 回以上受けたすべての被験者 安全性の解析： TEAE、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、mIPSS、C-SSRS 及び身体検査パラメータを全体及び直近の投与群別に要約した。 有効性の解析： 統計学的仮説検定は計画しなかった。MWT、ESS 及び WCR の先行試験のベースラインからの変化量の要約統計量を示した。MWT 及び ESS の投与後の要約統計量はすべて、評価直前の用法及び用量に基づく投与群別に示した。WCR の要約統計量はすべて、各来院時の用法及び用量に基づく投与群別に示した。 PK の解析： TAK-861 の血漿中濃度の個別値を被験者ごとに一覧表に示し、投与群別に要約統計量を算出した。
試験実施国及び 医療機関数	アジア太平洋地域、欧州、北米 93 施設
試験実施期間	2023 年 4 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間解析のデータカットオフ日）

2.7.6.12.2 試験成績

本項には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフデータに基づく、NT1 患者における安全性及び有効性の副次評価項目の中間解析結果を記載する。この中間解析に含まれる NT1 患者の先行試験は、TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験及び TAK-861-1001 試験パート G である。これらの先行試験はすべてデータカットオフ時点で完了していた。TAK-861-2002 試験の NT2 患者も本試験に移行したが、TAK-861-2002 試験では臨床的ベネフィットが示されなかったため NT2 患者は本試験を中止した。本中間解析には NT2 患者のデータは含まれない。

（1）被験者の内訳

アジア太平洋地域、欧州及び北米の 93 施設で計 356 例を組み入れた。その内訳は、TAK-861-2001 試験からの 104 例、TAK-861-3001 試験からの 150 例、TAK-861-3002 試験からの 100 例、TAK-861-1001 試験のパート G からの 2 例であり、計 348 例（97.8%）が先行試験後に投与ギャップなく本試験に移行した。

356 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。データカットオフ時点で 40 例が試験を中止しており、試験中止の理由は、有害事象（17 例[1]、4.8%）、被験者による中止（13 例、3.7%）、追跡不能（1 例、1%未満）、治験実施計画書からの逸脱（1 例、1%未満）、死亡（治験薬と関連なし）（1 例、1%未満）及び「その他」（7 例、2.0%）であった。「その他」の詳細は、有効性の欠如（4 例）、治験実施計画書の不遵守（1 例）、重度のカタプレキシー（1 例）及び被験者の判断（1 例）であった。

356 例中 200 例（56.2%）が 1 回以上、用量調整を要請し、その 200 例中 180 例が Week 8 の用量調整で増量を要請した。データカットオフ又は早期中止の時点で、80.9%の被験者が 2 mg BID 群であった。なお、本試験開始時の用法及び用量が 1 mg BID 及び 2 mg BID であった被験者では、データカットオフ又は早期中止の時点でそれぞれ 45.7%及び 94.6%が試験開始時と同じ用法及び用量で治験薬の投与を受けていた。本試験開始時に 2 mg BID で投与を受けていた被験者の 12 例（6.5%）が減量を要請した。

（2）被験者背景

人種は、約半数（52.2%）が白人、14.3%がアジア人、25.6%が不明（実施国の規制のため未収集）であった。性別に大きな偏りはなかった（男性 47.5%、女性 52.5%）。年齢の中央値は 29.0 歳（範囲：17～65 歳）、BMI の中央値は 26.8 kg/m^2（範囲：19～41 kg/m^2）であった。

166 例（46.6%）が現在アルコールを摂取していると回答し、158 例（44.4%）はアルコール摂取の経験がないと回答した。73 例（20.5%）が現在喫煙していると回答し、243 例（68.3%）は喫煙の経験がないと回答した。

（3）有効性の結果

TAK-861 1 mg BID 及び 2 mg BID 投与の有効性は、本試験で TAK-861 が投与された最長 24 ヵ月間を通して維持されていた。なお、1 mg BID の用法及び用量は第 3 相試験でのみ導入されたため、6 ヵ月を超えるデータが限られることに留意が必要である。各用法及び用量の投与期間については、2.7.6.12.2（5）1）項を参照のこと。本試験は実施中であり、以降も継続して有効性の評価を行う予定である。

本試験では、Month 6 に 1 度のみ MWT を実施した。TAK-861 の先行試験で認められた平均睡眠潜時の顕著な改善は、本試験移行後の Month 6 においてもすべての TAK-861 投与群で維持されていた。1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Month 6 における MWT による平均睡眠

[1] 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。

潜時の平均値（SD）はそれぞれ 19.2（13.15）及び 24.4（9.65）分であった。Month 6 において平均睡眠潜時が正常範囲内（20 分以上）であった被験者の割合は 63.8%であった。

本試験では、試験期間を通して ESS を評価した。TAK-861 の先行試験で認められた ESS 合計スコアの改善は、本試験移行後の Month 24 においても維持されていた。Month 6 における ESS 合計スコアの平均値（SD）は、1 mg BID 群及び 2 mg BID 群でそれぞれ 9.0（5.37）及び 7.2（4.37）であった。2 mg BID 群の Month 12 及び Month 24 における ESS 合計スコアの平均値（SD）は、それぞれ 8.0（4.92）及び 9.3（4.40）であった。Month 24 において ESS 合計スコアが正常範囲内（10 以下）であった被験者の割合は 53.8%であった。

WCR には若干の経時的な減弱が認められたが、本試験における WCR の先行試験のベースラインに対する IRR の推定値は 24 ヵ月間の投与期間を通じて臨床的に意味のある値を維持しており、試験期間中のカタプレキシーの発現は先行試験のベースラインの約半数に減少した。

（4）PK の結果

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに PK 評価用検体が採取された被験者における TAK-861 の血漿中濃度データが得られている。TAK-861 を 1 mg BID 及び 2 mg BID（1 回目及び 2 回目投与の間隔は 3 時間以上）の用法及び用量で反復経口投与したとき、本試験の Month 6（Day 182）の PK 評価に基づくと、TAK-861 は 1 回目投与後概ね 5.5 時間以内に最高血漿中濃度に達していると考えられた。TAK-861 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の 1 回目投与後 5.5 時間における TAK-861 の血漿中濃度の平均値（SD）は、それぞれ 12.43（2.744）及び 23.38（8.699） ng/mL（CV%はそれぞれ 22.08%及び 37.21%）であった。また、本試験で得られた PK データは NT1 患者を対象として過去に実施した TAK-861 の臨床試験において得られた PK データから概ね予測可能な結果であった。

（5）安全性の結果

1）曝露

全体の TAK-861 の投与期間の中央値は 185.0 日であった。各用法及び用量の投与期間の中央値は、0.5 mg BID が 101.0 日、1 mg BID が 88.0 日、2 mg BID が 168.5 日、2 mg/5 mg が 208 日、7 mg QD が 195.5 日であった。

データカットオフ時点で計 356 例に TAK-861 が投与され、本試験の TAK-861 の投与期間別の被験者数（%）は、6 ヵ月以上が 190 例（53.4%）、12 ヵ月以上が 87 例（24.4%）、18 ヵ月以上が 85 例（23.9%）、24 ヵ月以上が 35 例（9.8%）であった。

2）有害事象

① 有害事象の概略

本試験でみられた TEAE の概略を表 2.7.6.12-2 に示した。

全体として、252 例（70.8%）に 848 件の TEAE が報告された。治験薬と関連のある TEAE が報告された被験者は 36.8%であった。TEAE の大部分は軽度（659/848 件）又は中等度（172/848 件）であった。1 例の死亡（心停止、治験薬と関連なし）が報告され

た。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体で 5.1%と低かった。重篤な有害事象は 5 例に 5 件報告され、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.12-2　TEAE の概略（安全性解析対象集団）

	0.5 mg BID (N=28)		1 mg BID (N=109)		2 mg BID (N=304)		2 mg / 5 mg (N=39)		7 mg QD (N=40)		Overall (N=356)	
Characteristic	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE	12 (42.9)	42	63 (57.8)	168	183 (60.2)	512	23 (59.0)	52	29 (72.5)	74	252 (70.8)	848
Mild	5 (17.9)	24	40 (36.7)	130	118 (38.8)	409	13 (33.3)	38	21 (52.5)	58	150 (42.1)	659
Moderate	6 (21.4)	17	18 (16.5)	33	55 (18.1)	93	10 (25.6)	14	7 (17.5)	15	86 (24.2)	172
Severe	1 (3.6)	1	5 (4.6)	5	10 (3.3)	10	0	0	1 (2.5)	1	16 (4.5)	17
TEAEs related to trial intervention	7 (25.0)	18	30 (27.5)	56	75 (24.7)	135	8 (20.5)	10	16 (40.0)	30	131 (36.8)	249
TEAEs leading to trial intervention discontinuation	2 (7.1)	2	4 (3.7)	4	7 (2.3)	8	2 (5.1)	2	3 (7.5)	5	18 (5.1)	21
Serious TEAE	0	0	2 (1.8)	2	3 (<1)	3	0	0	0	0	5 (1.4)	5
Death	0	0	0	0	1 (<1)	1	0	0	0	0	1 (<1)	1

Source: CSR Table 15.3.1.1.1.

N = Number of participants exposed to the dose level during the trial, n = Number of participants experiencing the event, m = Number of events.

Percentages are based on all participants in the safety set within each column.

Participants with one or more AEs within a level of MedDRA term is counted only once in that level using the most severe intensity.

Data are summarized based on the oveporexton dose level at the time of onset of the AE.

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

② すべての有害事象

本試験でみられたすべての TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE を 2.7.6.12.3 項に示した。

全体で多くみられた TEAE（15%超、SOC）は、感染症および寄生虫症（28.9%）、腎および尿路障害（25.0%）、精神障害（23.3%）及び神経系障害（17.4%）であった。

全体で多くみられた TEAE（5%超、PT）は、頻尿（14.9%）、不眠症（14.0%）、尿意切迫（9.8%）、インフルエンザ（7.9%）、頭痛（7.6%）、上咽頭炎（7.3%）及び上気道感染（5.9%）であった。

全体で多くみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（5%超、PT）は、頻尿（14.3%）、不眠症（12.4%）及び尿意切迫（9.6%）であった。

大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は 16 例（4.5%）に 17 件報告され、このうち 8 件が治験薬と関連ありと判断された。8 件すべてが不眠症又は尿関連事象であったが治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

③ 死亡又はその他の重篤な有害事象

計 5 例（1.4%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 1 件は死亡に至った。5 件の重篤な有害事象はすべて、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

死亡例は 2 mg BID 群の 1 例であり、先行試験の期間中の曝露を含めて投与開始から 18 ヵ月後に突然の心停止が発現した。被験者には高脂血症、高血圧、クラス 2（WHO 基準）の肥満及び閉塞性睡眠時無呼吸の既往歴があり、併用薬の報告はなかった。本事象は治験担当医師及び治験依頼者により TAK-861 と関連なしと判断された。

5 例の重篤な有害事象の内訳を以下に示す。

- 1 mg BID 群の 1 例に重篤な有害事象の視神経炎が発現し、重度と判断されたが TAK-861 の用量は変更されなかった。本事象は Day 144 に発現し、データカットオフ時点で継続中と判断された。
  データカットオフ後の注記：被験者は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続発した症状と考えられた。
- 1 mg BID 群の 1 例に重篤な有害事象の心筋梗塞が発現し、重度と判断され、治験薬の投与が中止された。本事象は Day 1 に発現し、Day 8 に回復した。
- 2 mg BID 群の 1 例に重篤な有害事象の心停止が発現し、重度と判断された。本事象は Day 480 に発現し、被験者は同日死亡した。
- 2 mg BID 群の 1 例に重篤な有害事象の左膝損傷が発現したが、中等度と判断され、TAK-861 の用量は変更されなかった。本事象は Day 76 に発現し、データカットオフ時点で継続していた。
- 2 mg BID 群の 1 例に重篤な有害事象の腱断裂（アキレス腱断裂）が発現し、重度と判断されたが TAK-861 の用量は変更されなかった。本事象は Day 62 に発現し、Day 81 に回復した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は全体で 18 例（5.1%）に認められた。このうち 8 例に発現した TEAE は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

- 1 mg BID 群の 1 例：口内金属味感（軽度）

・2 mg BID 群の 3 例：1）不眠症（軽度）、2）不眠症の悪化（中等度）、3）肝酵素上昇（中等度、病因：脂肪肝）
・2 mg/5 mg 群の 2 例：1）不眠症の悪化（中等度）、2）不眠症の持続（中等度）
・7 mg QD 群の 2 例：1）不眠症及び頻尿（中等度）、2）体重増加（軽度）

10 例に発現した TEAE は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
・0.5 mg BID 群の 2 例：1）単核症（中等度）、2）血圧上昇（重度）
・1 mg BID 群の 3 例：1）肝機能検査値異常（軽度、病因：身体活動）、2）心筋梗塞（重度）、3）AST 及び ALT 高値（軽度、病因：身体活動）
・2 mg BID 群の 4 例：1）乳癌（中等度）、2）乳癌（中等度）、3）ALT 及び AST 増加（軽度）、4）全身性カタプレキシー（重度）
・7 mg QD 群の 1 例：1）AST 及び ALT 高値（軽度、病因：体重増加を伴う脂肪肝）

④ AESI

本試験でみられた AESI の概略を表 2.7.6.12-3 に示した。

本試験では、血圧上昇及び心拍数増加、不眠症、尿関連事象及び肝機能検査値上昇を AESI とした。本試験の尿関連事象及び不眠症の発現割合はそれぞれ 24.7%及び 19.1%であった。尿関連事象及び不眠症が発現した被験者の約 50%が先行試験でプラセボの投与を受けていた。5 例が不眠症又は頻尿により治験薬の投与及び試験を中止した。

mIPSS 合計スコアの平均値は 6.6～7.9 の範囲内であり、軽度から中等度であった。mIPSS 合計スコアは、試験開始後 2 週間時点で最高となり、以降は軽度の範囲内で推移した。蓄尿サブスコアに対する排尿サブスコアの比（V/S）は 1 未満であり、この結果は頻尿及び尿意切迫が多く尿閉は起きていないことを示す。

表 2.7.6.12-3　AESI の概略（安全性解析対象集団）

AESI Category Preferred Term	0.5 mg BID (N=28) n (%)	1 mg BID (N=109) n (%)	2 mg BID (N=304) n (%)	2 mg/ 5 mg (N=39) n (%)	7 mg QD (N=40) n (%)	Overall (N=356) n (%)
Any Treatment-Emergent AESI	7 (25.0)	34 (31.2)	74 (24.3)	8 (20.5)	15 (37.5)	131 (36.8)
血圧上昇及び心拍数増加	1 (3.6)	1 (<1)	6 (2.0)	0	0	7 (2.0)
動悸	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
血圧上昇	1 (3.6)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
拡張期血圧上昇	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心拍数増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
不眠症	3 (10.7)	18 (16.5)	37 (12.2)	5 (12.8)	6 (15.0)	68 (19.1)
不眠症	2 (7.1)	12 (11.0)	28 (9.2)	4 (10.3)	4 (10.0)	50 (14.0)
初期不眠症	1 (3.6)	5 (4.6)	5 (1.6)	0	0	11 (3.1)
中期不眠症	0	1 (<1)	4 (1.3)	1 (2.6)	2 (5.0)	8 (2.2)
肝機能検査値上昇	0	2 (1.8)	8 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	12 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (<1)	0	1 (2.5)	4 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (<1)	0	1 (2.5)	4 (1.1)
肝酵素上昇	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
脂肪肝	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
肝機能異常	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝機能検査異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝機能検査値上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
尿関連事象	5 (17.9)	24 (22.0)	47 (15.5)	4 (10.3)	10 (25.0)	88 (24.7)
頻尿	3 (10.7)	15 (13.8)	30 (9.9)	2 (5.1)	3 (7.5)	53 (14.9)
尿意切迫	2 (7.1)	10 (9.2)	18 (5.9)	1 (2.6)	5 (12.5)	35 (9.8)
排尿困難	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2.5)	3 (<1)
遺尿	0	1 (<1)	0	1 (2.6)	1 (2.5)	3 (<1)
膀胱不快感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
夜間頻尿	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
排尿躊躇	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿失禁	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
尿流量減少	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Source: CSR Table 15.3.1.11.1.
MedDRA Ver.28.0

3）臨床検査、バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

① 臨床検査

臨床検査値に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。肝機能検査値の顕著な異常値のほとんどは一過性であり、他要因が報告された。Hy's Law に該当する被験者は報告されなかった。

② バイタルサイン

収縮期血圧、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平均変化量に新たな傾向は認められなかった。

③ 心電図

臨床的に問題となる心電図検査異常は報告されなかった。

④ C-SSRS

投与後の評価時点のいずれにおいても、C-SSRS の項目 4 又は 5 に 1 つ以上当てはまると報告した被験者はいなかった。

（6）結論

NT1 患者において TAK-861 の安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であり、データカットオフ時点で 87 例が 12 ヵ月以上、35 例が 24 ヵ月以上 TAK-861 の投与を受けていた。TAK-861 の 1 mg BID 及び 2 mg BID のいずれの用法及び用量においても、安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であり、重大な安全性上の懸念は認められなかった。すべての重度の TEAE 及びすべての重篤な有害事象 5 件（死亡 1 件を含む）を含む、ほとんどの TEAE が治験薬と関連なしと判断された。TEAE の大部分は軽度から中等度であり、最も多くみられた TEAE は尿関連事象及び不眠症であった。これらの事象はオレキシン作動薬の薬理作用に関連することが明らかにされている。不眠症のほとんどは、被験者の日中の機能に影響を及ぼさなかった。mIPSS の質問票の評価では、尿関連事象は長期投与期間を通じて全体的に軽度であり、症状のプロファイルは頻尿及び尿意切迫と一致しており、尿閉は認められなかった。時間を一致させた心拍数及び血圧に懸念される傾向は認められず、顕著な異常値の基準である収縮期血圧 160 mmHg 超及び拡張期血圧 100 mmHg 超に該当した被験者はごくわずかであった。肝毒性は報告されず、臨床検査値、心電図、C-SSRS 及び全体的な安全性モニタリングにおいて臨床的に問題のある傾向は認められなかった。

本試験では、NT1 の特徴である EDS 及びカタプレキシーに対し TAK-861 が長期的な有効性を示すエビデンスも得られた。先行試験で認められた MWT 及び ESS に基づく EDS に対する TAK-861 の効果は、本試験の期間中も維持されていた。被験者の大部分において、MWT 及び ESS のスコアは引き続き正常範囲内で維持されていた。本試験では、いずれの投与群においてもカタプレキシーに臨床的に意味のある改善が認められ、カタプレキシーの発現は先行試験のベースラインの約半数に減少した。

今回の NT1 患者を対象とした本試験の中間解析の結果から、TAK-861 のベネフィット／リスクプロファイルは良好であることが示され、これは 24 ヵ月間の試験実施期間を通じて試験中止に至った被験者の割合が全体で約 11%と低かったことからも裏付けられた。
TAK-861 は、生涯にわたる長期的な治療が必要である NT1 患者に対して、安全に長期的かつ革新的なベネフィットを与える可能性が示された。

2.7.6.12.3 TEAE の SOC 及び PT 別の表

本試験でみられたすべての TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE を以下のとおり示す。

・すべての TEAE：Table 15.3.1.2.1
・治験薬と関連ありと判断された TEAE：Table 15.3.1.8.1
（いずれも解析帳票の SOC 及び PT を日本語に変換）

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
Any TEAE	12 (42.9)	63 (57.8)	183 (60.2)	23 (59.0)	29 (72.5)	252 (70.8)
感染症および寄生虫症	4 (14.3)	20 (18.3)	69 (22.7)	14 (35.9)	10 (25.0)	103 (28.9)
インフルエンザ	0	5 (4.6)	17 (5.6)	5 (12.8)	2 (5.0)	28 (7.9)
上咽頭炎	1 (3.6)	3 (2.8)	21 (6.9)	3 (7.7)	5 (12.5)	26 (7.3)
上気道感染	1 (3.6)	7 (6.4)	13 (4.3)	0	0	21 (5.9)
胃腸炎	0	2 (1.8)	6 (2.0)	0	0	8 (2.2)
ＣＯＶＩＤ−１９	0	1 (<1)	3 (<1)	2 (5.1)	1 (2.5)	7 (2.0)
副鼻腔炎	1 (3.6)	0	2 (<1)	0	1 (2.5)	4 (1.1)
気管支炎	0	2 (1.8)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
咽頭炎	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont.)						
尿路感染	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
ウイルス感染	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
外陰腟真菌感染	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
赤痢	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (<1)
ウイルス性消化管感染	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
帯状疱疹	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
鼻炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
扁桃炎	0	0	1 (<1)	1 (2.6)	0	2 (<1)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
結膜炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
麦粒腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont.)						
伝染性単核症	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
口腔ヘルペス	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
外耳炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
肺炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
気道感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腟感染	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
腎および尿路障害	5 (17.9)	24 (22.0)	50 (16.4)	3 (7.7)	9 (22.5)	89 (25.0)
頻尿	3 (10.7)	15 (13.8)	30 (9.9)	2 (5.1)	3 (7.5)	53 (14.9)
尿意切迫	2 (7.1)	10 (9.2)	18 (5.9)	1 (2.6)	5 (12.5)	35 (9.8)
排尿困難	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2.5)	3 (<1)
膀胱不快感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血尿	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腎結石症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
夜間頻尿	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
腎嚢胞	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
排尿躊躇	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿失禁	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
尿流量減少	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
精神障害	5 (17.9)	18 (16.5)	47 (15.5)	7 (17.9)	7 (17.5)	83 (23.3)
不眠症	2 (7.1)	12 (11.0)	28 (9.2)	4 (10.3)	4 (10.0)	50 (14.0)
初期不眠症	1 (3.6)	5 (4.6)	5 (1.6)	0	0	11 (3.1)
中期不眠症	0	1 (<1)	4 (1.3)	1 (2.6)	2 (5.0)	8 (2.2)
不安	1 (3.6)	0	5 (1.6)	0	0	6 (1.7)
うつ病	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
遺尿	0	1 (<1)	0	1 (2.6)	1 (2.5)	3 (<1)
睡眠障害	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
異常な夢	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
激越	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
無オルガズム症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯ぎしり	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
精神障害 (cont.)						
燃え尽き症候群	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
抑うつ症状	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
幻覚	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
易刺激性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大うつ病	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
反すう	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
悪夢	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
睡眠の質低下	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
自己破壊的行動	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
ねごと	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
ストレス	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
神経系障害	1 (3.6)	15 (13.8)	37 (12.2)	7 (17.9)	6 (15.0)	62 (17.4)
頭痛	1 (3.6)	3 (2.8)	19 (6.3)	1 (2.6)	4 (10.0)	27 (7.6)
カタプレキシー	0	3 (2.8)	8 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)	12 (3.4)
浮動性めまい	1 (3.6)	2 (1.8)	3 (<1)	1 (2.6)	1 (2.5)	8 (2.2)
過眠症	0	0	4 (1.3)	0	1 (2.5)	5 (1.4)
片頭痛	0	2 (1.8)	3 (<1)	0	0	5 (1.4)
錯感覚	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (5.1)	1 (2.5)	5 (1.4)
ブレインフォグ	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (<1)
坐骨神経痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
傾眠	0	1 (<1)	0	1 (2.6)	0	2 (<1)
緊張性頭痛	0	1 (<1)	0	1 (2.6)	0	2 (<1)
手根管症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
神経系障害 (cont.)						
頚腕症候群	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
認知障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
異常感覚	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
味覚不全	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
労作性頭痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
記憶障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
月経頭痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
多発性硬化症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ミオクローヌス	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
視神経炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
嗅覚錯誤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
神経系障害 (cont.)						
痙攣発作	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
臨床検査	1 (3.6)	7 (6.4)	28 (9.2)	4 (10.3)	8 (20.0)	45 (12.6)
体重増加	0	0	10 (3.3)	1 (2.6)	2 (5.0)	13 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (2.8)	7 (2.3)	1 (2.6)	2 (5.0)	12 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (<1)	0	1 (2.5)	4 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (<1)	0	1 (2.5)	4 (1.1)
血圧上昇	1 (3.6)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
尿中血陽性	0	0	1 (<1)	0	1 (2.5)	2 (<1)
肝酵素上昇	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
ＳＡＲＳ-ＣｏＶ-２検査陽性	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
臨床検査 (cont.)						
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
拡張期血圧上昇	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血中トリグリセリド増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
薬物スクリーニング陽性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心電図ＱＲＳ群延長	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心電図ＳＴ部分上昇	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心拍数増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝機能検査異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝機能検査値上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血小板数増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尿中赤血球陽性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
臨床検査 (cont.)						
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
体重減少	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
胃腸障害	2 (7.1)	5 (4.6)	27 (8.9)	1 (2.6)	5 (12.5)	39 (11.0)
流涎過多	0	2 (1.8)	7 (2.3)	0	1 (2.5)	10 (2.8)
悪心	0	0	6 (2.0)	0	1 (2.5)	7 (2.0)
下痢	1 (3.6)	2 (1.8)	3 (<1)	0	0	6 (1.7)
口内乾燥	0	0	2 (<1)	0	1 (2.5)	3 (<1)
歯痛	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
腹痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
便秘	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
胃腸障害 (cont.)						
食中毒	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (<1)	0	1 (2.5)	2 (<1)
腹部不快感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
下腹部痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
齲歯	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嚥下障害	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
排便回数増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
消化器痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
痔核	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嚥下痛	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
臍ヘルニア	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
胃腸障害 (cont.)						
嘔吐	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.6)	8 (7.3)	22 (7.2)	3 (7.7)	4 (10.0)	34 (9.6)
転倒	0	1 (<1)	6 (2.0)	0	1 (2.5)	7 (2.0)
靱帯捻挫	0	1 (<1)	3 (<1)	0	0	4 (1.1)
四肢損傷	0	3 (2.8)	1 (<1)	0	0	4 (1.1)
肉離れ	0	2 (1.8)	2 (<1)	0	0	4 (1.1)
節足動物咬傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
挫傷	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
関節損傷	1 (3.6)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
半月板損傷	0	0	1 (<1)	1 (2.6)	0	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (cont.)						
腱断裂	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
背部損傷	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
軟骨損傷	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
頭蓋脳損傷	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳部損傷	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
上顎炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
顔面損傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
足骨折	0	0	1 (<1)	0	1 (2.5)	1 (<1)
手骨折	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
熱射病	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
免疫反応	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (cont.)						
処置後炎症	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
反復性挫傷	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
創傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (6.4)	23 (7.6)	2 (5.1)	2 (5.0)	33 (9.3)
背部痛	0	5 (4.6)	8 (2.6)	1 (2.6)	0	14 (3.9)
関節痛	0	1 (<1)	9 (3.0)	0	1 (2.5)	10 (2.8)
筋肉痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
頚部痛	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (cont.)						
側腹部痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
関節腫脹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
筋拘縮	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
筋痙縮	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
筋緊張	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋硬化症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
四肢痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
足底筋膜炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
腱障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (17.9)	5 (4.6)	13 (4.3)	2 (5.1)	0	25 (7.0)
発熱	2 (7.1)	0	2 (<1)	2 (5.1)	0	6 (1.7)
疲労	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
無力症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
胸部不快感	1 (3.6)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
口渇	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
悪寒	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
活力増進	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
冷感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
熱感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
空腹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (cont.)						
腫瘤	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
末梢腫脹	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
ポリープ	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	2 (7.1)	7 (6.4)	13 (4.3)	1 (2.6)	4 (10.0)	25 (7.0)
発疹	1 (3.6)	3 (2.8)	3 (<1)	0	0	6 (1.7)
ざ瘡	0	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (2.5)	4 (1.1)
蕁麻疹	0	0	1 (<1)	1 (2.6)	2 (5.0)	4 (1.1)
脱毛症	1 (3.6)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
そう痒症	1 (3.6)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
皮膚亀裂	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (cont.)						
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
接触皮膚炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚乾燥	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
湿疹	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
手皮膚炎	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
汗腺炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
多汗症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
丘疹性皮疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
そう痒性皮疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚腫瘤	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.6)	3 (2.8)	15 (4.9)	1 (2.6)	3 (7.5)	21 (5.9)
口腔咽頭痛	1 (3.6)	0	4 (1.3)	1 (2.6)	2 (5.0)	8 (2.2)
咳嗽	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
鼻出血	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
咽喉乾燥	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
喘息	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
カタル	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻閉	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
湿性咳嗽	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
いびき	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (cont.)						
喘鳴	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (3.6)	6 (5.5)	9 (3.0)	0	2 (5.0)	18 (5.1)
食欲亢進	0	2 (1.8)	2 (<1)	0	0	4 (1.1)
食欲減退	1 (3.6)	0	0	0	2 (5.0)	3 (<1)
高脂血症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
高トリグリセリド血症	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (<1)
鉄欠乏	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
耐糖能障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血糖	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
過食	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
代謝および栄養障害 (cont.)						
高尿酸血症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
インスリン抵抗性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	2 (7.1)	4 (3.7)	10 (3.3)	0	0	16 (4.5)
月経困難症	0	2 (1.8)	6 (2.0)	0	0	8 (2.2)
異常子宮出血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
乳房痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
閉経期症状	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
月経遅延	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
頻発月経	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精巣痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
生殖系および乳房障害 (cont.)						
腟出血	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
外陰腟そう痒症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼障害	1 (3.6)	1 (<1)	5 (1.6)	0	2 (5.0)	9 (2.5)
ドライアイ	1 (3.6)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
乱視	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
結膜充血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
眼刺激	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
近視	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
霧視	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
眼障害 (cont.)						
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
心臓障害	0	2 (1.8)	5 (1.6)	0	0	7 (2.0)
動悸	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
狭心症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心停止	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心筋梗塞	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
洞性徐脈	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	0	0	5 (1.6)	0	1 (2.5)	6 (1.7)
回転性めまい	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
耳および迷路障害 (cont.)						
メニエール病	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
乗物酔い	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
突発性難聴	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	2 (1.8)	4 (1.3)	0	0	6 (1.7)
季節性アレルギー	0	2 (1.8)	4 (1.3)	0	0	6 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	5 (1.6)	0	0	5 (1.4)
乳癌	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
メラノサイト性母斑	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (cont.)						
皮膚乳頭腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
脂肪肝	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
肝機能異常	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血管障害	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
血腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.2.1
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
貧血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
製品の問題	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
製品品質の問題	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA dictionary version 28.0 was used.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an AE whose date of onset occurs on or after the first dose of study drug.
/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_2_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 19:23

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
Drug-related TEAEs	7 (25.0)	30 (27.5)	75 (24.7)	8 (20.5)	16 (40.0)	131 (36.8)
腎および尿路障害	5 (17.9)	22 (20.2)	45 (14.8)	3 (7.7)	8 (20.0)	81 (22.8)
頻尿	2 (7.1)	14 (12.8)	30 (9.9)	2 (5.1)	3 (7.5)	51 (14.3)
尿意切迫	2 (7.1)	10 (9.2)	17 (5.6)	1 (2.6)	5 (12.5)	34 (9.6)
膀胱不快感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
排尿困難	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
夜間頻尿	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (<1)
尿失禁	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
尿流量減少	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精神障害	5 (17.9)	15 (13.8)	35 (11.5)	5 (12.8)	7 (17.5)	67 (18.8)
不眠症	2 (7.1)	9 (8.3)	26 (8.6)	3 (7.7)	4 (10.0)	44 (12.4)
初期不眠症	1 (3.6)	5 (4.6)	5 (1.6)	0	0	11 (3.1)
中期不眠症	0	1 (<1)	3 (<1)	1 (2.6)	2 (5.0)	7 (2.0)
遺尿	0	1 (<1)	0	1 (2.6)	1 (2.5)	3 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
うつ病	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
異常な夢	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
激越	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
無オルガズム症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
不安	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
歯ぎしり	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
易刺激性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大うつ病	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
悪夢	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
精神障害 (cont.)						
睡眠の質低下	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
睡眠障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ねごと	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	2 (1.8)	11 (3.6)	0	4 (10.0)	17 (4.8)
流涎過多	0	2 (1.8)	7 (2.3)	0	1 (2.5)	10 (2.8)
口内乾燥	0	0	2 (<1)	0	1 (2.5)	3 (<1)
便秘	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
悪心	0	0	1 (<1)	0	1 (2.5)	2 (<1)
腹部不快感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嚥下障害	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
臨床検査	0	0	11 (3.6)	0	3 (7.5)	14 (3.9)
体重増加	0	0	6 (2.0)	0	2 (5.0)	8 (2.2)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
肝酵素上昇	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
拡張期血圧上昇	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血圧上昇	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心拍数増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	3 (2.8)	5 (1.6)	1 (2.6)	2 (5.0)	11 (3.1)
カタプレキシー	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (2.6)	1 (2.5)	4 (1.1)
過眠症	0	0	2 (<1)	0	1 (2.5)	3 (<1)
頭痛	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
神経系障害 (cont.)						
ブレインフォグ	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
味覚不全	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
錯感覚	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
嗅覚錯誤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (3.6)	1 (<1)	3 (<1)	0	2 (5.0)	7 (2.0)
食欲減退	1 (3.6)	0	0	0	2 (5.0)	3 (<1)
食欲亢進	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
高血糖	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
過食	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	6 (1.7)
口渇	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
胸部不快感	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
活力増進	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
疲労	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
熱感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.6)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (1.1)
発疹	1 (3.6)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
脱毛症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
多汗症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
心臓障害	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
動悸	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
洞性徐脈	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼障害	1 (3.6)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
ドライアイ	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
霧視	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
咽喉乾燥	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
転倒	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
四肢損傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
関節痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)
閉経期症状	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

Table 15.3.1.8.1
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term - NT1
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Oveporexton 0.5 mg BID (N=28) n (%)	Oveporexton 1 mg BID (N=109) n (%)	Oveporexton 2 mg BID (N=304) n (%)	Oveporexton 2 mg / 5 mg (N=39) n (%)	Oveporexton 7 mg QD (N=40) n (%)	Oveporexton Overall (N=356) n (%)
血管障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Data are summarized based on the TAK-861 dose level at the time of onset of the AE. N under each dose group is the total number of subjects who have been exposed to that dose level during the study.
Percentages are based on all subjects in the safety set within each column.
n = Number of subjects experiencing the event.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term.
MedDRA Dictionary (Version 28.0) was used for coding of adverse events.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Sort by descending frequency of SOC and then by descending frequency of PT within SOC using total number of subjects with TEAEs.
/tke/bdm/tbos/TAK861/studies/2003/interim_csr/programs/TFLs/prod/table_15_3_1_8_1 Data cutoff date: [redacted]20[redacted] Generated on: [redacted]20[redacted] 14:40

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

：添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active- And Placebo-Controlled, 5-Way Crossover Trial Evaluating the Abuse Potential of TAK-861 in Healthy Adult Nondependent Recreational Drug Users with Central Nervous System Stimulant Experience
試験の目的	主目的 · Drug Liking（“at this moment”）VAS により、TAK-861 の乱用可能性を相対評価する。 主な副目的 · Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS 及び High VAS により、TAK-861 の乱用可能性を相対評価する。 その他の副目的 · Bad Drug Effects VAS 及び Good Drug Effects VAS により、TAK-861 の乱用可能性を相対評価する。 · TEAE の発現割合により、TAK-861 の安全性／忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象に TAK-861 を単回経口投与したときの乱用可能性を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、5 期クロスオーバー試験であった。 適格な被験者は最初に、phentermine 75 mg とプラセボを識別する能力及び phentermine に対する忍容性を確認する選定期を完了した。選定期は 2×2 クロスオーバーデザインであり、各投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。 選定基準を満たした被験者は、5 種類の投与を 10 通りの投与順序で実施する Williams ラテン方格法を用いた 5 期クロスオーバーデザインの投与期に移行した。投与期の各投与の間には、TAK-861 の終末相における消失半減期（16～28 時間）に基づき 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 入院期間中（Day -1～Day 37）に PD、PK 及び安全性の評価を実施し、最終投与後の Day 43（±3 日）に安全性追跡調査を実施することとした。
対象	年齢が 18 歳以上 50 歳以下で、BMI が 20 kg/m^2 以上 34 kg/m^2 以下、体重 50 kg 以上の、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な男女を対象とした。過去 5 年間に 10 回以上及びスクリーニング前 12 週間以内に 1 回以上の中枢神経刺激薬（例：コカイン、アンフェタミン、メタンフェタミン、アンフェタミン／dextroamphetamine、メチルフェニデート又は phentermine）の使用歴があることを要件とした。健康状態は、既往歴、身体検査、バイタルサイン、心電図及び臨床検査により確認した。文書による同意及び治験実施計画書で規定した避妊法の使用に対する同意を取得した。
計画被験者数	50 例（選定期から投与期への移行例として）
投与方法、投与量及び投与期間	各被験者の試験参加期間は約 11 週間であり、最長 4 週間のスクリーニング期、4 日間の選定期、各投与の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を含む 5 つの投与期で構成された。投与期には、TAK-861 6、18 及び 30 mg、phentermine 75 mg 並びにプラセボを単回経口投与した。最後の投与期の約 7 日後に追跡調査を実施した。

項　　目	内　　容
評価項目 及び 評価基準	主要評価項目： · 両極型 VAS（0～100 ポイント）によりプラセボ及び phentermine と比較したときの Drug Liking（“at this moment”）に対する TAK-861 の E_{max} 主な副次評価項目： · 両極型 VAS（0～100 ポイント）によりプラセボ及び phentermine と比較したときの Overall Drug Liking に対する TAK-861 の E_{max} · 両極型 VAS（0～100 ポイント）によりプラセボ及び phentermine と比較したときの Take Drug Again（“overall”）に対する TAK-861 の E_{max} · 単極型 VAS（0～100 ポイント）によりプラセボ及び phentermine と比較したときの High（“at this moment”）に対する TAK-861 の E_{max} その他の副次評価項目： · 単極型 VAS（0～100 ポイント）によりプラセボ及び phentermine と比較したときの Bad Drug Effects（“at this moment”）に対する TAK-861 の E_{max} · 単極型 VAS（0～100 ポイント）によりプラセボ及び phentermine と比較したときの Good Drug Effects（“at this moment”）に対する TAK-861 の E_{max} · 追跡調査期も含めて試験期間中の 1 回以上の TEAE の発現（該当する場合）
統計手法	解析対象集団 選定期 · 選定期 randomized analysis set：選定期に無作為化されたすべての被験者 · 選定期安全性解析対象集団：選定期に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 投与期 · Randomized analysis set：投与期に無作為化されたすべての被験者 · 安全性解析対象集団：投与期に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 · Completer analysis set：randomized analysis set のうち、投与期のすべての投与を完了し、各投与後 1 時間以降 3 時間以内に Drug Liking（“at this moment”）VAS に 1 回以上回答したすべての被験者 · Modified completer analysis set：completer analysis set のすべての被験者から、Drug Liking（“at this moment”）VAS スコアの E_{max} が統計解析計画書で規定した除外基準に該当した被験者を除いた集団 · PK 解析対象集団：randomized analysis set のうち、投与期に TAK-861 の投与を 1 回以上受け、投与後に評価可能な PK 評価用検体が 1 回以上採取された被験者 PD の解析： Modified completer analysis set を対象として、投与期の評価項目を解析した。主要解析には、投与群、投与期及び投与順序を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた。持ち越し効果を評価し、統計学的に有意であればモデルに含めることとした。投与群間の比較では、最小二乗平均値の差、CI 及び p 値を示した。副次評価項目は、上記の主要評価項目と同じ線形混合効果モデル又は必要に応じてノンパラメトリックな手法を用いて評価し、該当する場合はベースライン値を共変量として含めた。多重性の調整は行わず、名目有意水準によって逐次的に仮説を検定した。各評価項目について、要約統計量及び時間推移を示した。 PK の解析： PK 解析対象集団を対象として実施した。投与群及び評価時点別に TAK-861 の血漿中濃度の要約統計量を示し、必要に応じて血漿中濃度の平均値の推移を示した。 安全性の解析： 選定期は選定期安全性解析対象集団、投与期は安全性解析対象集団を対象として実施した。有害事象は MedDRA を用いてコード化し、治験薬投与前及び治験薬投与後に発現した有害事象に分類して、投与群別に示した。バイタルサイン、臨床検査値及び心電図、並びに、これらのベースラインからの変化量及び事前に規定した臨床的に問題となる基準を満たした被験者の割合等について、投与群別に要約統計量を示した。
試験実施国 及び 医療機関数	米国、1 施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.13.2 試験成績

（1）被験者の内訳

投与期に移行した計 50 例が無作為化され、全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。うち 47 例（94.0%）が投与期を完了し、3 例（6.0%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止の理由は、同意撤回（2 例、4.0%）及びその他の理由（1 例、2.0%）であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。43 例（86.0%）が modified completer analysis set の基準を満たした。

（2）被験者背景

無作為化された 50 例において、性別は男性（88.0%）、人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人（60.0%）が多かった。年齢の平均値（SD）は 35.0（6.66）歳、BMI の平均値（SD）は 26.81（3.969）kg/m^2 であった。ほとんどの被験者が、過去及び最近にコカイン（98.0%）又はマリファナ（96.0%）を娯楽目的で使用したことを報告した。また、消費量は様々であったが、ほとんどの被験者がアルコール摂取歴及び喫煙歴を有していた。既往歴に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

（3）PD の結果

TAK-861 6、18 及び 30 mg、phentermine 75 mg 並びにプラセボ投与後の Drug Liking VAS スコアの E_{max} を統計学的に比較した結果を表 2.7.6.13-2 に、Drug Liking VAS スコアの平均値の推移を図 2.7.6.13-1 に示した。

陽性対照の phentermine 群で、主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいてもプラセボ群と比較して Drug Liking の E_{max} は統計学的に有意に高く、本試験の妥当性が示された。

TAK-861 6 mg 群の Drug Liking の E_{max} は phentermine 群と比較して統計学的に有意に低く、TAK-861 の乱用の可能性は phentermine と比較して低いことが示された。TAK-861 を臨床予定用量を上回る高用量（18 及び 30 mg）で投与したときの E_{max} は、phentermine と概ね同程度であった。Drug Liking の E_{max} がプラセボ群と同程度であった TAK-861 の用量群はなかった。

主な副次評価項目である Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS 及び High VAS の E_{max} は、TAK-861 6 mg 群では phentermine 群と比較して低く、高用量（18 及び 30 mg）群では phentermine 群と同程度であり、主要評価項目の結果と一貫していた。

その他の VAS による主観的評価からもこれらの結果が裏付けられた。Good Drug Effects VAS の結果は High VAS の結果と同様であった。Bad Drug Effects は軽微であり、すべての群で同程度であった。Any Drug Effects 及び Alertness/Drowsiness VAS のスコアには用量依存性がみられ、TAK-861 の高用量（18 及び 30 mg）群では phentermine 群と同程度であった。Drug Similarity VAS により、phentermine 及び TAK-861 はいずれも中枢神経刺激薬と一定の類似性を持つと評価された。

表 2.7.6.13-2　TAK-861、phentermine 及びプラセボを単回経口投与後の Drug Liking に対する E_{max} の統計学的比較（modified completer analysis set – 投与期）

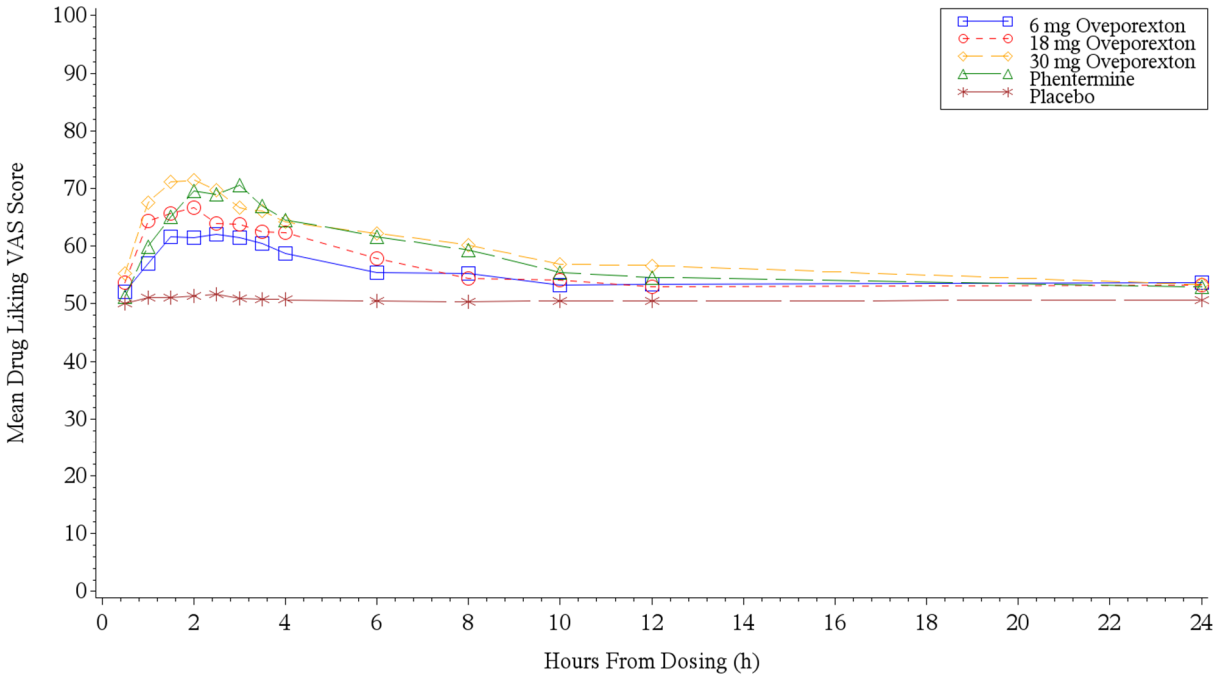
Treatment comparison (Test vs reference)	LSM (Test/reference) (n=43)	LSM difference (Test-reference)	95% LCL/UCL for difference	p-value
Phentermine (75 mg) vs placebo	76.5/52.2	24.3	20.84	<0.0001
Phentermine (75 mg) vs oveporexton 6 mg	76.5/66.9	9.6	4.95	0.0005
Phentermine (75 mg) vs oveporexton 18 mg	76.5/72.8	3.6	-1.17	0.1058
Phentermine (75 mg) vs oveporexton 30 mg	76.5/78.0	-1.5	-5.92	0.7148
Oveporexton 6 mg vs placebo	66.9/52.2	14.7	18.75	0.9313
Oveporexton 18 mg vs placebo	72.8/52.2	20.7	24.91	0.9998
Oveporexton 30 mg vs placebo	78.0/52.2	25.8	29.66	1.0000

Source: CSR Table 15.2.3.34

Comparisons of oveporexton versus placebo show a 95% UCL. Other Comparisons show a 95% LCL. All p values were 1-sided.

Drug Liking VAS Score: 0 = Strong disliking; 50 = Neither like nor dislike; 100 = Strong liking.

Note: For the comparison of oveporexton to placebo, failure to reject the null hypothesis ($p > 0.05$) does not provide statistical evidence of a difference in abuse potential between oveporexton and placebo, as measured by Drug Liking.



Source: CSR Figure 15.2.4.2.1

Drug liking VAS Score: 0 = strong disliking; 50 = neither like nor dislike; 100 = strong liking.

図 2.7.6.13-1　Drug Liking VAS スコアの平均値の推移（modified completer analysis set–投与期）

（4）PK の結果

TAK-861 6、18 及び 30 mg を単回経口投与したとき、投与後 1、2 及び 24 時間における TAK-861 の血漿中濃度は概ね用量比例的に上昇した。TAK-861 の血漿中濃度の平均値は投与後 2 時間で最高値に達し、TAK-861 6 mg を単回経口投与したときの投与後 2 時間における血漿中濃度は、第 3 相試験で評価した最大推奨用量である TAK-861 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの TAK-861 の $C_{max,ss}$ と概ね同程度であった。また、TAK-861 18 及び 30 mg を単回経口投与したときの投与後 2 時間における TAK-861 の血漿中濃度は、第

3 相試験で評価した最大推奨用量である TAK-861 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの TAK-861 の $C_{max,ss}$ と比較してそれぞれ約 3 倍及び 5 倍高かった。

（5）安全性の結果

本試験で検討したすべての用量で TAK-861 は安全であり、忍容性は概ね良好であった。本試験で重度の TEAE はみられなかった。TEAE の大部分は軽度であり、中等度の事象は 2 件のみであった（TAK-861 30 mg 群で 1 件、プラセボ群で 1 件）。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った TEAE のいずれもみられなかった。

TEAE は TAK-861 6 mg、18 mg 及び 30 mg 群のそれぞれ 22.4%、26.0%及び 33.3%、phentermine 群の 30.6%並びにプラセボ群の 8.0%にみられ、TAK-861 の高用量（18 及び 30 mg）群での発現割合がより高かった。多くみられた有害事象は、頭痛、悪心、不眠症、頻尿、多汗症、浮動性めまい及び多幸気分であった。

本試験では、血圧上昇及び心拍数増加、不眠症、尿関連事象、及び肝機能検査値上昇を AESI とした。AESI は TAK-861 群の最大 16.7%（30 mg 群）、phentermine 群の 10.2%及びプラセボ群の 0%にみられた。多くみられた AESI の PT 別の事象は不眠症及び頻尿であった。その他の事象の発現割合は低く、予期しない傾向は認められなかった。

乱用に関連する TEAE の発現割合は低く（TAK-861 群で 4.2%以下、phentermine 群で 10.2%、プラセボ群で 0%）、TAK-861 群では高用量（18 及び 30 mg）群でしかみられなかった。TAK-861 群でみられた乱用に関連する副作用の発現割合は、多幸気分がプラセボ群 0%、TAK-861 群 4.0%（2/50 例、いずれも 30 mg 群）及び phentermine 群 4.1%（2/49 例）、びくびく感がプラセボ群 0%、TAK-861 群 2.0%（1/50 例、18 mg 群）及び phentermine 群 0%であった。

中枢神経刺激薬の作用と考えられる収縮期血圧の用量依存的な上昇が認められたことを除き、臨床検査値、心電図及びバイタルサインのいずれにも臨床的に問題となる異常は認められなかった。

2.7.6.13.3 結論

本試験により、中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者において、TAK-861 6 mg を単回経口投与したときの乱用可能性は phentermine 75 mg を単回経口投与したときと比較して低いことが示された。

VAS による主観的評価の結果は、臨床予定用量を上回る用量で投与した TAK-861 の高用量（18 及び 30 mg）群と phentermine 75 mg 群とで同様であった。検討したすべての用量で TAK-861 は安全であり、忍容性は良好であった。TEAE は概して軽度であり、無治療で回復した。重度又は重篤な TEAE はみられなかった。

2.7.6.14 国際共同第 2 相　ナルコレプシータイプ 2 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TAK-861-2002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

2.7.6.14.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の表題	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of TAK-861 for the treatment of narcolepsy without cataplexy (narcolepsy type 2)
試験の目的	主目的： · MWT による睡眠潜時に基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 副目的： · ESS 合計スコアに基づき、EDS に対する TAK-861 の影響を評価する。 · TAK-861 の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、TAK-861 を 2 つの用法及び用量で経口投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する無作為化、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である。 除外基準に抵触せず、選択基準を満たした約 60 例の NT2 患者を 3 つの投与群（TAK-861 2 mg BID 群、2 mg/5 mg 群又はプラセボ群）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為化は、地域で層別して実施した。治験薬は、1 日 2 回（午前 8 時頃及び午前 11 時頃）、8 週間投与した。 本試験の参加に同意した被験者は、最長 45 日間のスクリーニング期に移行し、NT2 治療薬を使用している被験者についてはウォッシュアウトを行った。被験者は、初回スクリーニング来院以降、Day -16 までに e-diary への入力を開始することとした。 被験者は、以下の期間、実施医療機関に入院した。 · Day -2～Day 1（Day -2 の 1 泊入院は必須、Day -1 の 1 泊入院は任意） · Day 27～Day 28（1 泊入院） · Day 55～Day 56（1 泊入院） Week 8 の来院完了後、被験者は TAK-861 の別試験として実施されている LTE 試験に任意で参加できることとした。LTE 試験に登録された被験者については、本試験での後観察来院を不要とした。 LTE 試験に参加しなかった被験者に対しては、最終投与から約 7 日後に初回の後観察、並びに最終投与から約 28 日後に 2 回目の後観察（在宅）を行うよう最大限努めることとした。本試験を早期中止した被験者に対しては、できる限り早く早期中止来院時の評価を実施し、その後、最終投与から約 28 日後の後観察（来院又は在宅）を完了するよう最大限努めることとした。なお、LTE 試験に参加しない被験者においては、初回の後観察以降又は早期中止来院以降に、本試験への参加のために中止していた薬剤治療を再開できることとした。
対象	主な選択基準： 過去 5 年以内に NT2 と診断された 18 歳以上 70 歳以下の者。ただし、ICSD-3 で規定される適切な PSG/MSLT の実施の許容される最低限の基準を満たしたうえで診断された者とする。
計画被験者数	約 60 例
投与方法、投与量及び投与期間	以下の用法及び用量で TAK-861 又はプラセボを経口投与した。 · TAK-861 2 mg BID 投与（約 3 時間間隔） · TAK-861 2 mg を投与後、5 mg を投与（約 3 時間間隔） · プラセボ 治験薬は午前 8 時頃と午前 11 時頃に投与した。 治験薬は 8 週間投与した。
評価項目及び評価基準	主要評価項目： · MWT による平均睡眠潜時の Week 8 におけるベースラインからの変化量 副次評価項目： · ESS 合計スコアの Week 8 におけるベースラインからの変化量 · TEAE の 1 件以上の発現

項　　目	内　　容
統計手法	以下の解析対象集団を定義した。 · 最大の解析対象集団：無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受け、かつ、投与後の有効性データが 1 点以上得られたすべての被験者 · PK 解析対象集団：TAK-861 の投与を 1 回以上受け、評価可能な TAK-861 の血漿中濃度データが 1 点以上得られたすべての被験者 · 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 PK の解析： TAK-861 の血漿中濃度について、個別値を一覧表に示し、必要に応じて各予定評価時点及び TAK-861 の投与群別に要約統計量（平均値、SD、CV%、中央値、最小値及び最大値）を示した。また、ノンコンパートメント解析により算出した PK パラメータについて、個別値を一覧表に示し、各予定評価日及び TAK-861 の投与群別に要約統計量（平均値、SD、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%）を示した。 有効性の解析： MWT による平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は、評価時点、投与群、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM を用いて解析した。ベースライン時の年齢及び平均睡眠潜時を共変量として含めた。この MMRM に基づき、平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の推定値、SE 及び 95% CI を投与群別に算出し、また、当該変化量の TAK-861 の各投与群とプラセボ群との差の推定値、SE、95% CI 及び p 値について算出した。 ESS 合計スコアのベースラインからの変化量についても、MWT と同様の MMRM に基づき解析した。 安全性の解析： TEAE を投与群別に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの実測値並びにベースラインからの変化量を投与群別に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図の顕著な異常値の基準に該当する被験者数及び割合を投与群別に要約した。
試験実施国及び医療機関数	フランス、イタリア、日本、スペイン、米国、28 施設
試験実施期間	2023 年 1 月 9 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2023 年 12 月 25 日（最後の被験者の最終来院／連絡日）

2.7.6.14.2 試験成績

（1）被験者の内訳

71 例が組入れ及び無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された。試験完了例は 62 例（プラセボ群 21 例、TAK-861 2 mg BID 群 19 例、2 mg/5 mg 群 22 例）であり、9 例（プラセボ群 3 例、TAK-861 2 mg BID 群 4 例、2 mg/5 mg 群 2 例）が試験を中止した。中止理由は、有害事象（プラセボ群 1 例、TAK-861 2 mg BID 群 2 例）、治験実施計画書からの逸脱（TAK-861 2 mg BID 群及び 2 mg/5 mg 群各 1 例）、被験者の自発的な中止（プラセボ群及び TAK-861 2 mg/5 mg 群各 1 例）、Other（プラセボ群及び TAK-861 2 mg BID 群各 1 例）であった。

（2）被験者背景

人口統計学的特性は投与群間で類似しており、人種は白人が多く、民族は非ヒスパニック／ラテン系が多かった。投与群間で男女比に明らかな違いはなかった。

原疾患のベースライン特性は投与群間で概して類似しており、診断時の年齢及び症状発現時の年齢の各中央値は、投与群間で類似していた。ベースライン時の睡眠潜時及び ESS 合計スコアは、投与群間で概ね同程度であった。

（3）PK の結果

TAK-861 を 2 mg BID〔各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は 3 時間〕又は 2 mg/5 mg（各投与日の午前 8 時に 2 mg を投与し、3 時間の間隔を空けて午前 11 時に 5 mg を投与）の用法及び用量で反復経口投与したとき、TAK-861 の $C_{max,1}$ 及び $C_{max,2}$（それぞれ 1 回目及び 2 回目投与後の C_{max}）の幾何平均値は、いずれの投与群においても Day 28 と Day 56 で同程度であった。また、本試験で NT2 患者から得られた TAK-861 の PK プロファイルは、それまでに実施した TAK-861 の臨床試験から得られた PK データに基づき概ね予測可能な結果であった。

（4）有効性の結果

1）MWT による平均睡眠潜時

ベースライン時の MWT による平均睡眠潜時は、投与群間で同程度であった。

MWT による平均睡眠潜時の Week 8 におけるベースラインからの変化量について、TAK-861 2 mg BID 群及び 2 mg/5 mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長は示されなかった（表 2.7.6.14-2）。なお、TAK-861 2 mg/5 mg 群では、Week 4 においてプラセボ群と比較して名目上有意（p=0.001）な延長が示された（表 2.7.6.14-2）。

表 2.7.6.14-2　線形混合効果モデルに基づく MWT による平均睡眠潜時（分）のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Visit / Treatment group	n	Estimate (SE)	95% CI	Estimated Difference from Placebo: Estimate (SE)	95% CI	p-value	Adjusted p-value
Week 4							
Placebo	20	-0.41 (1.966)	(-4.26, 3.45)	-	-	-	-
TAK-861 2 mg BID	20	0.24 (1.961)	(-3.60, 4.08)	0.64 (2.779)	(-4.80, 6.09)	0.816	-
TAK-861 2 mg/5 mg	22	8.47 (1.852)	(4.84, 12.10)	8.88 (2.707)	(3.57, 14.18)	0.001	-
Week 8							
Placebo	21	2.14 (2.246)	(-2.26, 6.55)	-	-	-	-
TAK-861 2 mg BID	19	1.90 (2.384)	(-2.77, 6.57)	-0.24 (3.277)	(-6.67, 6.18)	0.940	0.989
TAK-861 2 mg/5 mg	22	4.54 (2.300)	(0.03, 9.05)	2.40 (3.227)	(-3.93, 8.72)	0.458	0.916

Source: Abbreviated CSR Table 15.2.1.3.
The analysis used a linear mixed effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, age, prior use of narcolepsy medications, treatment, visit and treatment-by-visit interaction.
A Jump-to-Placebo multiple imputation approach was used to impute missing data due to intercurrent events.
Adjusted p-values: the smallest significance level used to reject a hypothesis adjusting for multiplicity.

2）ESS

ベースライン時の ESS 合計スコアは、投与群間で同程度であった。

ESS 合計スコアの Week 8 におけるベースラインからの変化量について、TAK-861 2 mg BID 群及び 2 mg/5 mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下（改善）は示されなかった。なお、TAK-861 2 mg/5 mg 群の Week 4 及び Week 8 におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して数値上大きな低下を示した。

（5）安全性の結果

1）有害事象

TEAE の発現割合は、プラセボ群で 33.3%、TAK-861 2 mg BID 群で 43.5%、2 mg/5 mg 群で 75.0%であった。TEAE の程度は、いずれも軽度又は中等度であり、重度の事象はみられなかった。

いずれかの投与群で 2 例以上にみられた TEAE を表 2.7.6.14-3 に示した。TAK-861 群全体で 10%以上の被験者にみられた TEAE は、頻尿（23.4%）及び不眠症（14.9%）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、プラセボ群で 8.3%、TAK-861 群全体で 38.3%であった。TAK-861 群全体で 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、頻尿（23.4%）、不眠症（14.9%）、尿意切迫（6.4%）、及び尿失禁（4.3%）であった。

死亡又は重篤な TEAE はみられなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 例に発現し、プラセボ群の 1 例に自殺念慮が、TAK-861 2 mg BID 群の 1 例に不眠症がそれぞれみられた。このうち、不眠症は治験薬と関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。

本試験では、血圧上昇及び心拍数増加、不眠症並びに尿関連事象を AESI とした。不眠症の AESI の発現割合は、プラセボ群で 8.3%、TAK-861 群全体で 14.9%であった。尿関連事象の AESI は、プラセボ群ではみられず、TAK-861 群全体では 34.0%でみられた。血圧上昇及び心拍数増加の AESI は、いずれの投与群にもみられなかった。

表 2.7.6.14-3　いずれかの投与群で 2 例以上にみられた TEAE（安全性解析対象集団）

		TAK-861		
	Placebo (N=24)	2 mg BID (N=23)	2 mg/5 mg (N=24)	Overall (N=47)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頻尿	0	3 (13.0)	8 (33.3)	11 (23.4)
不眠症	2 (8.3)	2 (8.7)	5 (20.8)	7 (14.9)
尿意切迫	0	1 (4.3)	2 (8.3)	3 (6.4)
頭痛	0	0	2 (8.3)	2 (4.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (8.7)	0	2 (4.3)
尿失禁	0	0	2 (8.3)	2 (4.3)

Source: Abbreviated CSR Table 15.3.1.4
MedDRA Ver.26.1

2）臨床検査、バイタルサイン及び心電図

臨床検査評価では、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。また、臨床的に意味のある肝機能検査値上昇も認められなかった。

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平均変化量において臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

臨床的に意味のある心電図検査異常は認められなかった。

（6）結論

- NT2 患者の EDS に対し、TAK-861 は客観的評価（MWT による平均睡眠潜時）及び主観的評価（ESS 合計スコア）のいずれにおいても統計学的に有意な改善を示さなかった。
- TAK-861 の安全性及び忍容性は、概して良好であった。