



Better Health, Brighter Future

会社名 武田薬品工業株式会社

代表者 代表取締役社長 CEO クリストフ・ウェバー

(コード番号 4502 東証プライム市場)

報道関係問合せ先 ジャパンコミュニケーションズ

米山 祐子 070-2610-6609

E-mail: yuko.yoneyama@takeda.com

2025 年 9 月 8 日

**世界睡眠学会「World Sleep 2025」におけるナルコレプシータイプ 1 を対象とした
画期的な oveporexton (TAK-861) の第 3 相臨床試験プログラムのデータ発表について**

当社は、ナルコレプシータイプ 1 (NT1) を対象とした、ファースト・イン・クラスとなる可能性を持つ経口オレキシン 2 受容体 (OX2R) 選択的作動薬である oveporexton (TAK-861) の 2 つの国際共同第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験のデータについて、本日午後 3 時 15 分 (シンガポール時間) より、シンガポールで開催される世界睡眠学会「World Sleep 2025」において複数の口頭発表を行うこととお知らせします。詳細は、添付のプレスリリースおよびプレゼンテーションをご覧ください。

なお、これら試験のトップライン結果については、2025 年 7 月 14 日付け「ナルコレプシータイプ 1 を対象とした oveporexton (TAK-861) の 2 つの重要な第 3 相臨床試験における良好なトップライン結果について」において公表しています。

また、本試験の結果が、当社の 2026 年 3 月 31 日に終了する会計年度 (2025 年度) の通期連結業績予想に与える影響は軽微です。

以上



Better Health, Brighter Future

会社名 武田薬品工業株式会社

代表者 代表取締役社長 CEO クリストフ・ウェバー

(コード番号 4502 東証プライム市場)

報道関係問合せ先 ジャパンコミュニケーションズ

米山 祐子 070-2610-6609

E-mail: yuko.yoneyama@takeda.com

News Release

2025 年 9 月 8 日

世界睡眠学会「World Sleep 2025」におけるナルコレプシータイプ 1 を対象とした 画期的な oveporexton (TAK-861) の第 3 相臨床試験プログラムのデータ発表について

- ― 当社はオレキシンサイエンスのリーディングカンパニーであり、2025 年度から世界各国での承認申請に向け順調に進捗
- ― 主要な第3相臨床試験結果に基づく4演題の oveporexton 関連の口頭発表で、ナルコレプシータイプ1の種々の症状において統計的に有意かつ臨床的に意義ある改善が報告され、治療の新たな時代となる可能性を示す
- ― oveporexton の忍容性は概ね良好であり、安全性プロファイルはこれまでの臨床試験と同様

当社は、ナルコレプシータイプ 1 (NT1) を対象とした、ファースト・イン・クラスとなる可能性を持つ経口オレキシン 2 受容体 (OX2R) 選択的作動薬である oveporexton (TAK-861) の 2 つの国際共同第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験のデータ¹について、本日午後 3 時 15 分 (シンガポール時間) より、シンガポールで開催される世界睡眠学会「World Sleep 2025」(以下、本学会)において複数の口頭発表を行うことをお知らせします。

FirstLight (TAK-861-3001) と RadiantLight (TAK-861-3002) の両試験ともに、NT1 の幅広い症状に該当するすべての主要評価項目および副次評価項目においてプラセボと比較して統計学的に有意な改善が示されており、12 週時点では、すべての用量群 (1mg1 日 2 回/2mg1 日 2 回) で p 値は <0.001 でした。oveporexton の忍容性は概ね良好であり、安全性プロファイルはこれまでの臨床試験と同様でした。治験薬と関連のある重篤な有害事象の報告はありませんでした。主な有害事象は不眠、尿意切迫および頻尿でした。

NT1 は、脳内のオレキシンニューロンが減少することで引き起こされる慢性かつまれな神経疾患であり、それにとまなう様々な症状は日常生活に支障をきたす症状を引き起こします。現在、利用可能な標準治療は、患者さんが直面する症状の一部にしか対処できていない可能性があります。オレキシン作動薬である oveporexton は、NT1 を引き起こすオレキシンの欠乏に対処することにより、NT1 の広範な症状を改善するように設計されています。

FirstLight 第 3 相臨床試験の治験責任医師であり、発表著者の 1 人である Emmanuel Mignot 博士 (M.D., Ph.D.) は、「私たちの研究では、オレキシン欠乏が NT1 の原因であり、日中の過度の眠気や情動脱力発作 (カタプレキシー) などの症状を引き起こすことが示されています。OX2R を標的とする武田薬品の革新的な努力により、oveporexton の第 3 相臨床試験で良好な結果が得られました。これにより、NT1 の根底にある

原因に対処する初のオレキシシン治療に大きく近づき、現在の治療パラダイムを変革する可能性があります」と述べています。

oveporexton は当社の研究所で発見されました。第 3 相臨床試験である oveporexton プログラムは、NT1 を対象とした最大規模で最も包括的な開発プログラムの 1 つです。これらの試験では、19 カ国から 273 例の患者さんを対象に、12 週間にわたり 14 の主要評価項目および副次評価項目を検討しました。これらの試験を完了した被験者の 95%以上が実施中の長期継続投与 (Long-Term Extension, LTE) 試験に組み入れられました。

本学会での口頭発表には、覚醒度に対する客観的評価および患者報告による主観的評価の他、カタプレキシー、症状の重症度および生活の質を含む以下のデータが含まれます^{2,3,4,5}。

- **覚醒**: oveporexton は日中の過度の眠気 (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) を改善し、12 週時点の覚醒維持検査 (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) による平均睡眠潜時およびエプワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale, ESS) スコアのベースラインからの変化が、すべての用量群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示しました。2mg1 日 2 回投与群の被験者の大多数が、MWT で正常範囲内 (≥ 20 分) とされる覚醒を達成し、被験者の 85%近くが健常者と同程度の ESS スコア (≤ 10) を達成しました。
- **カタプレキシー**: oveporexton 群の 1 週間あたりのカタプレキシー発現率 (Weekly Cataplexy Rate, WCR) は、12 週にわたり、すべての用量群でプラセボ群と比較して有意に低下しました (ベースラインからの変化率の中央値は 80%超)。カタプレキシーが発現しない日の頻度をプラセボ群と比較した検討では、中央値でベースラインでは週あたり 0 日であったのが、12 週時点で週あたり 4~5 日にまで改善しました。カタプレキシーは NT1 の特徴的な症状であり、強い感情によって引き起こされる筋緊張の突然の喪失です。
- **症状の重症度**: oveporexton は、プラセボ群と比較して、ナルコレプシー重症度尺度 (narcolepsy severity scale, NSS-CT) の総スコアにおいて、ベースラインから統計学的に有意な変化を示し、すべての用量群で 70%を超える被験者が最も低い重症度 (軽度、スコア 0~14) を示しました。また、種々のナルコレプシー症状に対する患者の全体的な自己評価となる Patient Global Impression of Change (PGI-C) スコアでは、統計学的に有意な改善が認められ、投与を受けたほぼすべての被験者 (97%) において改善が報告されました。
- **生活の質**: SF-36 (Short Form-36-item) による生活の質の評価において、oveporexton は統計学的に有意な改善をもたらし、スコアは正常範囲とされるレベルにまで達しました。これらの結果は、EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimension 5-Level) を含む探索的評価項目の顕著な改善によって裏付けられています。
- **安全性プロファイル**: いずれの試験でも、oveporexton の忍容性は概ね良好でした。治験薬と関連のある重篤な有害事象の報告はありませんでした。過去の臨床試験で得られた結果と同様に、最も多く認められた有害事象は不眠、尿意切迫および頻尿でした。ほとんどの有害事象は軽度から中等度でした。

当社のニューロサイエンス疾患領域ユニットヘッド兼グローバル開発ヘッドであるサラ・シーク (MD, M.Sc., B.M., B.Ch, MRCP) は、「当社はオレキシシンのサイエンスと医薬品開発におけるリーダーシップを活かし、規制当局と協力して oveporexton を患者さんに迅速にお届けすることを目指しています。本学会でこの革新的な結果をお伝えできることを大変嬉しく思います。この結果は、患者さんにとって重要となる複数の治療指標で確認されており、治療の新たな時代の可能性を示すものです」と述べています。

本学会では、口頭およびポスターセッションで、NT1 患者さんに対するスティグマの影響、より正確な NT1 診断のための睡眠アルゴリズムおよびオレキシンバイオマーカーの評価、患者さんの治療満足度調査、認知機能、マイクロスリープ、日中の入眠症状に対する影響等、oveporexton 第 2b 相臨床試験からの追加解析結果の発表も行う予定です。

第 3 相臨床試験の結果が、2026 年 3 月 31 日に終了する会計年度(2025 年度)の通期連結業績予想に与える影響は軽微です。

投資家向けカンファレンスコールおよびウェブキャストの詳細について

当社は、本日 9 月 8 日午後 8:30~9:45(日本時間)/午後 7:30~8:45(シンガポール時間)/午前 7:30~8:45(米国東部標準時間)に、oveporexton の第 3 相臨床試験データおよび市場機会について説明会を開催します。プレゼンテーション用のスライドとウェブキャストの登録リンクは[こちら](#)からご利用いただけます。イベント終了後、オンデマンドの再放送が当社ウェブサイトにて視聴可能となります。

oveporexton(TAK-861)について

oveporexton(TAK-861)は OX2R 選択的作動薬として開発中であり、OX2R を選択的に刺激してシグナル伝達を回復させ、NT1 を引き起こすオレキシン欠乏に対処します。OX2R を活性化することにより、覚醒を促進し、カタプレキシーや、異常な急速眼球運動(Rapid Eye Movement, REM)睡眠関連の症状を軽減して、日中および夜間の広範な症状に対処するように設計されています。

FirstLight および RadiantLight 第 3 相臨床試験について

FirstLight (TAK-861-3001;[NCT06470828](#)) および RadiantLight (TAK-861-3002;[NCT06505031](#)) は、NT1 患者さんを対象に、12 週間にわたり oveporexton の有効性、安全性および忍容性をプラセボと比較評価する国際、多施設共同、プラセボ対照試験です。これらの試験は 19 カ国で実施され、登録は 6 カ月以内に完了しました。FirstLight 試験には 168 例が登録され、3 つの投与群(1 日 2 回 2mg 群、1mg 群およびプラセボ群)のいずれかに無作為に割り付けられました。RadiantLight 試験には 105 例が登録され、2 つの投与群(1 日 2 回 2mg 群およびプラセボ群)に無作為に割り付けられました。両試験の主要評価項目は、覚醒の標準的な指標である覚醒維持検査(Maintenance of Wakefulness Test, MWT)で測定した EDS の改善でした。主な副次評価項目は、エプワース眠気尺度(Epworth Sleepiness Scale, ESS)で評価した EDS およびカタプレキシーの評価指標である 1 週間あたりのカタプレキシー発現率(Weekly Cataplexy Rate, WCR)の改善でした。また、これらの試験では、被験者の持続的注意力、被験者の全般的な生活の質、ナルコレプシー症状の範囲および日常生活機能に対する oveporexton の影響、ならびに oveporexton の安全性および忍容性も評価しました。

武田薬品のオレキシンフランチャイズについて

当社は、様々なオレキシン疾患に最適化されたプロファイルを持つ、前臨床および臨床段階のオレキシンフランチャイズを有する、オレキシンサイエンスのリーダーです。オレキシンは、睡眠・覚醒パターンの重要な調節因子であり、注意、気分、代謝および呼吸を含むその他の重要な機能に関与しています。oveporexton (TAK-861)は、当社のオレキシンフランチャイズにおける OX2R 作動薬のリードプログラムであり、米国食品医薬品局および中国国家医薬品监督管理局から NT1 における日中の過度の眠気の治療に対するブレー

クスルーセラピーの指定を受けています。当社は、オレキシン神経ペプチドの濃度が正常範囲内の患者集団を対象とした他のオレキシン作動薬についても開発を進めており、経口 OX2R 作動薬である TAK-360 は現在、第 2 相臨床試験にてナルコレプシータイプ 2 (NT2) および特発性過眠症 (IH) の治療薬として開発中です。また、オレキシニングナルの伝達が関与する可能性のある他の適応症についても検討されています。さらに、前臨床段階のアセットとして TAK-495 の開発も進められており、2025 年度中に臨床試験入りする予定です。

＜武田薬品について＞

武田薬品工業株式会社 (TSE:4502/NYSE:TAK) は、世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献することを目指しています。消化器系・炎症性疾患、希少疾患、血漿分画製剤、オンコロジー (がん)、ニューロサイエンス (神経精神疾患)、ワクチンといった主要な疾患領域および事業分野において、革新的な医薬品の創出に向けて取り組んでいます。パートナーとともに、強固かつ多様なパイプラインを構築することで新たな治療選択肢をお届けし、患者さんの生活の質の向上に貢献できるよう活動しています。武田薬品は、日本に本社を置き、自らの企業理念に基づき患者さんを中心に考えるというバリュー (価値観) を根幹とする、研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニーです。2 世紀以上にわたり形作られてきた価値観に基づき、社会における存在意義 (パーパス) を果たすため、約 80 の国と地域で活動しています。

詳細については、<https://www.takeda.com/jp/> をご覧ください。

＜重要な注意事項＞

本注意事項において、「ニュースリリース」とは、本ニュースリリースに関して武田薬品工業株式会社 (以下、「武田薬品」) によって説明又は配布された本書類並びに一切の口頭のプレゼンテーション、質疑応答及び書面又は口頭の資料を意味します。本ニュースリリース (それに関する口頭の説明及び質疑応答を含みます) は、いかなる法域においても、いかなる有価証券の購入、取得、申込み、交換、売却その他の処分の提案、案内若しくは勧誘又はいかなる投票若しくは承認の勧誘のいずれの一部を構成、表明又は形成するものではなく、またこれを行うことを意図しておりません。本ニュースリリースにより株式又は有価証券の募集を公に行うものではありません。米国 1933 年証券法の登録又は登録免除の要件に基づいて行うものを除き、米国において有価証券の募集は行われません。本ニュースリリースは、(投資、取得、処分その他の取引の検討のためではなく) 情報提供のみを目的として受領者により使用されるという条件の下で (受領者に対して提供される追加情報と共に) 提供されております。当該制限を遵守しなかった場合には、適用のある証券法違反となる可能性があります。

武田薬品が直接的に、又は間接的に投資している会社は別々の会社になります。本ニュースリリースにおいて、「武田薬品」という用語は、武田薬品及びその子会社全般を参照するものとして便宜上使われていることがあります。同様に、「当社 (we, us 及び our)」という用語は、子会社全般又はそこで勤務する者を参照していることもあり得ます。これらの用語は、特定の会社を明らかにすることが有益な目的を与えない場合に用いられることもあり得ます。

＜将来に関する見通し情報＞

本ニュースリリース及び本ニュースリリースに関して配布された資料には、武田薬品の見積もり、予測、目標及び計画を含む武田薬品の将来の事業、将来のポジション及び業績に関する将来見通し情報、理念又は見解が含まれています。将来見通し情報は、「目標にする (targets)」、「計画する (plans)」、「信じる (believes)」、「望む (hopes)」、「継続する (continues)」、「期待する (expects)」、「めざす (aims)」、「意図する (intends)」、「確実にする (ensures)」、「だろう (will)」、「かもしれない (may)」、「すべきであろう (should)」

「であろう(would)」、「かもしれない(could)」、「予想される(anticipates)」、「見込む(estimates)」、「予想する(projects)」、「予測する(forecasts)」、「見通し(outlook)」などの用語若しくは同様の表現又はそれらの否定表現を含むことが多いですが、それに限られるものではありません。これら将来見通し情報は、多くの重要な要因に関する前提に基づいており、実際の結果は、将来見通し情報において明示又は暗示された将来の結果とは大きく異なる可能性があります。その重要な要因には、日本及び米国の一般的な経済条件並びに国際貿易関係に関する状況を含む武田薬品のグローバルな事業を取り巻く経済状況、競合製品の出現と開発、税金、関税その他の貿易関連規則を含む関連法規の変更、臨床的成功及び規制当局による判断とその時期の不確実性を含む新製品開発に内在する困難、新製品及び既存製品の商業的成功の不確実性、製造における困難又は遅延、金利及び為替の変動、市場で販売された製品又は候補製品の安全性又は有効性に関するクレーム又は懸念、新規コロナウイルス・パンデミックのような健康危機、温室効果ガス排出量の削減又はその他環境目標の達成を可能にする武田薬品の環境・サステナビリティに対する取り組みの成功、人工知能(AI)を含むデジタル技術の統合をはじめとする、業務効率化、生産性向上又はコスト削減に向けた武田薬品の取り組み、その他の事業再編に向けた取り組みが、期待されるベネフィットに寄与する程度、武田薬品のウェブサイト(<https://www.takeda.com/jp/investors/sec-filings-and-security-reports/>)又は www.sec.gov において閲覧可能な米国証券取引委員会に提出した Form 20-F による最新の年次報告書並びに武田薬品の他の報告書において特定されたその他の要因が含まれます。武田薬品は、法律や証券取引所の規則により要請される場合を除き、本ニュースリリースに含まれる、又は武田薬品が提示するいかなる将来見通し情報を更新する義務を負うものではありません。過去の実績は将来の経営結果の指針とはならず、また、本ニュースリリースにおける武田薬品の経営結果及び情報は武田薬品の将来の経営結果を示すものではなく、また、その予測、予想、保証又は見積もりではありません。

<医療情報>

本ニュースリリースには、製品に関する情報が含まれておりますが、それらの製品は、すべての国で発売されているものではなく、また国によって異なる商標、効能、用量等で販売されている場合もあります。ここに記載されている情報は、開発品を含むいかなる医療用医薬品を勧誘、宣伝又は広告するものではありません。

<参照資料>

1. これら試験のトップライン結果については、2025年7月14日付け「ナルコレプシータイプ1を対象とした oveporexton (TAK-861) の2つの重要な第3相臨床試験における良好なトップライン結果について」において公表しています。
2. Mignot E, Arnulf I, Plazzi G, et al. Efficacy and safety of Oveporexton (TAK-861), an oral orexin receptor 2 agonist for the treatment of narcolepsy type 1: results from a phase 3 randomized study in Europe, Japan, and North America. Presented at: World Sleep Congress 2025; 2025 Sep 8; Singapore.
3. Dauvilliers Y, Antczak J, Buntinx E, et al. Efficacy and safety of Oveporexton (TAK-861) for the treatment of narcolepsy type 1: results from a phase 3 randomized study in Asia, Australia, and Europe. Presented at: World Sleep Congress 2025; 2025 Sep 8; Singapore.
4. Sivam S, Hsiao S, Du Y, et al. Effect of the Oral Orexin Receptor 2 Agonist Oveporexton (TAK-861) on Quality of Life in Individuals with NT1 over 21 weeks. Presented at: World Sleep Congress 2025; 2025 Sep 8; Singapore.
5. Barateau L, Arnulf I, Dauvilliers, Y, et al. Effect of Oral Orexin Receptor 2 Agonist Oveporexton (TAK-861) on the Severity of Symptoms in Individuals With Narcolepsy Type 1: Results From Two Phase 3 Studies. Presented at: World Sleep Congress 2025; 2025 Sep 8; Singapore.

以上



オレキシンプランチャイズを先導する oveporextonの臨床第3相試験データと商業化に向けた準備



世界睡眠学会 World Sleep Congress 2025

2025年9月8日

本資料は、株主、投資家及びアナリストの皆様にご提供することを目的として作成及び配布されるものであり、特定の医薬品等の購入・処方等を促すためのものではありません。本資料は、医療関係者、患者さん、その他上記対象者以外の方を対象にせず、上記対象者以外の方による利用、及び、上記目的以外の目的での利用を禁止いたします。

Better Health, Brighter Future

重要な注意事項



本注意事項において、「プレゼンテーション（presentation）」とは、本プレゼンテーションに関して武田薬品工業株式会社（以下、「**武田薬品**」）によって説明又は配布された本書類並びに一切の口頭のプレゼンテーション、質疑応答及び書面又は口頭の資料を意味します。本プレゼンテーション（それに関する口頭の説明及び質疑応答を含みます）は、いかなる法域においても、いかなる有価証券の購入、取得、申込み、交換、売却その他の処分の提案、案内若しくは勧誘又はいかなる投票若しくは承認の勧誘のいずれの一部を構成、表明又は形成するものではなく、またこれを行うことを意図しておりません。本プレゼンテーションにより株式又は有価証券の募集を公に行うものではありません。米国 1933 年証券法の登録又は登録免除の要件に基づいて行うものを除き、米国において有価証券の募集は行われません。本プレゼンテーションは、（投資、取得、処分その他の取引の検討のためではなく）情報提供のみを目的として受領者により使用されるという条件の下で（受領者に対して提供される追加情報と共に）提供されております。当該制限を遵守しなかった場合には、適用のある証券法違反となる可能性があります。

武田薬品が直接的に、又は間接的に投資している会社は別々の会社になります。本プレゼンテーションにおいて、「武田薬品」という用語は、武田薬品及びその子会社全般を参照するものとして便宜上使われていることがあります。同様に、「当社（we、us及びour）」という用語は、子会社全般又はそこで勤務する者を参照していることもあり得ます。これらの用語は、特定の会社を明らかにすることが有益な目的を与えない場合に用いられることもあり得ます。

本プレゼンテーションに記載されている製品名は、武田薬品又は各所有者の商標又は登録商標です。

将来に関する見通し情報

本プレゼンテーション及び本プレゼンテーションに関して配布された資料には、武田薬品の見積もり、予測、目標及び計画を含む武田薬品の将来の事業、将来のポジション及び業績に関する将来見通し情報、理念又は見解が含まれています。将来見通し情報は、「目標にする（targets）」、「計画する（plans）」、「信じる（believes）」、「望む（hopes）」、「継続する（continues）」、「期待する（expects）」、「めざす（aims）」、「意図する（intends）」、「確実にする（ensures）」、「だろう（will）」、「かもしれない（may）」、「すべきであろう（should）」、「であろう（would）」、「かもしれない（could）」、「予想される（anticipates）」、「見込む（estimates）」、「予想する（projects）」、「予測する（forecasts）」、「見通し（outlook）」などの用語若しくは同様の表現又はそれらの否定表現を含むことが多いですが、それに限られるものではありません。これら将来見通し情報は、多くの重要な要因に関する前提に基づいており、実際の結果は、将来見通し情報において明示又は暗示された将来の結果とは大きく異なる可能性があります。その重要な要因には、日本及び米国の一般的な経済条件を含む武田薬品のグローバルな事業を取り巻く経済状況、競合製品の出現と開発、関連法規の変更、臨床的成功及び規制当局による判断とその時期の不確実性を含む新製品開発に内在する困難、新製品及び既存製品の商業的成功の不確実性、製造における困難又は遅延、金利及び為替の変動、市場で販売された製品又は候補製品の安全性又は有効性に関するクレーム又は懸念、新規コロナウイルス・パンデミックのような健康危機、温室効果ガス排出量の削減又はその他環境目標の達成を可能にする武田薬品の環境・サステナビリティに対する取り組みの成功、人工知能（AI）を含むデジタル技術の統合をはじめとする、業務効率化、生産性向上又はコスト削減に向けた武田薬品の取り組み、その他の事業再編に向けた取り組みが、期待されるベネフィットに寄与する程度、武田薬品のウェブサイト（<https://www.takeda.com/jp/investors/sec-filings-and-security-reports/>）又はwww.sec.govにおいて閲覧可能な米国証券取引委員会に提出したForm 20-Fによる最新の年次報告書並びに武田薬品の他の報告書において特定されたその他の要因が含まれます。武田薬品は、法律や証券取引所の規則により要請される場合を除き、本プレゼンテーションに含まれる、又は武田薬品が提示するいかなる将来見通し情報を更新する義務を負うものではありません。過去の実績は将来の経営結果の指針とはならず、また、本プレゼンテーションにおける武田薬品の経営結果及び情報は武田薬品の将来の経営結果を示すものではなく、また、その予測、予想、保証又は見積もりではありません。

ピーク時売上高想定およびPTRS予測（Probability of Technical and Regulatory Success、技術的および規制上の成功確率）

本プレゼンテーションで言及されるピーク時売上高の範囲は、技術的および規制上の成功確率を考慮して調整されていない推定値であり、予想または目標とみなされるべきではありません。これらのピーク時売上高の範囲は、将来起こりうるとは限らないさまざまな商業的シナリオについての武田薬品の評価に基づきます。本プレゼンテーションで言及されるPTRSは、特定の適応症における特定の製品の規制当局による承認取得の可能性に関する武田薬品の社内推定値です。これらの推定は、武田薬品の担当責任者の主観的判断を反映したものであり、社内計画に使用するため、武田薬品のポートフォリオ・レビュー・コミッティーの承認を得ています。

医療情報

本プレゼンテーションには、製品に関する情報が含まれておりますが、それらの製品は、すべての国で発売されているものではなく、また国によって異なる商標、効能、用量等で販売されている場合もあります。ここに記載されている情報は、開発品を含むいかなる医療用医薬品を勧誘、宣伝又は広告するものではありません。

オレキシンスイエンスの先駆者として、oveporextonによって ナルコレプシータイプ1（NT1）患者さんの治療の新たな時代を切り開く可能性



1

NT1はオレキシン欠乏
により引き起こされる

2

Oveporextonは、
NT1の根本原因となる
オレキシン欠乏を標的に設計された
革新的なオレキシン療法

3

臨床第3相試験の結果は、
oveporextonが患者さんに
とって重要な治療成果を
達成する可能性を示した

**Oveporextonの米国およびグローバル申請は2025年度開始に向け想定通り進捗
グローバルのピーク時売上高想定は20-30億米ドル以上**

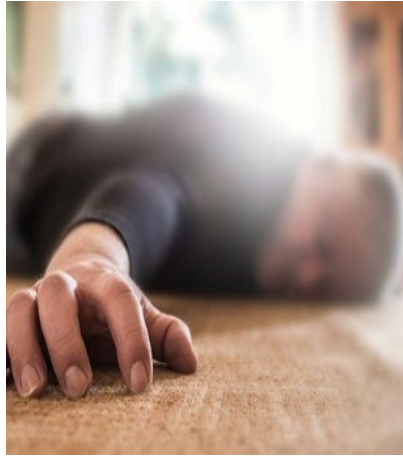
ナルコレプシータイプ1 患者さんは 日中、夜間ともに生じる症状により衰弱し、日常生活に影響が生じることが多い



日中の症状



日中の過度の眠気
(EDS)



情動脱力発作
(カタプレキシー)

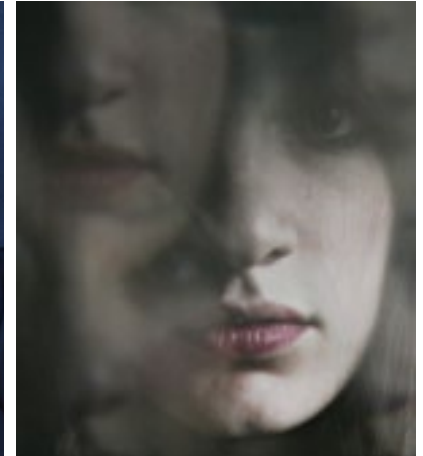


認知機能障害

夜間の症状



夜間の睡眠分断、
不快な夢¹



幻覚、睡眠麻痺

これらの症状は日常生活に大きな影響を及ぼす可能性がある



仕事の生産性の低下

学業成績の低下

社会的交流における困難

自己責任の範囲縮小

娯楽活動の制限

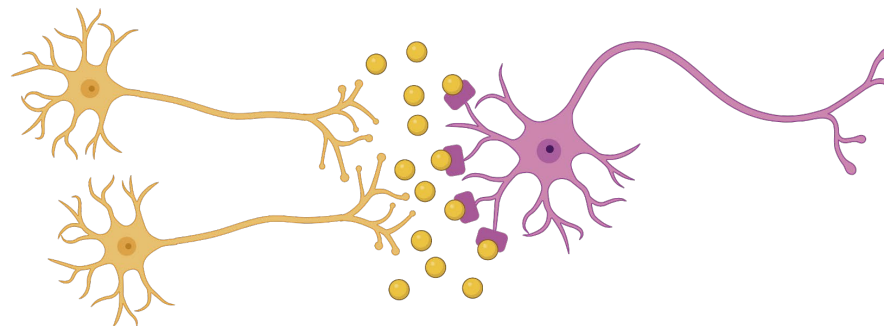
ナルコレプシータイプ1（NT1）の病態生理はオレキシニューロンの消失に起因



下流の
シグナル伝達

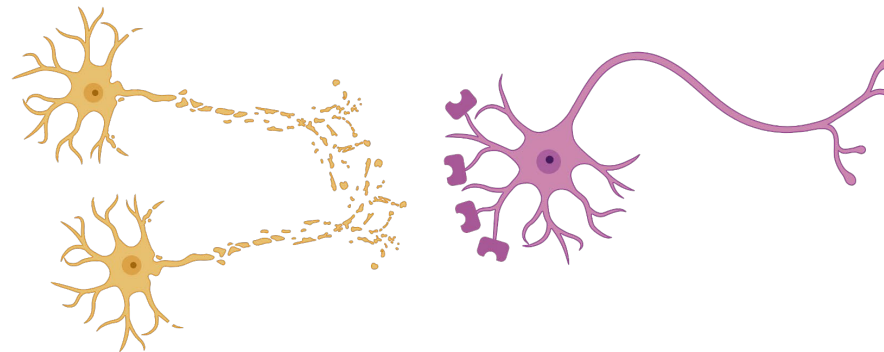
健常人：

オレキシニューロンのシナプス後の
下流の神経伝達系活動は正常



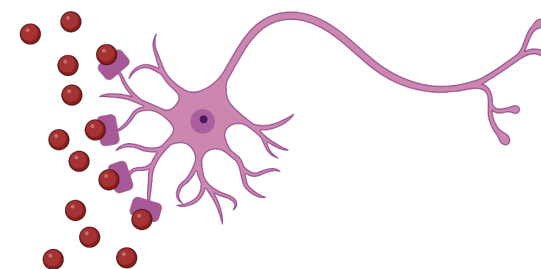
NT1患者さん：

オレキシニューロンが失われることで
オレキシンの供給が低下し、
下流の神経伝達系の活動が低下



Oveporextonで治療したNT1患者さん：

オレキシシン2受容体（OX2R）作動薬は
内因性オレキシシン濃度の低下によって失われた
下流の神経伝達系の活動を回復させる可能性がある



オレキシシン2受容体



オレキシシン



Oveporexton

有害事象を最小限に抑えつつ、革新的な有効性を発揮する可能性を引き出すには 最適化された投与レジメンが極めて重要

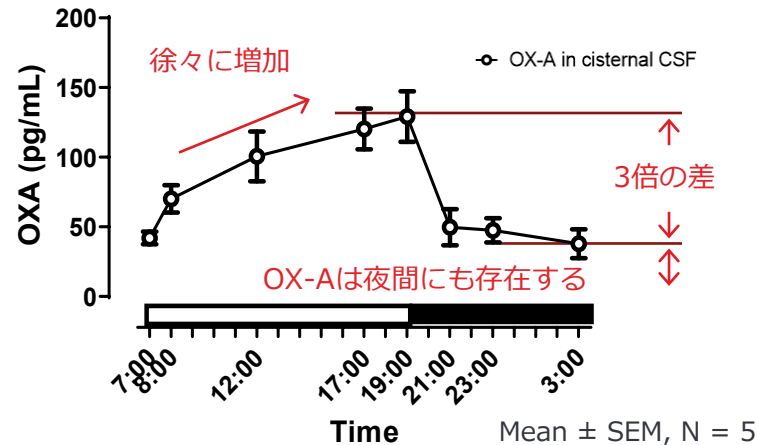


Oveporextonの1日2回投与のプロファイルは、自然なオレキシンの日内変動を模倣



サル脳脊髄液中における オレキシン濃度の日内変動

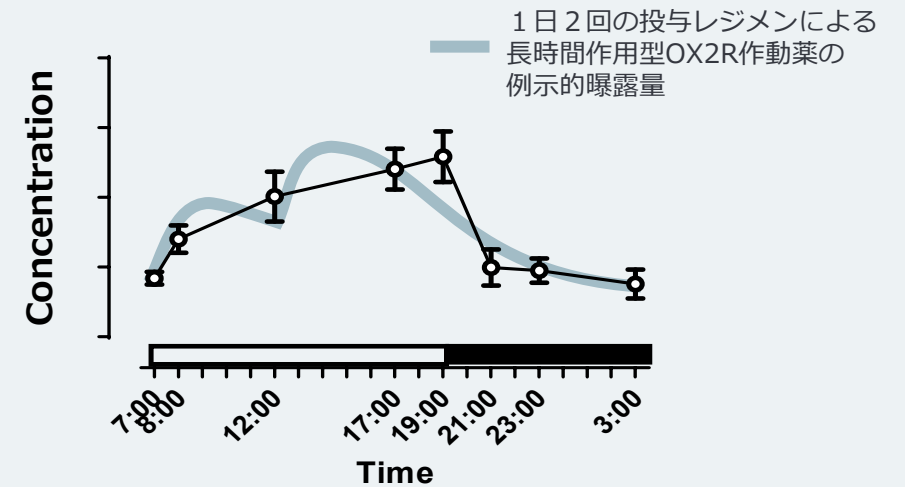
当社の新たな手法により、脳脊髄液中オレキシン-A (OX-A) の正確な測定が可能になった¹



- OX-Aは日中に徐々に増加するが、夜間にも存在する
- 当社のオレキシン2受容体 (OX2R) 作動薬の開発経験に基づく、信頼性の高いヒト薬物動態予測モデル



長時間作用型オレキシン2受容体 (OX2R) 作動薬



- 1日2回投与の長時間作用型オレキシン2受容体作動薬はオレキシン濃度の日内変動を模倣
- 長い半減期により日中は十分な曝露量を維持
- 夜間のオレキシン濃度の水準を模倣し、夜間の曝露量は低下

確立された評価項目と新規評価項目による包括的なアプローチでナルコレプシータイプ1の幅広い症状を評価



日中の症状



日中の過度の眠気
(EDS)



情動脱力発作
(カタブレキシー)



認知機能障害

MWT、ESS、KSS

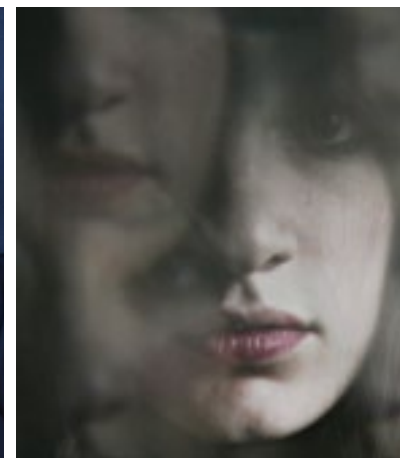
WCR

PVTおよび他のテスト

夜間の症状



夜間の睡眠分断、
不快な夢



幻覚、睡眠麻痺

睡眠日誌、PSG

全般的なナルコレプシーの症状と日常生活（NSS-CT、CGI-C、PGI-C、FINIなど）

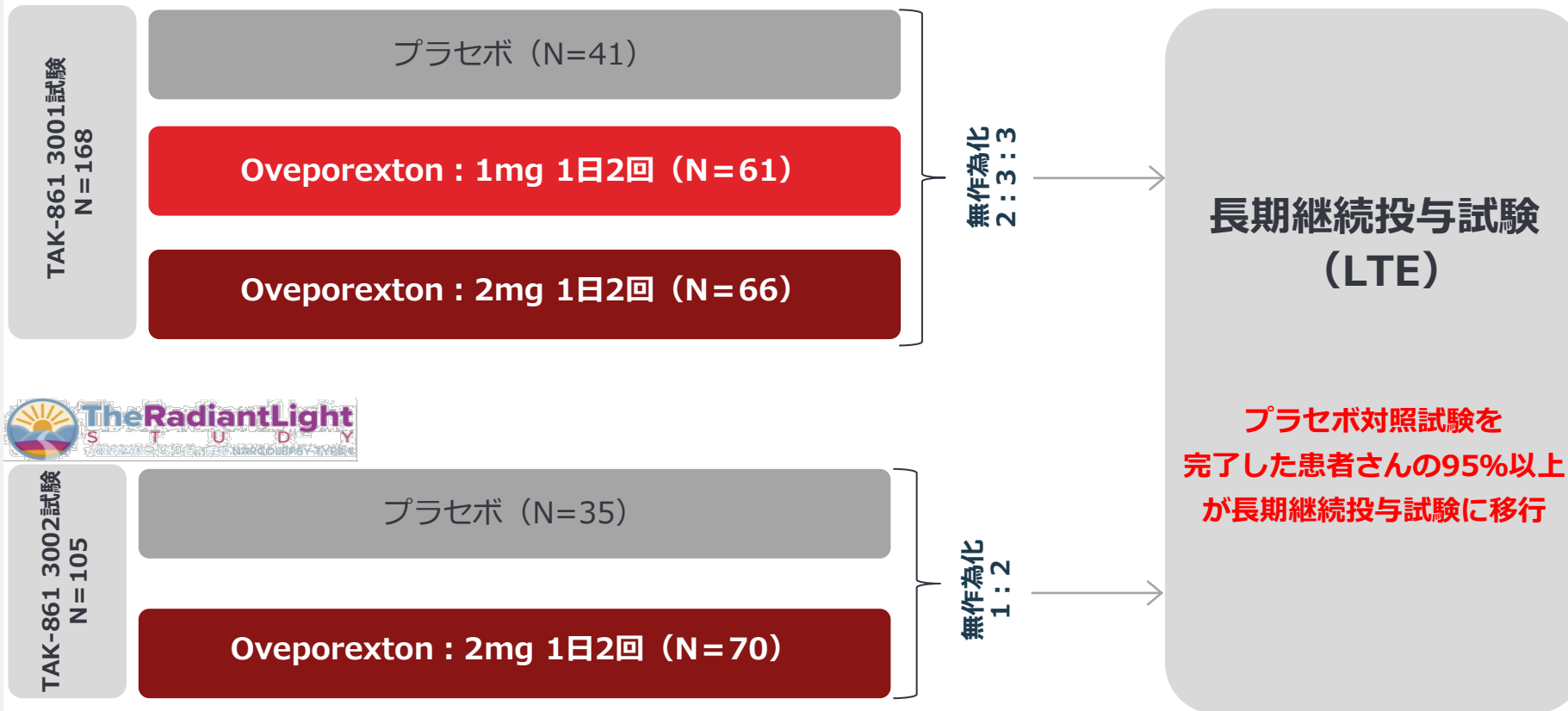
一般的な生活の質（QOL）と治療満足度（SF-36、EQ-5D-5Lなど）



Oveporexton

臨床第3相試験結果

Oveporextonのナルコレプシータイプ1を対象としたグローバル臨床第3相 プラセボ対照無作為化試験は、19カ国で実施され273人の被験者が参加



主要評価項目（12週時点）：

- MWT（覚醒維持検査）

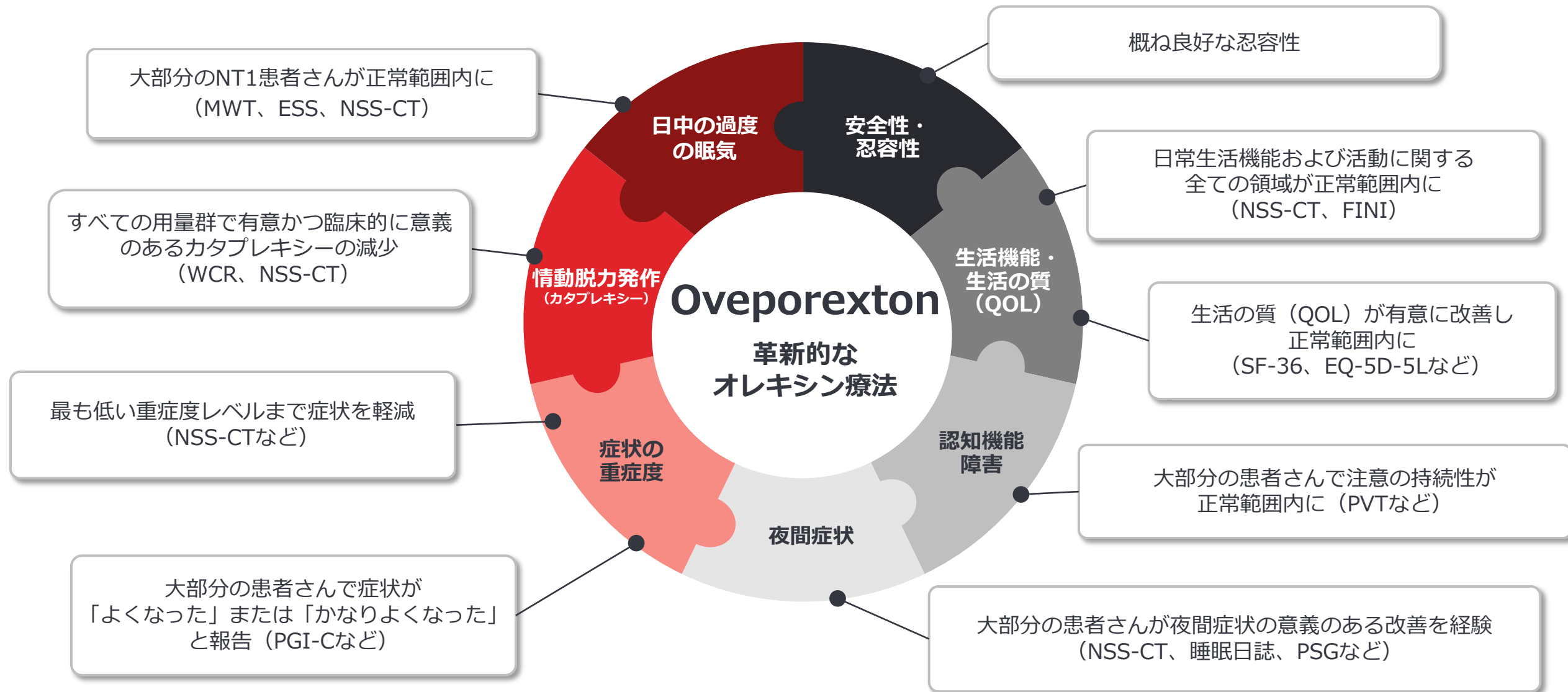
副次評価項目の一部（12週時点）：

- ESS（エプワース眠気尺度）
- WCR（1週間あたりのカタプレキシー発現率）
- NSS-CT（ナルコレプシー重症度スケール）
- PVT（精神運動覚醒テスト）
- 安全性および忍容性

探索的評価項目

各試験および各用量群におけるベースラインの特性は同等であった

Oveporextonはナルコレプシータイプ1（NT1）の幅広い症状に対応する 新たな標準治療を確立しうる

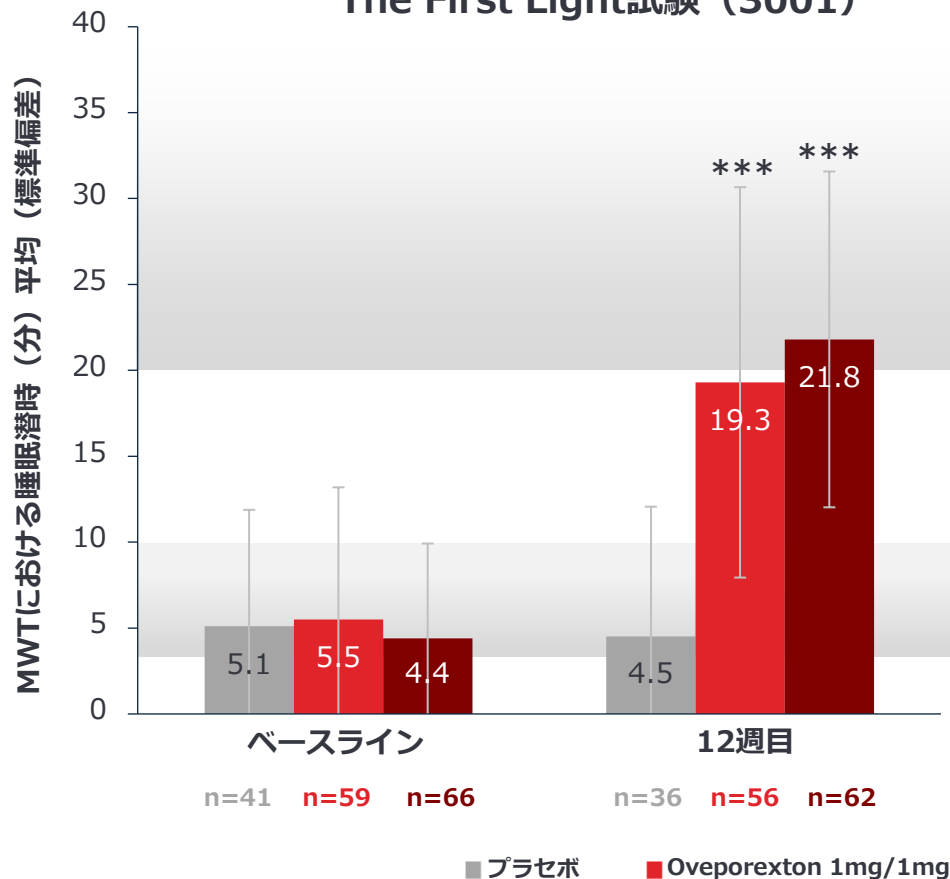


Oveporextonは12週時点のMWTにおける睡眠潜時を有意に改善 大部分の患者さんが正常範囲内に

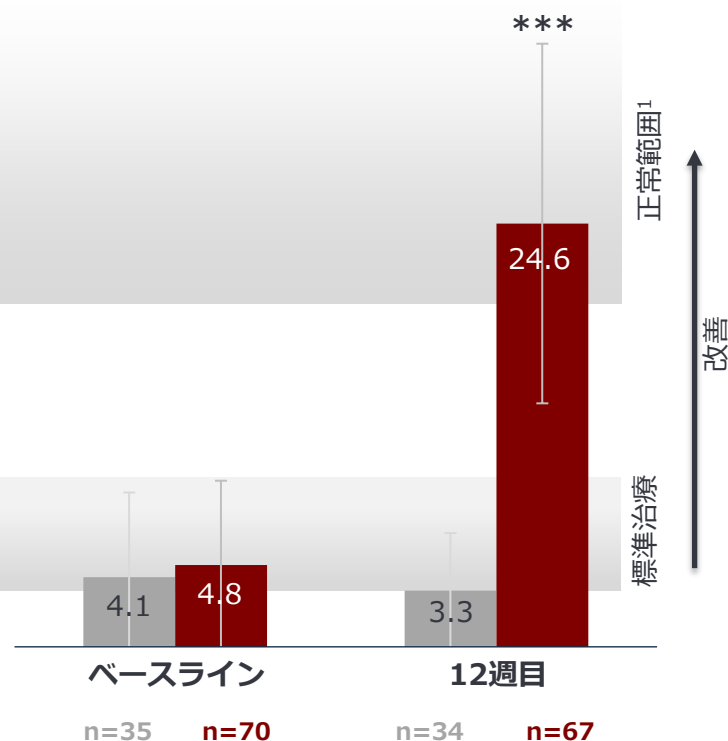


覚醒維持検査（MWT）：暗く静かな部屋といった眠気を誘う状況下での覚醒維持能力を測定し、覚醒傾向として定量化する日中の睡眠ポリグラフ検査

The First Light試験（3001）



The Radiant Light試験（3002）



日中の過度の眠気（MWT）

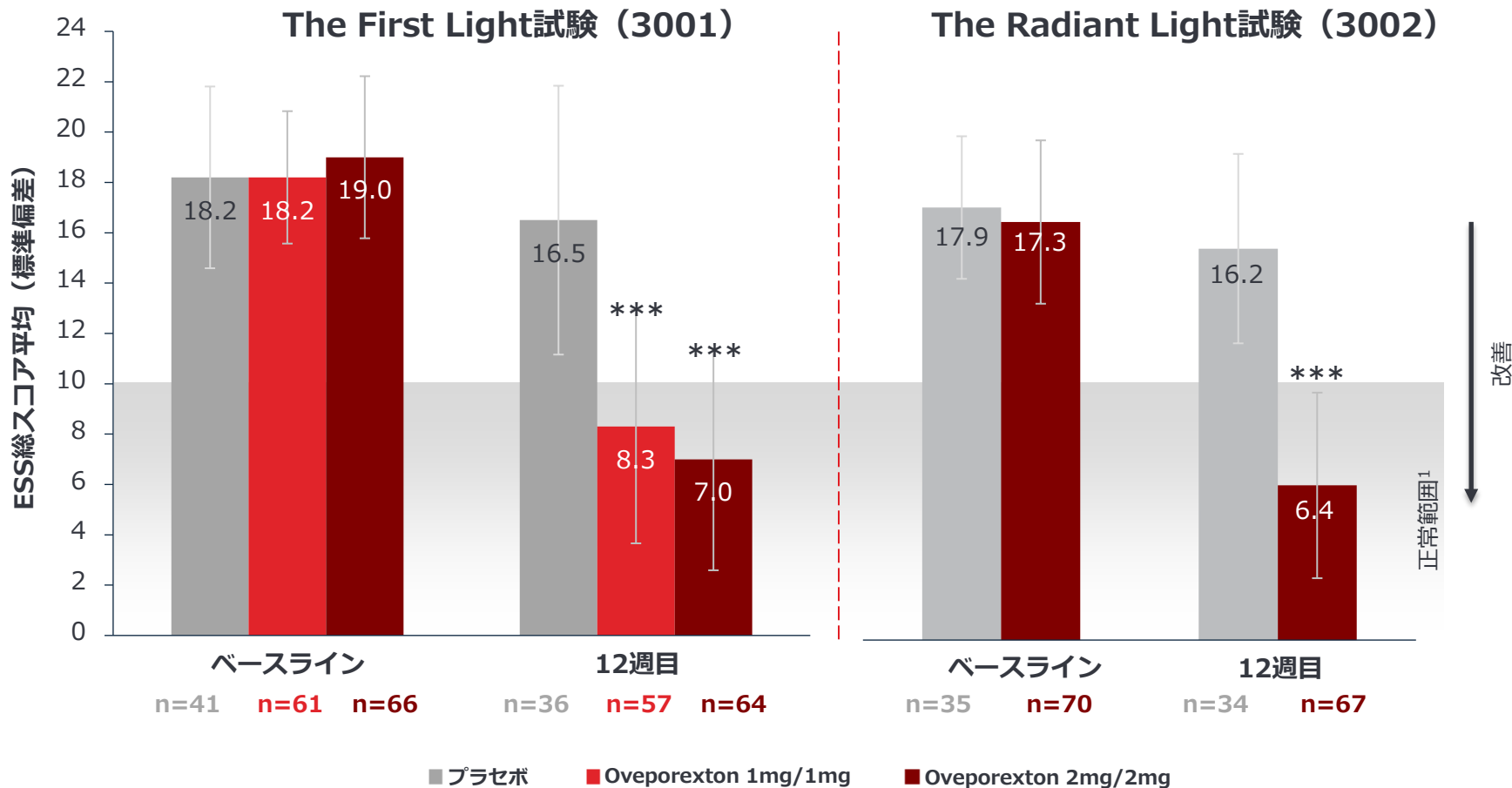
- 客観的な覚醒度（MWT）において、**統計学的に有意に、かつ臨床的に意義のある改善**を示した
- Oveporextonは、大部分の患者さん（臨床第3相試験において2mg/2mg群の63%）でMWTにおける睡眠潜時が**正常範囲内**（20分以上）であった
- 臨床第2b相試験および2つの臨床第3相試験で**一貫した結果**を確認
- 臨床第2b相試験から継続して実施中の長期継続投与試験（LTE）のデータでは有効性が長期にわたって**維持されている**

プラセボに基づく多重代入を用いた反復測定のための線形混合効果モデルを使用し解析。P値は、多重解析のために調整済み。
***は、12週目におけるベースラインからの変化に対するプラセボとの最小二乗平均差の有意性が $p < 0.001$ であることを示す。
1. Doghramji K, et al. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103: 554-62.

Oveporextonは12週時点の主観的な眠気を有意に改善 大部分の患者さんが正常範囲内に



エプワース眠気尺度（ESS）：日中にどの程度眠りに落ちやすいか確認するための8つの設問で構成された短い自己評価テスト
総スコアは0～24（各質問は0～3）。スコアが10以下であれば日中の眠気が正常レベルであり、11以上は日中の過度の眠気を示す。



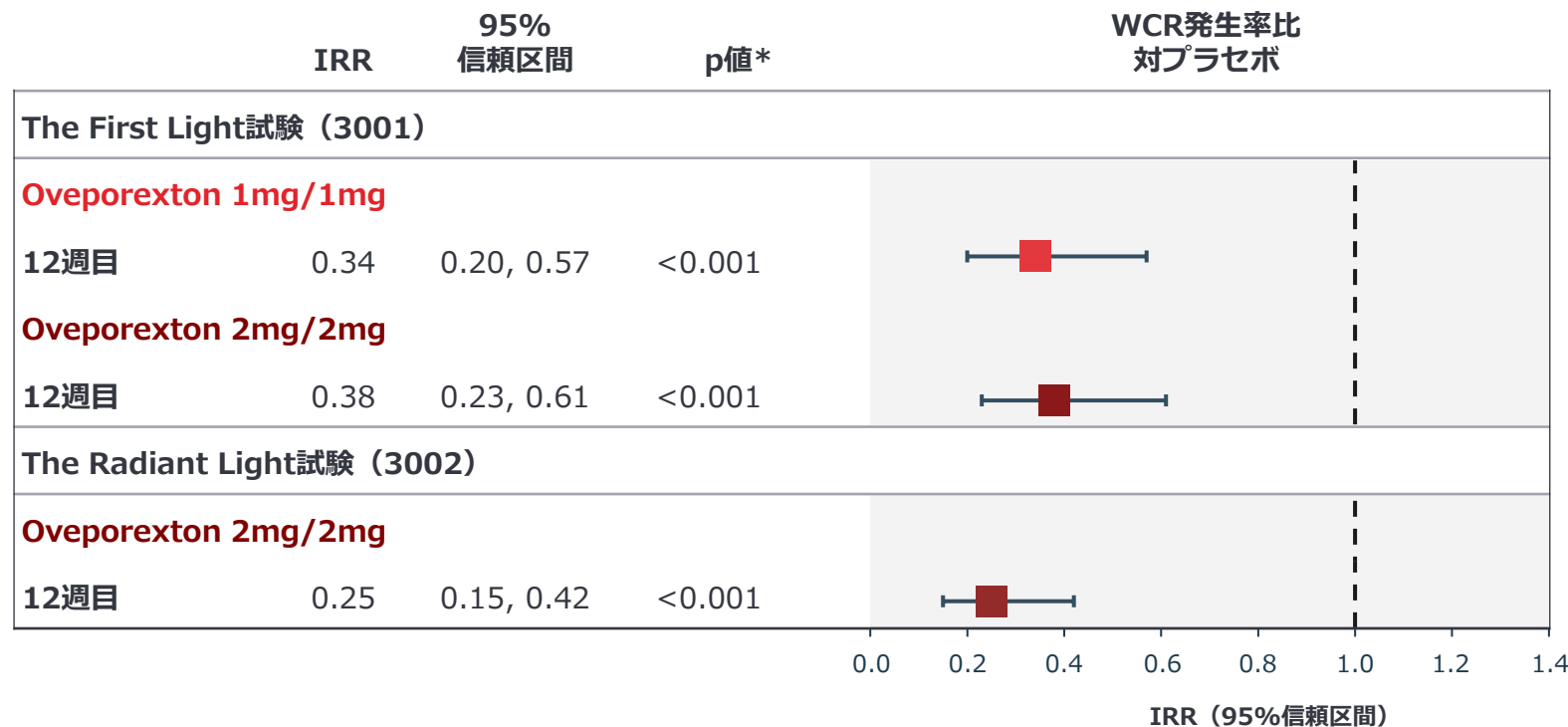
日中の過度の眠気（ESS）

- Oveporextonは主観的な覚醒度（ESS）において、**統計学的に有意に、かつ臨床的に意義のある改善**を示した
- Oveporexton 2mg/2mgにより、約85%の患者さんは健康な方と同等となるESSスコア（10以下）を**達成**
- 臨床第2b相試験と臨床第3相試験および他の評価指標（KSSなど）との間で**一貫した結果**
- 臨床第2b相試験から継続して実施中の長期継続投与試験（LTE）のデータでは有効性が長期にわたって**維持されている**

Oveporextonは、1週間あたりの情動脱力発作（カタプレキシー）発現率（WCR）を12週間にわたり有意に減少



情動脱力発作（カタプレキシー）：感情的な刺激によって引き起こされることが多い、筋緊張や筋力の突然の喪失。ナルコレプシータイプ1の特徴的な症状
発生率比（Incident Rate Ratio : IRR）：治療群の発生率をプラセボ群の発生率で除した値（IRRが低いほど、プラセボ対比の改善が大きいことを示す）



1週間あたりのカタプレキシー発現率（WCR）

- Oveporextonはプラセボと比較し、**統計学的に有意（ $p < 0.001$ ）に、かつ臨床的に意義のあるカタプレキシー発現率の減少**を示した
- 1週間あたりのカタプレキシーが発現しない日数の中央値は、oveporexton群で**ベースラインの0日から12週時には4-5日に増加**したのに対し、プラセボ群では増加が見られなかった

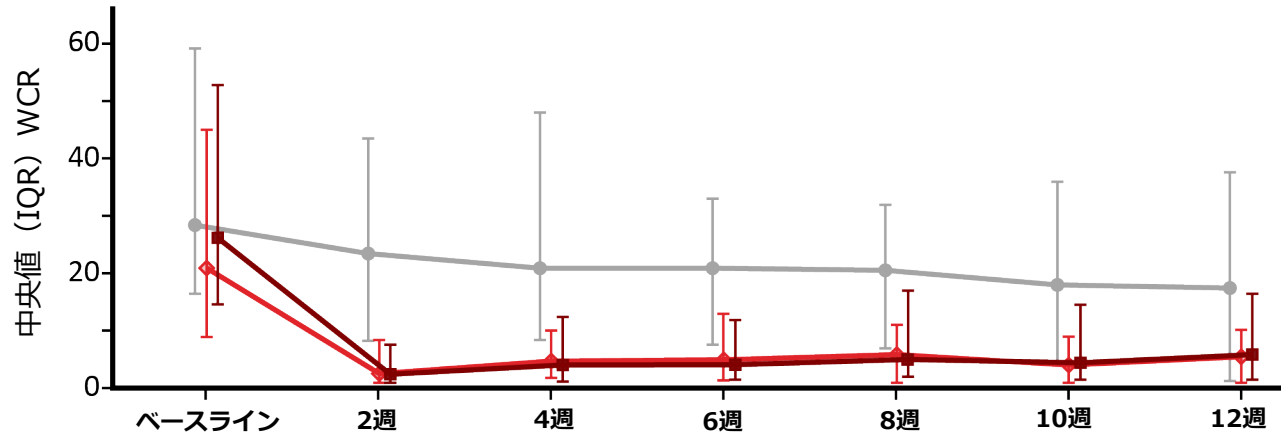
*プラセボに基づく多重代入法を用いた一般化推定方程式モデル（負の二項モデル）を用いて解析。
P値は、多重解析のために調整済み。
発生率比は、oveporexton群の発生率をプラセボ群の発生率で除することにより算出。

Oveporextonは情動脱力発作（カタプレキシー）発現頻度を急速に減少させ、12週間にわたり持続

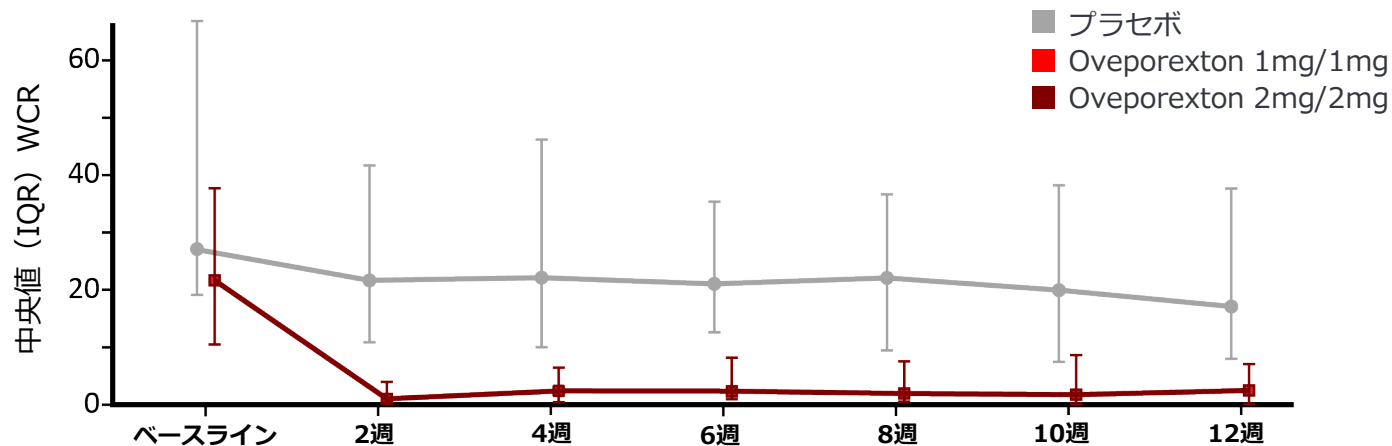


1週間あたりのカタプレキシー発現率（WCR）：1週間あたりのカタプレキシーの平均回数

The First Light試験（3001）



The Radiant Light試験（3002）



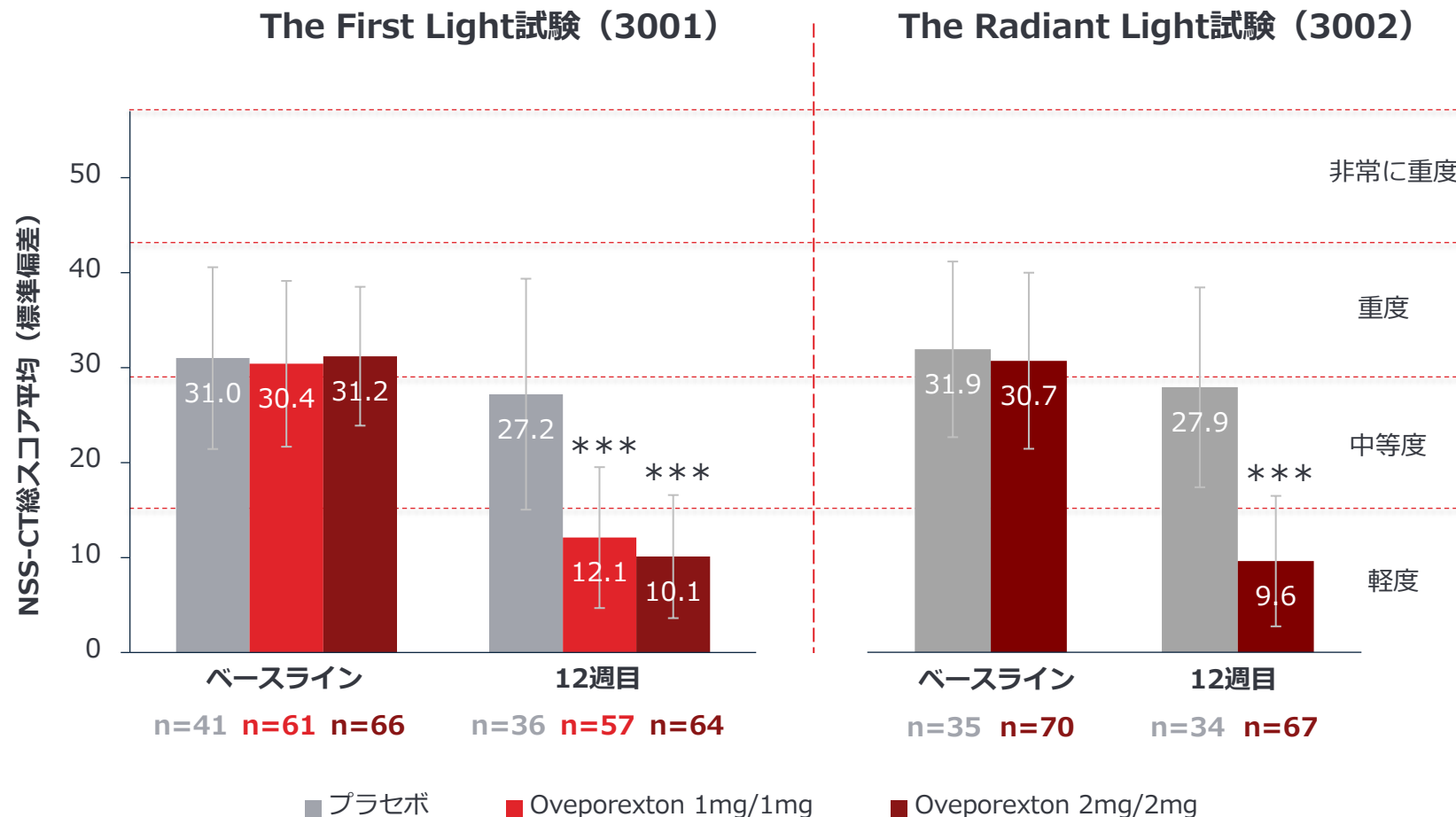
1週間あたりのカタプレキシー発現率（WCR）

- WCR中央値のベースラインからの減少が臨床試験の全期間を通じて持続した
 - 79% 1mg/1mg（The First Light）
 - 83% 2mg/2mg（The First Light）
 - 89% 2mg/2mg（The Radiant Light）
- 臨床第2b相試験から継続して実施中の長期継続投与試験（LTE）のデータでは有効性が長期にわたって維持されている

Oveporextonはナルコレプシータイプ1（NT1）の症状を幅広く改善し、 症状の重症度を全般的に低減



ナルコレプシー重症度スケール（NSS-CT）：ナルコレプシーの5つの症状（眠気、情動脱力発作（カタプレキシー）、睡眠麻痺、幻覚および夜間睡眠障害）の重症度、頻度および影響度を評価する、検証された15項目の自己記入式尺度



全般的な疾患の重症度

- Oveporextonはプラセボと比較し、全般的な症状の重症度において**統計学的に有意（ $p<0.001$ ）**に、かつ**臨床的に意義のある減少**を示した
- 両試験において、oveporexton投与を受けた患者さんの**70-80%**は12週時点で**症状が軽度**であった

プラセボに基づく多重代入を用いた反復測定のための線形混合効果モデルを使用し解析。P値は、多重解析のために調整済み。
***は、12週目におけるベースラインからの変化に対するプラセボとの最小二乗平均差の有意性が $p<0.001$ であることを示す。

Oveporextonは12週時点の夜間症状を改善



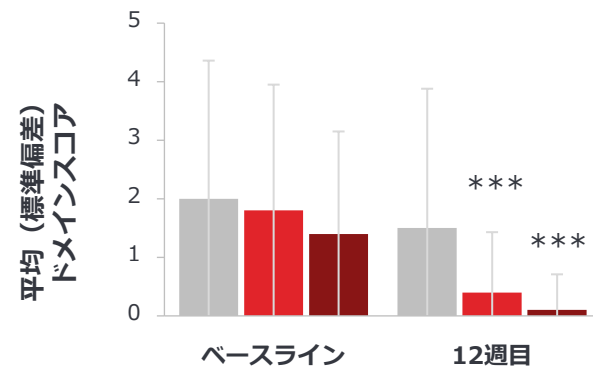
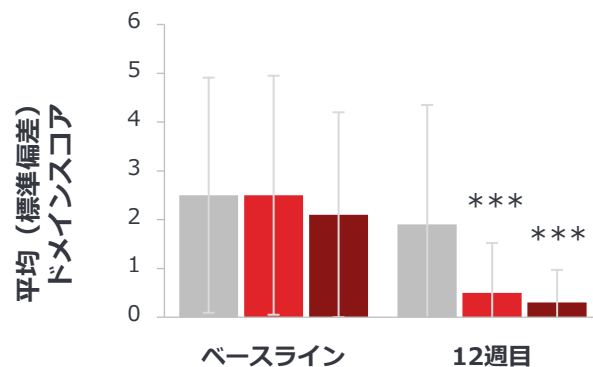
幻覚

入眠時や目覚めたときに幻覚を見る頻度はどの程度か？（スコア0-6）

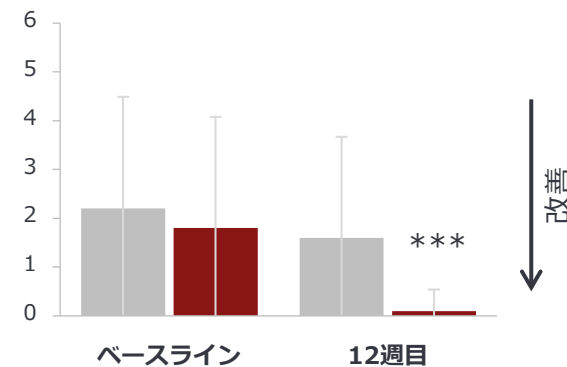
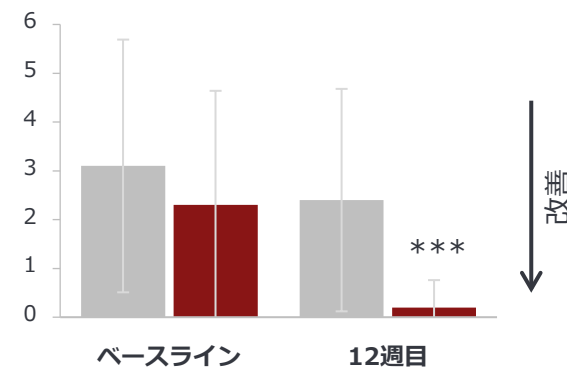
睡眠麻痺

入眠時や目覚めたときに睡眠麻痺を経験する頻度はどの程度か？（スコア0-6）

The First Light試験（3001）



The Radiant Light試験（3002）



■ プラセボ ■ Oveporexton 1mg/1mg ■ Oveporexton 2mg/2mg

夜間の症状（NSS-CT）

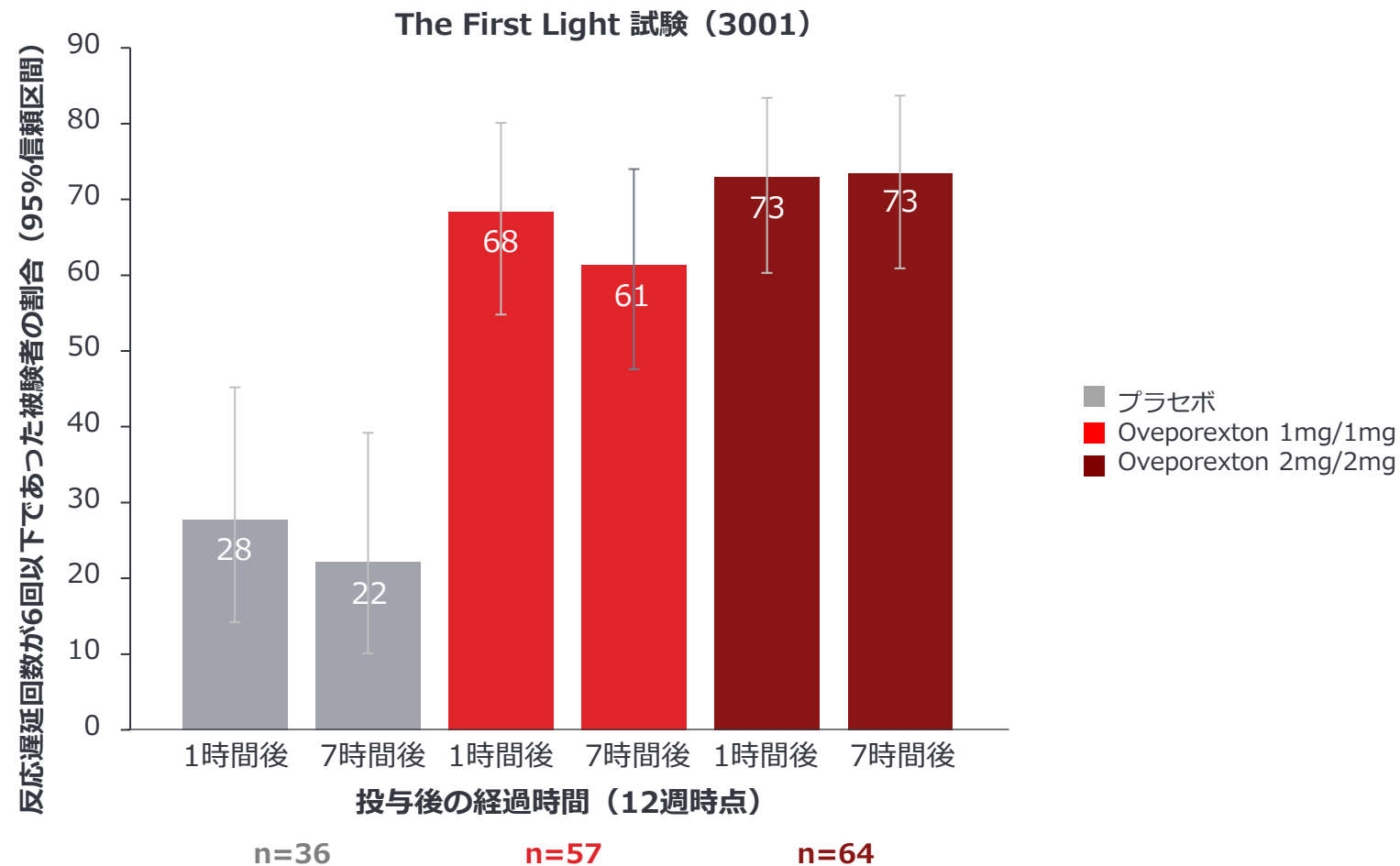
- Oveporexton投与を受けた患者さんの約85%は、12週時点で幻覚や睡眠麻痺がなかった
- 患者さんの約67%が夜間の睡眠分断（DNS）において意義のある改善を示した
- 夜間症状の改善は、他の客観的（PSGなど）および主観的（睡眠日誌など）な探索的評価項目により、さらに裏付けられた

Oveporextonは1日を通じて持続的な注意力を大幅に改善し、 約70%の患者さんが正常範囲内に



精神運動覚醒テスト (PVT) : 注意の持続性を測定するための10分間の単純な反応パフォーマンスタスク (注意の欠落を示す反応遅延回数を計測するテスト)

正常範囲 : 反応遅延回数が6回以下



認知機能障害 (PVT)

- 両用量群および両試験において、**大部分の患者さんが正常範囲内に**
- 追加の探索的な認知機能検査では**他の認知機能領域でも有意な改善**
- 1日を通じて**有効性を維持**
(投与1時間後および7時間後)

Oveporextonは全般的な機能および生活の質（QOL）を大幅に改善



Oveporextonの投与により、治療群の平均EQ-5D-5Lインデックススコアが**正常範囲内**に収まった

Oveporextonの投与により、**SF-36の精神的および身体的サマリースコアが改善**し、大部分の患者さんが正常範囲内に収まった

プラセボ群に対し、ナルコレプシーによる機能的影響の評価尺度（FINI）の**すべての領域において意義のある改善**が見られた



患者さんの80%以上がEQ-5D-5Lにおいて「ふだんの活動」に問題がないと回答（プラセボ群では30%）

プラセボ群と比較し、12週時点においてoveporexton群は全般的な治療満足度が有意に高かった

Oveporextonは、医師（CGI）と患者さん（PGI-C）による両方の評価において、全般的な治療経験とナルコレプシータイプ1の重症度が改善したと回答、また**ほぼすべての患者さん（97%）が改善したと報告**

Oveporextonは概ね良好な忍容性を示した



	The First Light試験 (3001)			The Radiant Light試験 (3002)	
	プラセボ (n=41)	1mg/1mg (n=60)	2mg/2mg (n=66)	プラセボ (n=35)	2mg/2mg (n=70)
有害事象、n (%)	22 (53.7)	52 (86.7)	59 (89.4)	15 (42.9)	60 (85.7)
軽度	14 (34.1)	26 (43.3)	34 (51.5)	9 (25.7)	38 (54.3)
中等度	7 (17.1)	24 (40.0)	23 (34.8)	5 (14.3)	20 (28.6)
重度	1 (2.4)	2 (3.3)	2 (3.0)	1 (2.9)	2 (2.9)
重篤な有害事象、n (%)	0	1 (1.7)	1 (1.5)	0	0
投与中止に至った有害事象、n (%)	1 (2.4)	3 (5.0)	0	0	2 (2.9)
最も頻度が高かった有害事象、n (%)					
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	1 (2.9)	43 (61.4)
不眠症	0	32 (53.3)	38 (57.6)	1 (2.9)	40 (57.1)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	0	10 (14.3)
鼻咽頭炎	6 (14.6)	6 (10.0)	10 (15.2)	0	0
頭痛	5 (12.2)	4 (6.7)	10 (15.2)	2 (5.7)	3 (4.3)
唾液分泌過多	0	5 (8.3)	4 (6.1)	0	5 (7.1)

有害事象

- 治療に関連した**重篤な有害事象はなし**
- 最も頻度が高かった有害事象は
不眠症および頻尿・尿意切迫
- 大部分の有害事象は一過性**であり
投与後数日以内に発現した
 - 不眠症を経験した患者さんの
約70%は投与後2週間以内に回復
- 肝毒性は認められなかった**



Oveporextonは、1日2回投与で12週時点において革新的な有効性プロファイルを示した

- すべてのナルコレプシータイプ1（NT1）の症状に対し、有意かつ臨床的に意義のある改善
 - NT1患者さんの大多数で覚醒維持検査（MWT）およびエプワース眠気尺度（ESS）が正常範囲内に
 - 1週間あたりのカタプレキシー発現率の減少（80-90%）
 - 認知機能および夜間症状が有意に改善
 - 生活の質（QOL）を評価する複数の指標が有意に改善



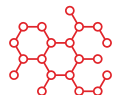
Oveporextonは、概ね良好な忍容性を示した

- 最も頻度が高かった有害事象は不眠症と尿関連イベント
- 大部分の有害事象は軽度から中等度であり、初回投与から数日以内に発現し、試験期間中に消失
- 試験を完了した患者さんの95%以上が長期継続投与試験に移行



Oveporextonは、NT1に対するファースト・イン・クラスの治療薬へ向けて順調に進展

当社は革新的なフランチャイズとなりうるオレキシ治療薬の分野を開拓



Oveporexton : ナルコレプシータイプ1 (NT1)

- ・ グローバル申請は2025年度開始に向け想定通り進捗
- ・ 米国および中国でブレイクスルー指定
- ・ ファースト・イン・クラスの可能性を有するNT1治療薬



TAK-360 : ナルコレプシータイプ2 (NT2) と 特発性過眠症 (IH) で迅速に進展

- ・ オレキシ欠乏を伴わない適応症に対する新たな化学構造およびプロファイル
- ・ ファストトラック指定を取得
- ・ NT2とIHを対象とする臨床第2相試験が進行中



追加適応症のため 最適化されたオレキシ候補物質

- ・ 前臨床および臨床段階にある最適化された候補物質 (TAK-495など)
- ・ 追加適応症に対し最適化されたプロファイル :
睡眠覚醒¹、呼吸²、気分障害、代謝、その他
- ・ 患者さんの転帰を最適化するためのオレキシバイオマーカー



Oveporexton

市場機会と商業化

人生において最も重要なことに費やす時間やエネルギーがなく 身の周りの基本的なことに対処するだけで精一杯



機能的に過ごすことができる
「覚醒」時間が制限されることで
仕事、家族のケア、運動などの
有意義な活動がしばしば難しく、
時には不可能に



「自分の体が腹立たしいです。
それにより自己破壊的な精神状態
になります。」
(ナルコレプシータイプ1患者さん、米国¹⁾)

ナルコレプシータイプ1（NT1）患者さんの長く過酷なペイシエント・ジャーニー：

正確かつ迅速な診断を妨げるさまざまな障害が存在し、生涯にわたり治療は犠牲を伴い困難を極めることが多い



診断に至るまでの患者さんの道のりは数十年かかることがある

症状の発現



患者さんは複数の医師の受診や
誤診されることを繰り返し
正確にNT1と診断を受けるまで
約10～15年間を費やす（米国）
場合もある¹

孤立、混乱、羞恥¹

検査・診断



米国では、**患者さんの約40%**は
睡眠専門医に辿り着いた後も
依然として誤診されている²

恐怖、不満、失望、安堵¹

治療開始・調節



米国では、**50%以上が複数薬剤
による治療の変更を繰り返す**：
治療されているにもかかわらず
NT1は十分にコントロール
されていない¹

希望、不確実、幻滅¹

患者さん是对症療法に頼らざるを得ず、症状の再燃や残遺症状が生じる など疾患管理には課題が残る



現在の標準治療はナルコレプシータイプ1を引き起こすオレキシン欠乏を標的としていない

米国で診断された患者さんの 75%が治療中

米国で診断された患者さんの75%が治療を受けているものの、先発医薬品と後発医薬品いずれも日中の過度の眠気（EDS）や情動脱力発作といった限られた症状への対応に留まる

- 日中の過度の眠気（EDS）：後発品の中枢神経刺激薬、先発品の覚醒促進剤
- 情動脱力発作（カタプレキシー）：後発品の抗うつ薬、先発品のオキシベート製剤

治療を受けている患者さんの 50%以上が複数薬剤を併用

治療変更および/または中止の割合が高い

- 50%以上が複数薬剤を併用¹
- 複雑な併存疾患および治療サイクル
- 対処法やライフスタイルの調整を頻繁に強いられる

患者さんの80%以上が 残遺症状を報告

既存の治療法があるにもかかわらず、依然として重大なアンメット・ニーズが存在

- 治療を受けているにも関わらず80%以上の患者さんが残遺症状を訴える²
- さまざまな副作用と煩雑になりがちな服薬スケジュールへの対応
- 保険適用の制限および/または法外な費用¹

治療を受けているにもかかわらず、多くの患者さんは依然として症状に悩まされ
ナルコレプシータイプ1が生活のあらゆる側面に及ぼす影響に向き合い続ける必要がある



子どもを持つ可能性が
半減する^{1、2}



82%が職業の選択に
制限を感じている³



うつ病になる可能性が
3.5倍高い⁴

オレキシン療法の革新的な効果を実証するためにデザインされた開発プログラムを通じて、パラダイムシフトを導く



oveporexton

現在の標準治療

MWT
覚醒維持検査

ESS
エプワース眠気尺度

WCR
1週間あたりの
カタプレキシー発現率

✓ **MWT**
覚醒維持検査

✓ **PVT**
精神運動覚醒
テスト

✓ **PGI-C**
患者さんによる
変化の全般的印象

✓ **FINI**
ナルコレプシーによる
機能的影響の評価尺度

✓ **ESS**
エプワース
眠気尺度

✓ **SF-36**
自己報告式の
健康状態調査票

FINIの評価対象：

✓ 日常の活動

✓ 認知機能

✓ 日常における
責任範囲

✓ 社会活動

✓ 疲労感

✓ 情動脱力発作
(カタプレキ
シー)

✓ **WCR**
1週間あたりの
カタプレキシー発現率

✓ **NSS-CT**
ナルコレプシー
重症度スコア

Oveporextonは患者さんにとって最も重要な治療成果を再定義する可能性



OVEPOREXTON が目指すもの:

治療の新たな時代

ナルコレプシータイプ1（NT1）を
引き起こす**オレキシン**欠乏に対処
するための設計

革新的な**オレキシン**療法となる
可能性

NT1の幅広い症状に対し
革新的な有効性を確認

当社のニューロサイエンスおよび希少疾患における専門性を活用し、患者さんと医療従事者に途切れのない治療体験を提供できるよう、oveporextonの上市*に向けた準備を進める



ナルコレプシータイプ1患者さんにおける治療の新たな時代を目指す：

ナルコレプシータイプ1の真の
疾病負担およびオレキシンの役割
に関する啓発と認知度向上

治療へのアクセス確保

診断の進歩と加速

知識と主体性の強化

治療成果の再定義

革新的な 疾患管理ソリューションを模索

疾病負担に
関する
最大規模の
実臨床試験

疾病の広範な
影響に関する
これまでに
ないデータ

オレキシン欠乏
に関する
啓蒙活動

疾病費用・
重症度に関する
初のモデル

初の疾患
特異的な
患者報告
アウトカム
指標

実臨床での
成果を
モニタリング

オレキシン
バイオマーカー

ウェアラブル
かつ自宅で
検査可能な
ソリューション

高精度のAI
アルゴリズム

当社のリーダーシップとグローバルな商業プレゼンス

米国を皮切りにoveporextonの上市を成功*させることは ナルコレプシータイプ1（NT1）治療における新たな時代の幕開けとなる可能性



約9.5-12万人
米国におけるNT1有病者¹



ナルコレプシーの
真の疾病負担を明らかに

10-20%
最適な診断率へ
現在の診断率：約50%



デジタルを駆使して
NT1の診断率、診断速度
および精度の向上

5-10%以上
治療率の増加
現在の治療率：約75%



NT1を引き起こすオレキシン欠乏を
ターゲットとした新たな作用機序で
治療効果を再定義

30-50%以上
市場シェア



オレキシン欠乏に
対処することにより
新たなレベルの治療効果を

OveporextonのNT1におけるピーク時売上高想定（グローバル）：20-30億米ドル以上

1. Silber MH, et al. Sleep. 2002;25(2):197-202. Scheer D, et al. Sleep. 2019 Jul 8;42(7):zsz091. Abioye, et al Sleep Medicine Volume 100, Supplement 1, December 2022, Page S154.

当社による分析および医師調査、社内データ。

ピーク時売上高想定の説明については、本プレゼンテーションの冒頭の「重要な注意事項」をご参照ください。

*規制当局による審査、フィードバックおよび承認を経る必要がある。

当社はオレキシン生物学の分野をリードしており、
患者さんの治療成果の変革を目指す



追加適応症のため
最適化された
オレキシン候補物質

睡眠覚醒関連疾患

呼吸器系疾患

代謝性疾患

気分障害

さらなる適応症

TAK-360 : 開発を加速

ナルコレプシータイプ2 (NT2)
および特発性過眠症 (IH) における
特有のアンメット・ニーズ
への対応

Oveporexton :

20-30億米ドル以上

ナルコレプシータイプ1 (NT1) の
ピーク時売上高想定

当社は、グローバルでの上市製品の最大化および患者さんの治療エコシステムを進展させる能力において強固な基盤を持つ
オレキシン分野の科学・開発における当社のリーダーシップを発揮

オレキシンサイエンスの先駆者として、oveporextonによって ナルコレプシータイプ1（NT1）患者さんの治療の新たな時代を切り開く可能性



1

NT1はオレキシン欠乏
により引き起こされる

2

Oveporextonは、
NT1の根本原因となる
オレキシン欠乏を標的に設計された
革新的なオレキシン療法

3

臨床第3相試験の結果は、
oveporextonが患者さんに
とって重要な治療成果を
達成する可能性を示した

**Oveporextonの米国およびグローバル申請は2025年度開始に向け想定通り進捗
グローバルのピーク時売上高想定は20-30億米ドル以上**

質疑応答



アンディー・プランプ
リサーチ&デベロップメント
プレジデント



ジュリー・キム
U.S. ビジネスユニット プレジデント
および
グローバルポートフォリオディビジョン
インテリムヘッド



サラ・シーク
ニューロサイエンス
疾患領域ユニット
グローバル開発ヘッド



ヘザー・ディーン
U.S. ビジネスユニット シニアバイス
プレジデント
ニューロサイエンスビジネスユニット
ヘッド

略語の用語集



地域に関する略語:

CN: 中国; EU: 欧州; JP: 日本; US: 米国

AE	adverse event (有害事象)
AI	artificial intelligence (人工知能)
ASN	American Society of Nephrology (米国腎臓学会)
BID	bis in die (1日2回投与)
BL	Baseline (ベースライン)
BTD	breakthrough therapy designation (画期的新薬指定)
CGI-C	Clinical Global Impression of Change (臨床全般印象度)
CI	confidence interval (信頼区間)
CSF	cerebrospinal fluid (脳脊髄液)
CY	calendar year (暦年)
EDS	excessive daytime sleepiness (日中の過度の眠気)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensions 5-levels (自己評価によるQOLの評価指標)
ESRS	European Sleep Research Society (欧州睡眠学会)
ESS	Epworth Sleepiness Scale (エプワース眠気尺度)
FDA	U.S. Food & Drug Administration (米国食品医薬品局)
FIH	first in human (ヒト初回投与)
FINI	Functional Impacts of Narcolepsy Instrument (ナルコレプシーによる機能的影響の評価尺度)
FSI	first subject in (最初の患者登録)
FY	fiscal year (年度)
HCP	healthcare professional (医療従事者)

IH	idiopathic hypersomnia (特发性過眠症)
IND	investigational new drug (治験薬)
IQR	Interquartile Range (四分位範囲)
IRR	Incidence Rate Ratio (発生率比)
JPY	Japanese Yen (日本円)
KSS	Karolinska Sleepiness Scale (カロリンスカ眠気尺度)
LFT	liver function test (肝機能検査)
LS	least square (最小二乗)
LTE	long-term extension (長期継続投与試験)
MOA	mechanism of action (作用機序)
MWT	maintenance of wakefulness test (覚醒維持検査)
NDA	new drug application (新薬承認申請)
NEJM	New England Journal of Medicine誌
NMPA	(China's) National Medical Products Administration (中国国家薬品监督管理局)
nPSG	nocturnal polysomnography (夜間睡眠ポリグラフ検査)
NSS-CT	Narcolepsy Severity Scale (ナルコレプシー重症度スケール)
NT1 or 2	narcolepsy type 1 (ナルコレプシータイプ1) or narcolepsy type 2 (ナルコレプシータイプ2)
OX2R	orexin 2 receptor (オレキシン2受容体)
OX-A	orexin A (オレキシン-A)
PGI-C	Patient Clinical Global Impression of Change (患者さんによる変化の全般的印象)
Ph1, Ph2, Ph3	phase 1, 2, 3 (臨床第1相、第2相、第3相試験)

PK	pharmacokinetics (薬物動態)
PMDA	Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
POC	proof of concept (概念実証)
PRIME	Priority medicines scheme by EMA (欧州医薬品庁による優先審査スキーム)
PRO	patient reported outcomes (患者報告アウトカム)
PSG	polysomnography (睡眠ポリグラフ検査)
PVT	Psychomotor Vigilance Task (精神運動覚醒テスト)
QOL	quality of life (生活の質)
R&D	Research and Development (研究開発)
SAE	serious adverse event (重篤な有害事象)
SD	standard deviation (標準偏差)
SEM	standard error of the mean (平均の標準誤差)
SF-36	Short Form-36 Survey (自己報告式の健康状態調査票)
SOC	standard of care (標準治療)
TEAE	treatment emergent adverse event (治療下で発現した有害事象)
Tx	therapy (治療)
USD	US dollar (米ドル)
WCR	weekly cataplexy rate (1週間あたりのカタプレキシー (情動脱力発作) 発現率)
wk(s)	week(s) (週)
WW	worldwide (全世界)



世界睡眠学会 World Sleep 2025で発表した メディカルプレゼンテーション



Emmanuel Mignot, MD, PhD, USA

The First Light: Efficacy and safety of a multi-dose study of oreporexton (TAK-861), an oral orexin receptor 2 agonist, for the treatment of narcolepsy type 1

Emmanuel Mignot,^{1,*} Isabelle Arnulf,^{2,*} Giuseppe Plazzi,^{3,4} Rafael del Rio Villegas,^{5,6} Ramin Khatami,^{7,8}
Gert Jan Lammers,^{9,10} Mitsutaka Taniguchi,¹¹ Harisha Kadali,¹² Yeting Du,¹² Samuel Hsiao,¹² Tina Olsson,¹²
Sarah Sheikh,¹² Christian von Hehn,¹² Mark R. Etherton,^{12,†} Yves Dauvilliers^{13,14,15,†}

1 Stanford Center for Sleep Sciences and Medicine, Redwood City, CA, USA; **2** National Reference Center for Rare Hypersomnias, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne University, Paris, France; **3** Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio-Emilia, Modena, Italy; **4** IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy; **5** Neurophysiology and Sleep Disorders Unit, Vithas Hospitals, Madrid, Spain; **6** Universidad CEU San Pablo, CEU Universities, Madrid, Spain; **7** Center of Sleep Medicine and Sleep Research, Klinik Barmelweid, Barmelweid, Switzerland; **8** Department of Neurology, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland; **9** Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Sleep-Wake Centre, the Netherlands; **10** Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands; **11** Sleep Medical Center, Osaka Kaisei Hospital, Osaka, Japan; **12** Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, MA, USA; **13** Sleep-Wake Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU, Montpellier, France; **14** Institute of Neurosciences of Montpellier, INSERM, University of Montpellier, France; **15** National Reference Network for Narcolepsy, Montpellier, France

*Co-first authors

†Co-senior authors

Disclosures

- Emmanuel Mignot received consulting fees from Ambulatory Monitoring, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda; research grant or trials to Stanford from Apple, Avadel, Eisai, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda; travel funding from Harmony Biosciences, Paladin Labs, and Takeda; and stock options from Centessa.
- Isabelle Arnulf has no disclosures to declare.
- Giuseppe Plazzi received consultancy fees from Bioprojet, Jazz Pharmaceuticals, Orexia, and Takeda.
- Rafael del Rio Villegas received consultancy fees from Alkermes, Bioprojet, and Takeda, and travel funds from Bioprojet, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda.
- Ramin Khatami received consulting fees, travel support, or board engagement from Bioprojet, Idorsia, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda.
- Gert Jan Lammers has received consulting fees, grants, and travel funds from Alkermes, Bioprojet, Daiichi Sankyo, Eisai, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda.
- Mitsutaka Taniguchi received funds for seminars and travel to conferences from Daiichi-Sankyo, Eisai, Shionogi, Taisho, Takeda, and Teijin.
- Yves Dauvilliers received funds for seminars, board engagements, and travel to conferences from Avadel, Bioprojet, Idorsia, Jazz Pharmaceuticals, Orexia, and Takeda.
- Harisha Kadali, Yeting Du, Samuel Hsiao, Tina Olsson, Sarah Sheikh, Christian von Hehn, and Mark Etherton are employees of Takeda Development Center Americas, Inc., and stockholders in Takeda Pharmaceuticals Company Limited.

Acknowledgments

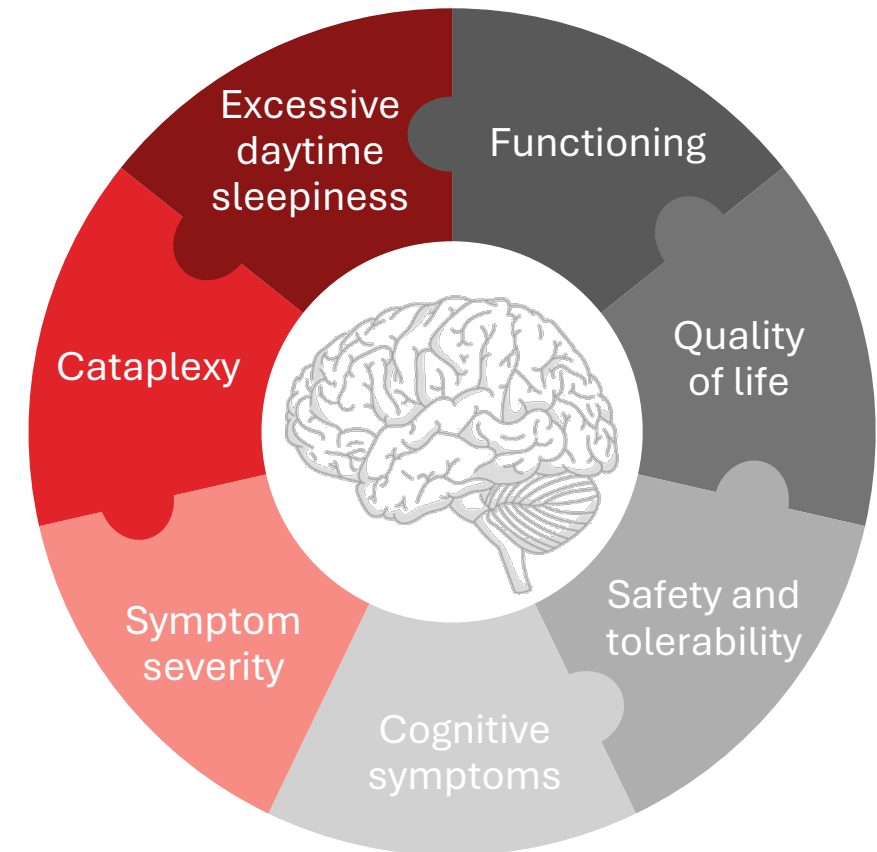
- This work was funded by Takeda Development Center Americas, Inc.
- Under the direction of the authors, Lindsay Napier, PhD, CMPP, and Megan Cafo, PhD, employees of Envision Catalyst, an Envision Medical Communications agency, a part of Envision Pharma Group, provided writing assistance for this presentation. Editorial assistance in formatting, proofreading, and copy editing was also provided by Envision Catalyst. Takeda Development Center Americas, Inc., provided funding to Envision Catalyst for support in writing and editing this presentation.

Background

Narcolepsy type 1 (NT1) is a chronic, rare, neurologic disorder of hypersomnolence characterized by a range of debilitating symptoms.¹⁻³

NT1 is caused by loss of the orexin-producing neurons in the brain, which regulate wakefulness, sleep, and attention through activation of orexin receptors.¹⁻³

Oveporexton (TAK-861) is a next-generation, highly potent oral orexin receptor 2 (OX2R)-selective agonist that activates the OX2R to restore signaling addressing the underlying orexin deficiency in NT1.⁴⁻⁶



OX2R, orexin receptor 2.

1. Scammell TE. *N Engl J Med* 2015;373:2654-62. 2. Sateia M, American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed. Darien, IL: AASM; 2014.

3. American Psychiatric Association. Sleep-wake disorders; narcolepsy. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: APA; 2013:372-82. 4. Mitsukawa K, et al. *Sleep Med* 2024;115(suppl 1):12. 5. Kimura H, et al. *Sleep Med* 2024;115(suppl 1):16. 6. Naylor M, et al. *Sleep Med* 2024;115(suppl 1):225.

Oveporexton development



Balanced efficacy and on-target/off-target tolerability and safety¹

Early-phase clinical trials showed significant and meaningful improvements across the spectrum of NT1 symptoms.²

Here, we report the first data from **The First Light phase 3 study** designed to confirm the efficacy and safety of oveporexton in participants with NT1.

NT1, narcolepsy type 1.

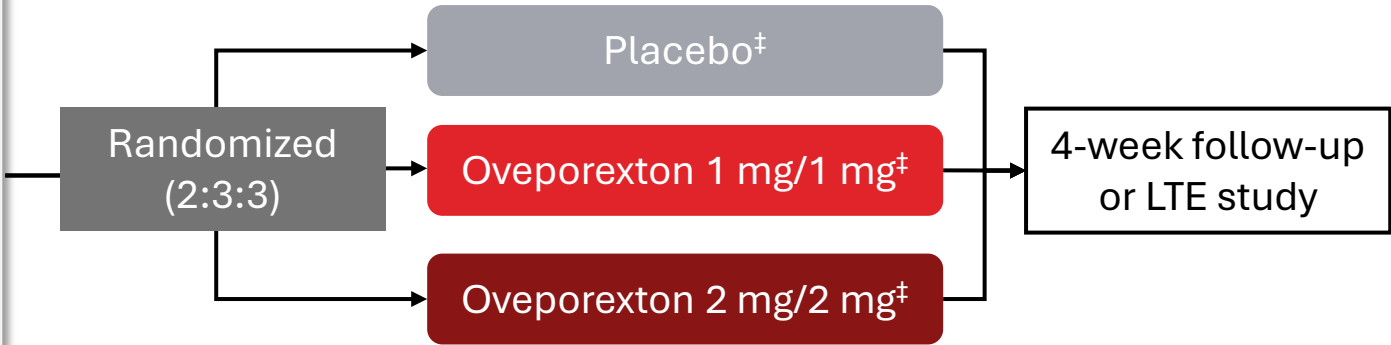
1. Mitsukawa K, et al. *Sci Rep* 2024;14:20838. 2. Dauvilliers Y, et al. *N Engl J Med* 2025;392:1905-16.

The First Light study design

- Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of twice-daily doses of oral oreporexton, an orexin receptor 2 agonist, conducted across Europe, Japan, and North America.

Inclusion criteria[†]:

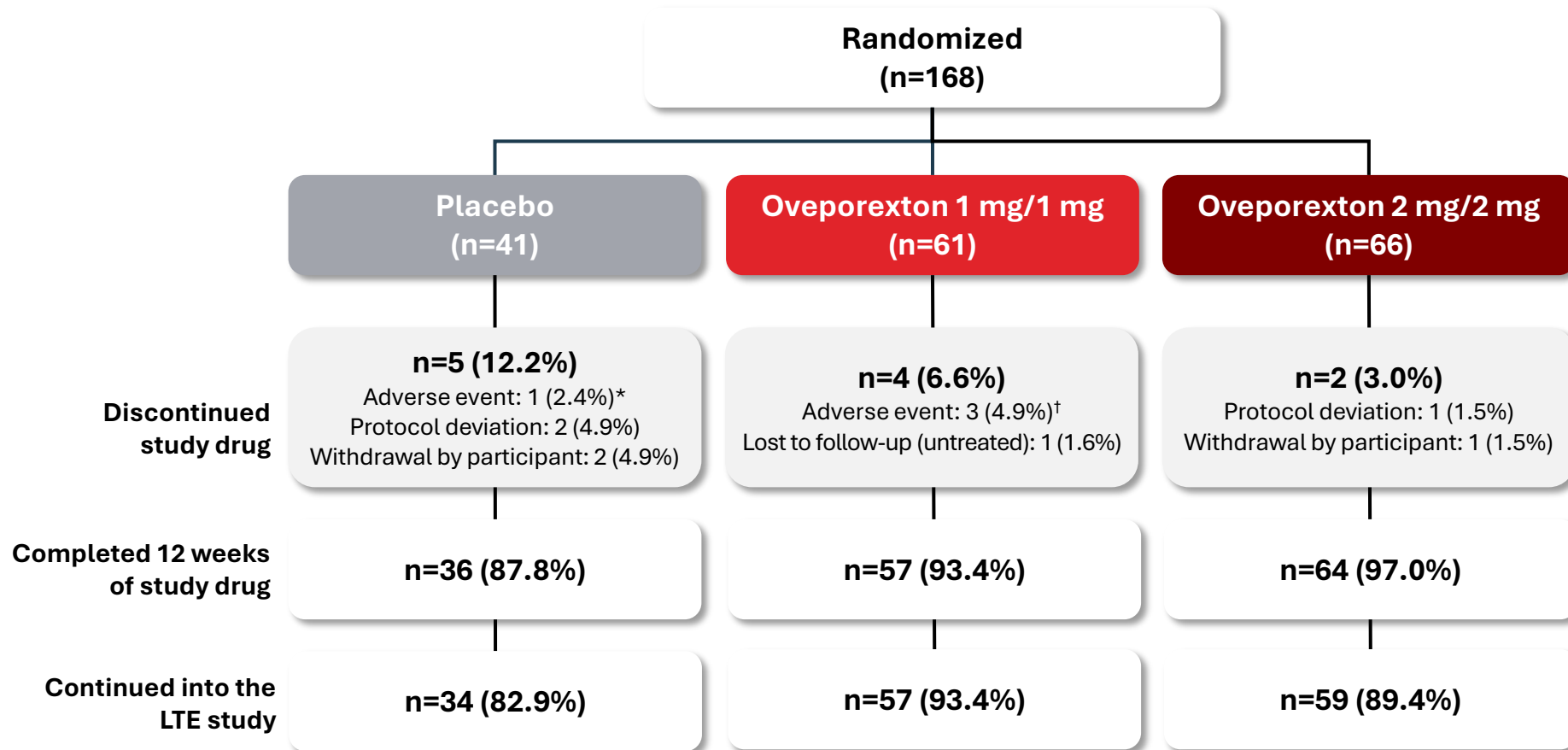
- Participants aged 16–70 years
- ICSD-3/ICSD-3 TR diagnosis of NT1 supported by PSG/MSLT or orexin CSF ≤ 110 pg/mL
- ESS score ≥ 11
- ≥ 4 partial/complete episodes of cataplexy per week
- Positive for the HLA genotype HLA-DQB1*06:02 (in the absence of orexin CSF testing)



Endpoints		
Primary	MWT	Change from baseline to week 12 in mean sleep latency from the 4 MWT sessions
Secondary	ESS	Change from baseline to week 12 in ESS total score
	WCR	WCR at week 12
	TEAEs	Incidence of adverse events

CSF, cerebrospinal fluid; ESS, Epworth Sleepiness Scale; HLA, human leukocyte antigen; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition; ICSD-3 TR, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, Text Revision; LTE, long-term extension; MSLT, multiple sleep latency test; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NT1, narcolepsy type 1; PSG, polysomnography; TEAE, treatment-emergent adverse event; WCR, weekly cataplexy rate. [†]US-based sites primarily used PSG/MSLT and HLA status for eligibility requirements. [‡]Doses were given at least 3 h apart.

Participant disposition



- 168 participants randomized.
- 157 completed 12 weeks
- 150/157 (>95%) of those who completed the study continued into the long-term extension study.

LTE, long-term extension.

*Liver function test increase (not related to study drug). *1 urinary frequency, 1 urinary incontinence, 1 liver function test increase (not related to study drug).

Participant characteristics at baseline

	Placebo (n=41)	Oveporexton 1 mg/1 mg (n=61)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=66)
Mean (SD) age, years	30.9 (12.7)	33.5 (11.8)	29.7 (9.6)
Female, n (%)	24 (58.5)	28 (45.9)	46 (69.7)
Race, n (%)			
Asian	6 (14.6)	10 (16.4)	10 (15.2)
Black/African American	4 (9.8)	3 (4.9)	0
White	15 (36.6)	17 (27.9)	27 (40.9)
Other/unknown	16 (39.0)	31 (50.8)	29 (43.9)
Mean (SD) ESS total score	18.2 (3.6)	18.2 (2.6)	19.0 (3.2)
Mean (SD) MWT sleep latency, min	5.1 (6.8)	5.5 (7.7)	4.4 (5.5)
Median (IQR) WCR	28.5 (16.5–59.5)	21.0 (9.0–45.0)	26.3 (14.5–52.8)
Mean (SD) NSS-CT total score	31.0 (9.6)	30.4 (8.7)	31.2 (7.3)
On prior medication for narcolepsy requiring washout, n (%)*	33 (80.5)	50 (83.3)	51 (77.3)

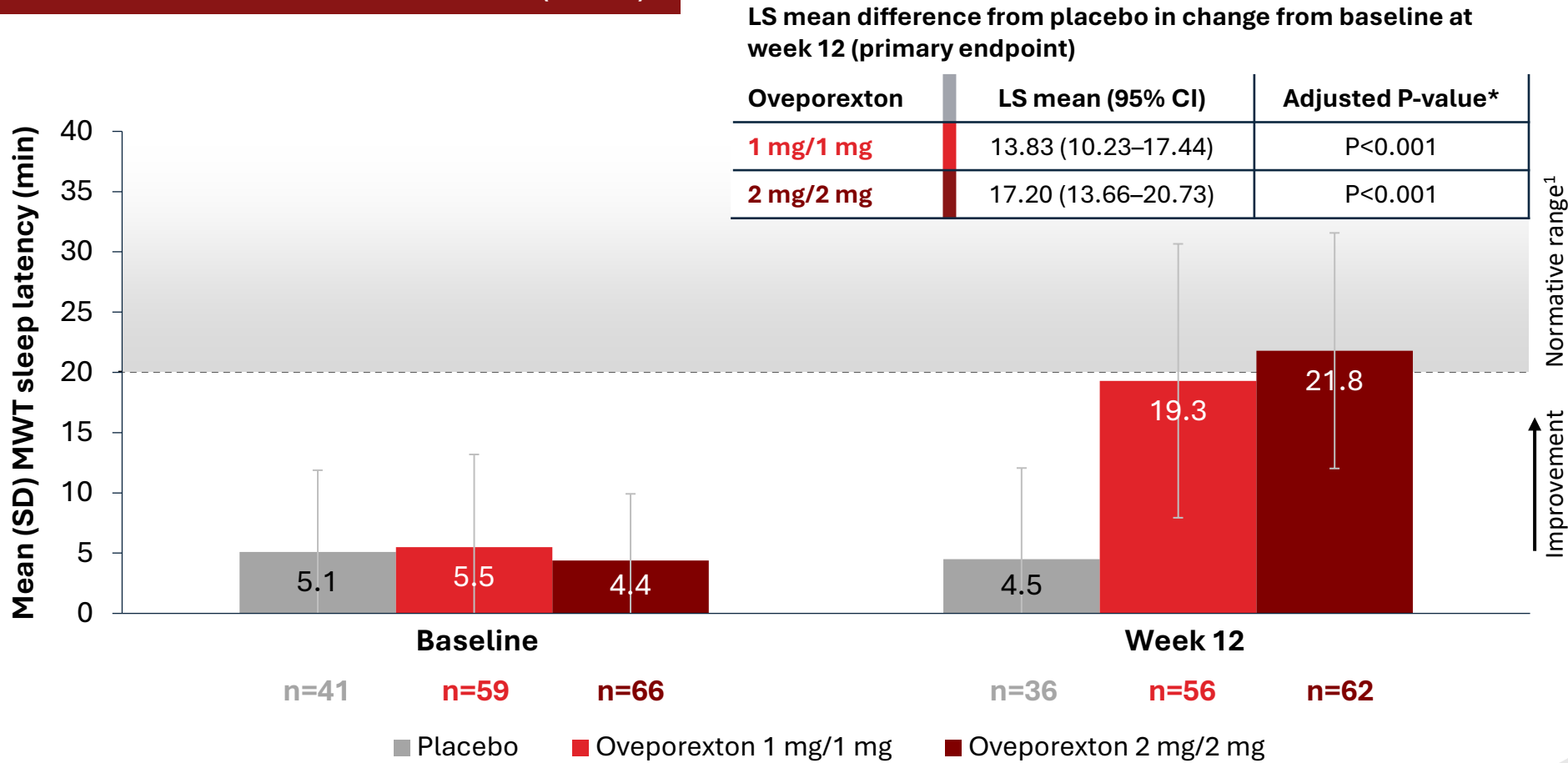
Demographics and disease characteristics were generally balanced across groups at baseline.

ESS, Epworth Sleepiness Scale; IQR, interquartile range; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; WCR, weekly cataplexy rate.

*Based on EDC data.

Oveporexton significantly improved mean sleep latency at 12 weeks compared with placebo, with majority of participants within the normative range

Maintenance of Wakefulness Test (MWT)



Proportion of participants achieving mean sleep latency ≥20 min at week 12:

Placebo: 2 (6%)
1 mg/1 mg: 27 (48%)
2 mg/2 mg: 35 (56%)

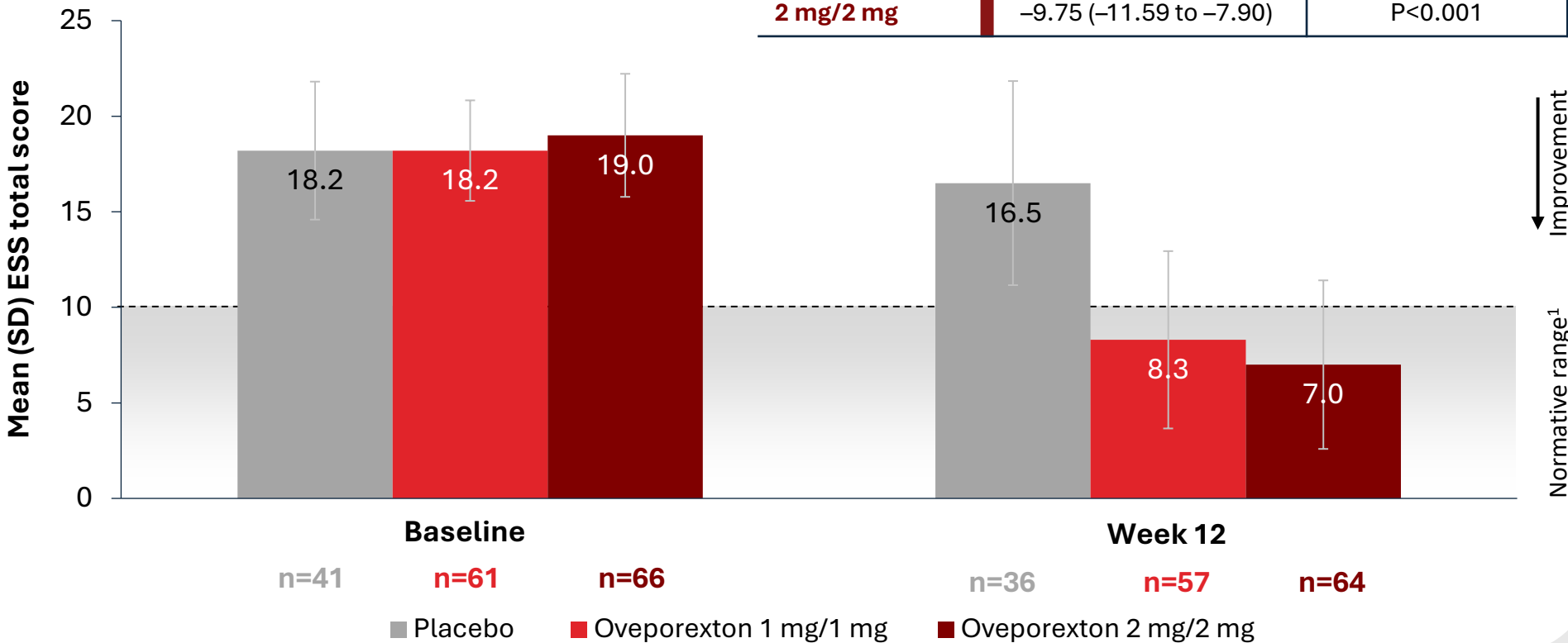
LS, least squares.
*The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity.
1. Doghramji K, et al. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:554-62.

Oveporexton significantly improved subjective sleepiness at 12 weeks compared with placebo, with majority of participants within the normative range

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

LS mean difference from placebo in change from baseline at week 12

Oveporexton	LS mean (95% CI)	Adjusted P-value*
1 mg/1 mg	-8.00 (-9.87 to -6.13)	P<0.001
2 mg/2 mg	-9.75 (-11.59 to -7.90)	P<0.001



Proportion of participants achieving ESS total score ≤10 at week 12:

Placebo: 6 (17%)

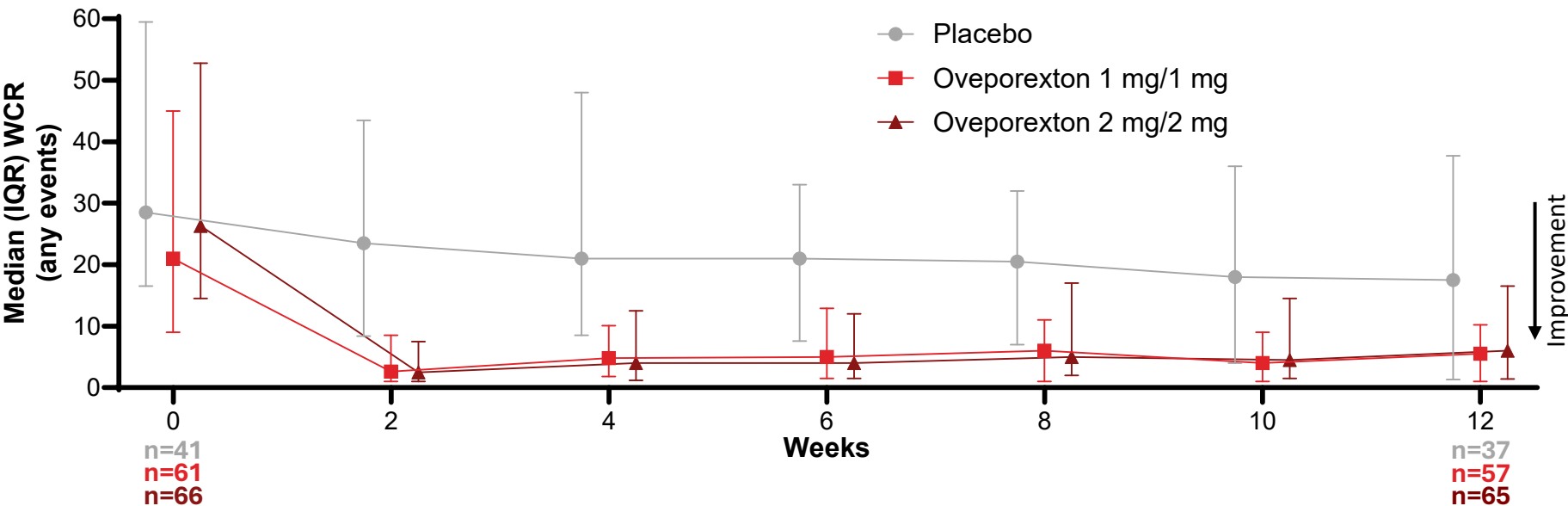
1 mg/1 mg: 38 (67%)

2 mg/2 mg: 53 (83%)

LS, least squares.
*The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity.
1. Johns MW. Sleep 1991;14:540-5.

Oveporexton significantly reduced WCR over 12 weeks versus placebo and increased the number of cataplexy-free days for both doses

Weekly Cataplexy Rate (WCR)



	IRR	(95% CI)	Adjusted P-value*	WCR IRR relative to placebo at week 12
Oveporexton				
1 mg/1 mg	0.34	(0.20–0.57)	<0.001	
2 mg/2 mg	0.38	(0.23–0.61)	<0.001	

- Median cataplexy-free days/week increased from **0 days at baseline (all arms) to ~4 days at week 12 with oveporexton doses** versus 0.5 days with placebo.
- Median percentage reductions in WCR from baseline were **82.6% and 79.0% with oveporexton 1 mg and 2 mg doses**, respectively, at week 12.

IQR, interquartile range; IRR, incidence rate ratio. *The analysis used a generalized estimating equations model (negative binomial) with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity. The IRR is the incidence rate of the oveporexton group divided by the incidence rate of the placebo group.

Oveporexton was generally safe and well tolerated

Safety population

Participants with:	Placebo (n=41)	Oveporexton 1 mg/1 mg (n=60)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=66)
Any TEAE, n (%)	22 (53.7)	52 (86.7)	59 (89.4)
Mild	14 (34.1)	26 (43.3)	34 (51.5)
Moderate	7 (17.1)	24 (40.0)	23 (34.8)
Severe*	1 (2.4)	2 (3.3)	2 (3.0)
Serious TEAE, n (%)[†]	0	1 (1.7)	1 (1.5)
TEAEs related to study drug, n (%)	9 (22.0)	46 (76.7)	53 (80.3)
TEAEs leading to study drug discontinuation, n (%)[‡]	1 (2.4)	3 (5.0)	0
Most frequent TEAEs, n (%)			
Urinary frequency	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)
Insomnia	0	32 (53.3)	38 (57.6)
Urinary urgency	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)
Nasopharyngitis	6 (14.6)	6 (10.0)	10 (15.2)
Headache	5 (12.2)	4 (6.7)	10 (15.2)
Salivary hypersecretion	0	5 (8.3)	4 (6.1)

- Most TEAEs were mild to moderate in severity and on-target events.
- No treatment-related serious TEAEs.
- The most common TEAEs of special interest were insomnia and urinary events.
 - Most were mild to moderate in severity and started within first days of treatment.
 - Did not require medical intervention.
- No safety concerns relating to any laboratory parameters and vital signs, and no evidence of hepatotoxicity.
- >95% of participants completing the study continued into the long-term extension study.

LFT, liver function test; TEAE, treatment-emergent adverse event. *Placebo: LFT increase; 1 mg/1 mg: ureterolithiasis, insomnia; 2 mg/2 mg: urinary frequency, insomnia, erythema. [†]1 mg/1 mg: ureterolithiasis (not related); 2 mg/2 mg: chest pain (not related). [‡]Placebo: LFT increase; 1 mg/1 mg: urinary frequency, urinary incontinence, LFT increase (not related).

- This is the first report of phase 3 clinical data with an orexin receptor 2 agonist in people with NT1.
- In **The First Light phase 3 study**, twice-daily 1 mg and 2 mg doses of oral oreporexton resulted in statistically significant and clinically meaningful improvements versus placebo over 12 weeks.
 - Majority of participants receiving oreporexton reached normative levels of objective (MWT) wakefulness and subjective (ESS) sleepiness.
 - ~80% median reduction in weekly cataplexy rate for both doses.
- Oreporexton was generally safe and well tolerated.
 - Most TEAEs were mild to moderate in severity and self-limiting and were primarily on-target effects.
 - No safety concerns in relation to adverse events, vital signs, laboratory, or ECG data.
- Consistent with results from phase 2 study in participants with NT1 over 8 weeks.¹

Results from The First Light phase 3 study confirm that oreporexton, an oral orexin receptor agonist, provides meaningful improvement with the potential of transformational benefit to people with NT1.

ECG, electrocardiogram; ESS, Epworth Sleepiness Scale; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NT1, narcolepsy type 1; OX2R, orexin receptor 2; TEAE, treatment-emergent adverse event.

1. Dauvilliers Y, et al. *N Engl J Med* 2025;392:1905-16.

Questions





Yves Dauvilliers, MD, PhD, France

The Radiant Light: Efficacy and safety of oreporexton
(TAK-861), an oral orexin receptor 2 agonist, for the treatment
of narcolepsy type 1

Yves Dauvilliers,^{1,2,3} Jakub Antczak,⁴ Erik Buntinx,⁵ Rafael del Rio Villegas,^{6,7} Seung-Chul Hong,⁸ Sheila Sivam,⁹ Shuqin Zhan,¹⁰ Elena Koundourakis,¹¹ Rachel Neuwirth,¹¹ Tina Olsson,¹¹ Sarah Sheikh,¹¹ Philipp von Rosenstiel,¹¹ Baiyun Yao,¹¹ Alice Cai,^{11,*} Giuseppe Plazzi^{12,13,*}

1 Sleep-Wake Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU, Montpellier, France; **2** Institute of Neurosciences of Montpellier, INSERM, University of Montpellier, France; **3** National Reference Network for Narcolepsy, Montpellier, France; **4** Department of Neurology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland; **5** ANIMA Research, Alken, Belgium; **6** Neurophysiology and Sleep Disorders Unit, Vithas Hospitals, Madrid, Spain; **7** Universidad CEU San Pablo, CEU Universities, Madrid, Spain; **8** Department of Psychiatry, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea; **9** Woolcock Institute of Medical Research and Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia; **10** Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, China; **11** Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, MA, USA; **12** Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio-Emilia, Modena, Italy; **13** IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy

*Co-senior authors

Disclosures

- Yves Dauvilliers received funds for seminars, board engagements, and travel to conferences from Avadel, Bioprojet, Idorsia, Jazz Pharmaceuticals, Orexia, and Takeda.
- Jakub Antczak has no disclosures to declare.
- Erik Buntinx received consultancy fees from Alkermes, Eli Lilly, and Johnson & Johnson and is a major shareholder of ANeuroTech.
- Rafael del Rio Villegas received consultancy fees from Alkermes, Bioprojet, and Takeda, and travel funds from Bioprojet, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda.
- Seung-Chul Hong was a principal investigator for Takeda.
- Sheila Sivam has received funding to attend clinical trial related investigator meetings or speaker fees from Avadel, Somnomed, Takeda, Teva, and Vertex Pharmaceuticals.
- Shuqin Zhan received consultancy fees from Takeda and travel funds from Eisai.
- Giuseppe Plazzi received consultancy fees from Bioprojet, Jazz Pharmaceuticals, Orexia, and Takeda.
- Elena Koundourakis, Rachel Neuwirth, Tina Olsson, Sarah Sheikh, Philipp von Rosenstiel, Baiyun Yao, and Alice Cai are employees of Takeda Development Center Americas, Inc., and stockholders in Takeda Pharmaceuticals Company Limited.

Acknowledgments

- This work was funded by Takeda Development Center Americas, Inc.
- Under the direction of the authors, Lindsay Napier, PhD, CMPP, and Megan Cafo, PhD, employees of Envision Catalyst, an Envision Medical Communications agency, a part of Envision Pharma Group, provided writing assistance for this presentation. Editorial assistance in formatting, proofreading, and copy editing was also provided by Envision Catalyst. Takeda Development Center Americas, Inc., provided funding to Envision Catalyst for support in writing and editing this presentation.

Oveporexton development



Balanced efficacy and on-target/off-target tolerability and safety¹

Early-phase clinical trials showed significant and meaningful improvements across the spectrum of NT1 symptoms.²

Here, we report the first data from **The Radiant Light phase 3 study** designed to confirm the efficacy and safety of oveporexton in participants with NT1.

NT1, narcolepsy type 1.

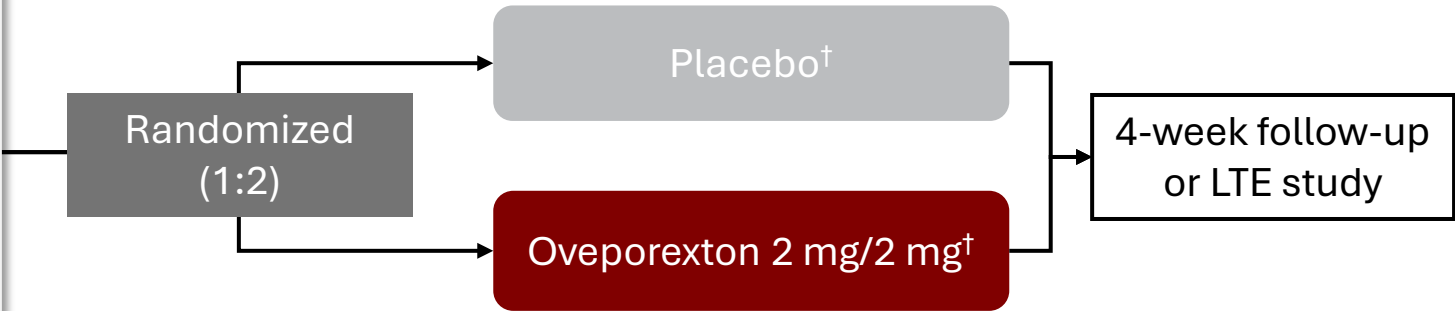
1. Mitsukawa K, et al. *Sci Rep* 2024;14:20838. 2. Dauvilliers Y, et al. *N Engl J Med* 2025;392:1905-16.

The Radiant Light study design

- Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of 2 mg twice-daily oral oveporexton, an orexin receptor 2 agonist, conducted across Asia, Australia, and Europe.

Inclusion criteria:

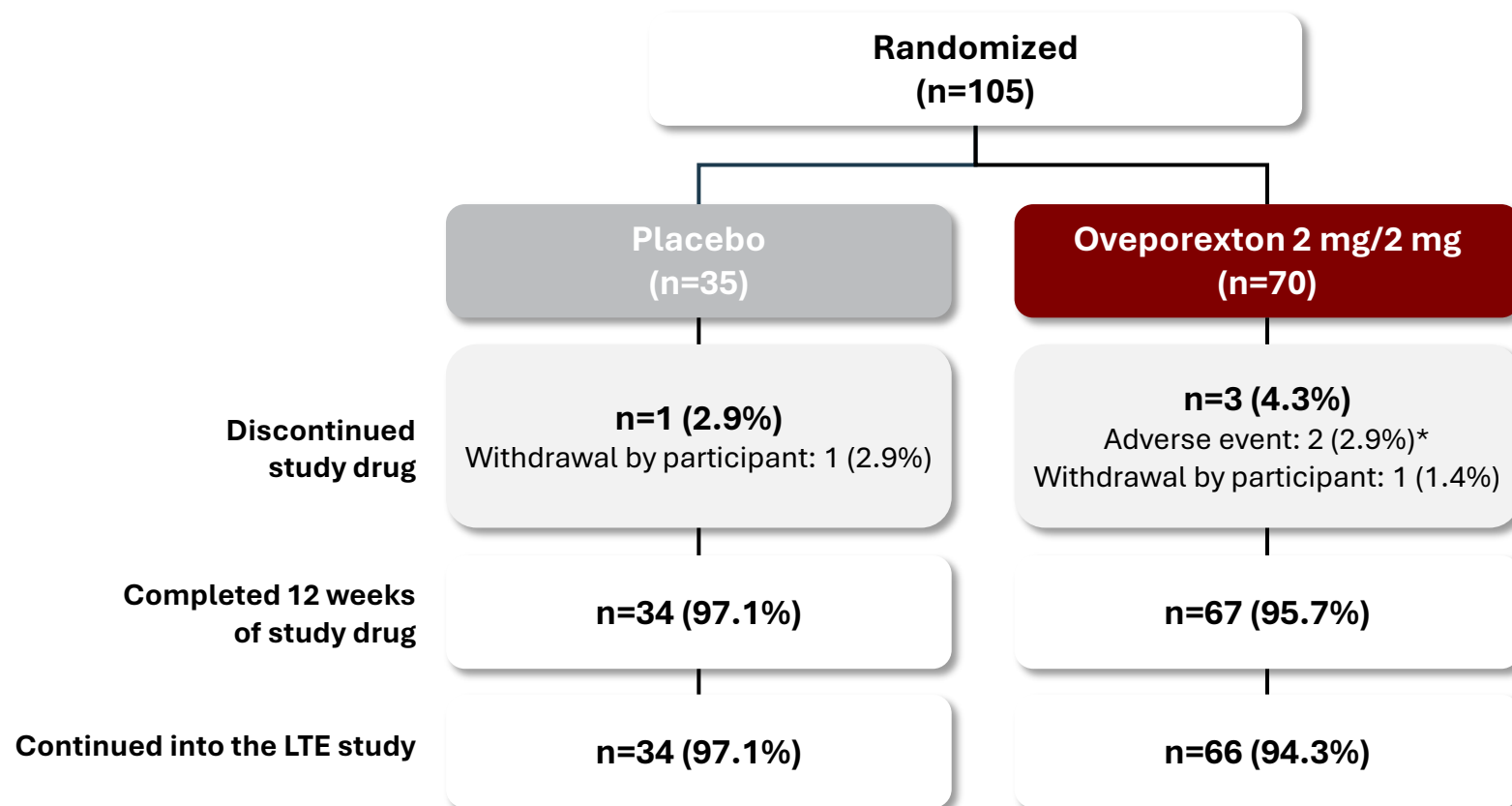
- Participants aged 16–70 years
- ICSD-3/ICSD-3 TR diagnosis of NT1 supported by PSG/MSLT or orexin CSF ≤ 110 pg/mL
- ESS score ≥ 11
- ≥ 4 partial/complete episodes of cataplexy per week
- Positive for the HLA genotype HLA-DQB1*06:02 (in the absence of orexin CSF testing)



Endpoints		
Primary	MWT	Change from baseline to week 12 in mean sleep latency from the 4 MWT sessions
Secondary	ESS	Change from baseline to week 12 in ESS total score
	WCR	WCR at week 12
	TEAEs	Incidence of adverse events

CSF, cerebrospinal fluid; ESS, Epworth Sleepiness Scale; HLA, human leukocyte antigen; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition; ICSD-3 TR, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, Text Revision; LTE, long-term extension; MSLT, multiple sleep latency test; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; PSG, polysomnography; TEAE, treatment-emergent adverse event; WCR, weekly cataplexy rate. †Doses were given at least 3 h apart.

Participant disposition



- 105 participants were randomized.
- 101 completed 12 weeks
- 100/101 (99%) of those who completed the study drug continued into the long-term extension study.

LTE, long-term extension

*2 cases reported as rhabdomyolysis, both due to intense exercise associated with asymptomatic transaminase increase.

Participant characteristics at baseline

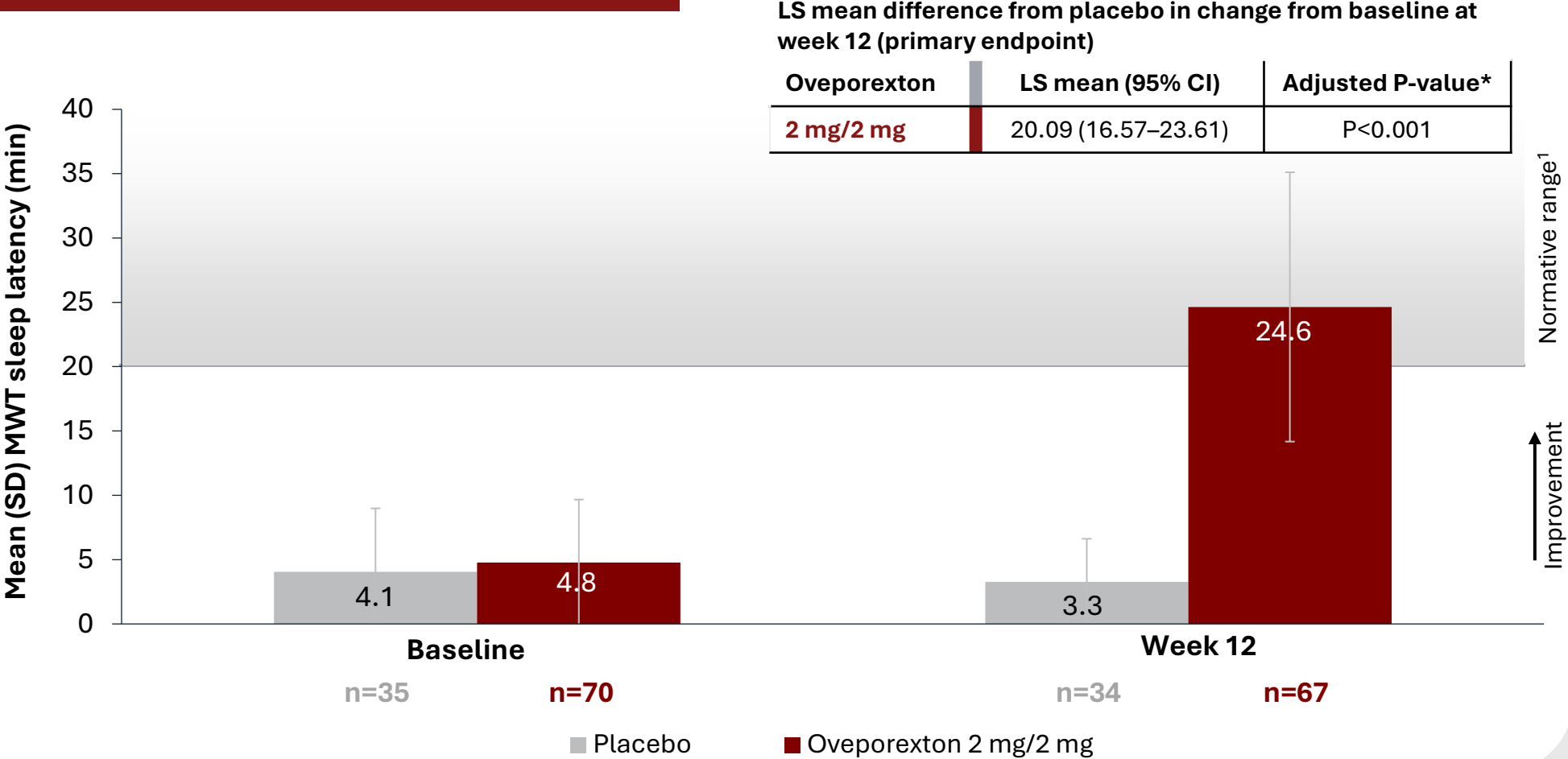
	Placebo (n=35)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=70)
Mean (SD) age, years	34.0 (13.1)	29.1 (9.6)
Female, n (%)	13 (37.1)	37 (52.9)
Race, n (%)		
Asian	7 (20.0)	14 (20.0)
Black/African American	0	0
White	19 (54.3)	28 (40.0)
Unknown	9 (25.7)	28 (40.0)
Mean (SD) ESS total score	17.9 (3.0)	17.3 (3.4)
Mean (SD) MWT sleep latency, min	4.1 (4.9)	4.8 (4.9)
Median (IQR) WCR	27.0 (19.0–66.5)	21.8 (10.5–37.5)
Mean (SD) NSS-CT total score	31.9 (9.3)	30.7 (9.3)
On prior narcolepsy medication for narcolepsy requiring washout, n (%)*	26 (74.3)	59 (84.3)

Demographics and disease characteristics were generally balanced across groups at baseline.

ESS, Epworth Sleepiness Scale; IQR, interquartile range; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; WCR, weekly cataplexy rate.
*Based on EDC data.

Oveporexton significantly improved mean sleep latency at 12 weeks compared with placebo, with majority of participants within the normative range

Maintenance of Wakefulness Test (MWT)



Proportion of participants achieving mean sleep latency ≥ 20 min at week 12:

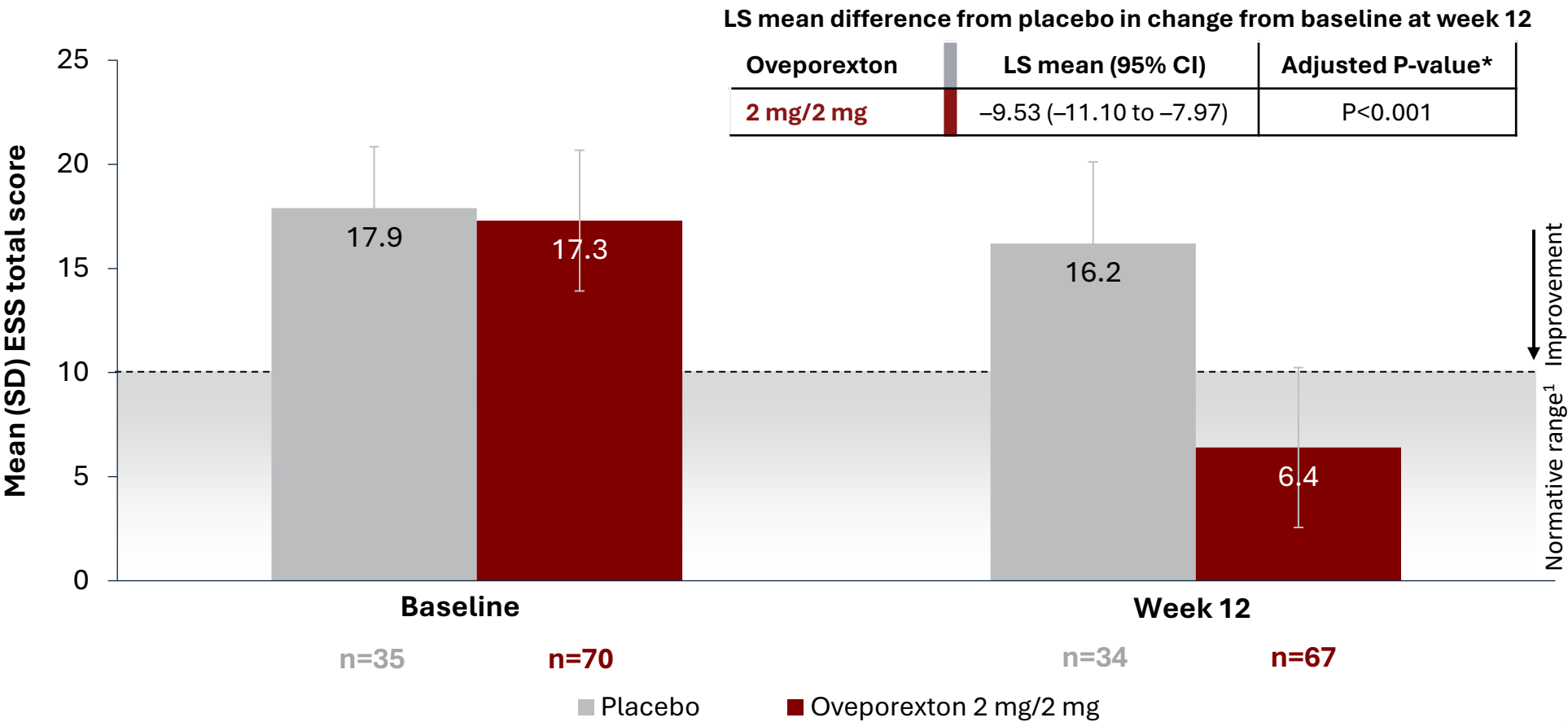
Placebo: 0

2 mg/2 mg: 46 (69%)

LS, least squares. *The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity.
1. Doghramji K, et al. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:554-62.

Oveporexton significantly improved subjective sleepiness at 12 weeks compared with placebo, with majority of participants within the normative range

Epworth Sleepiness Scale (ESS)



Proportion of participants achieving ESS total score ≤ 10 at week 12:

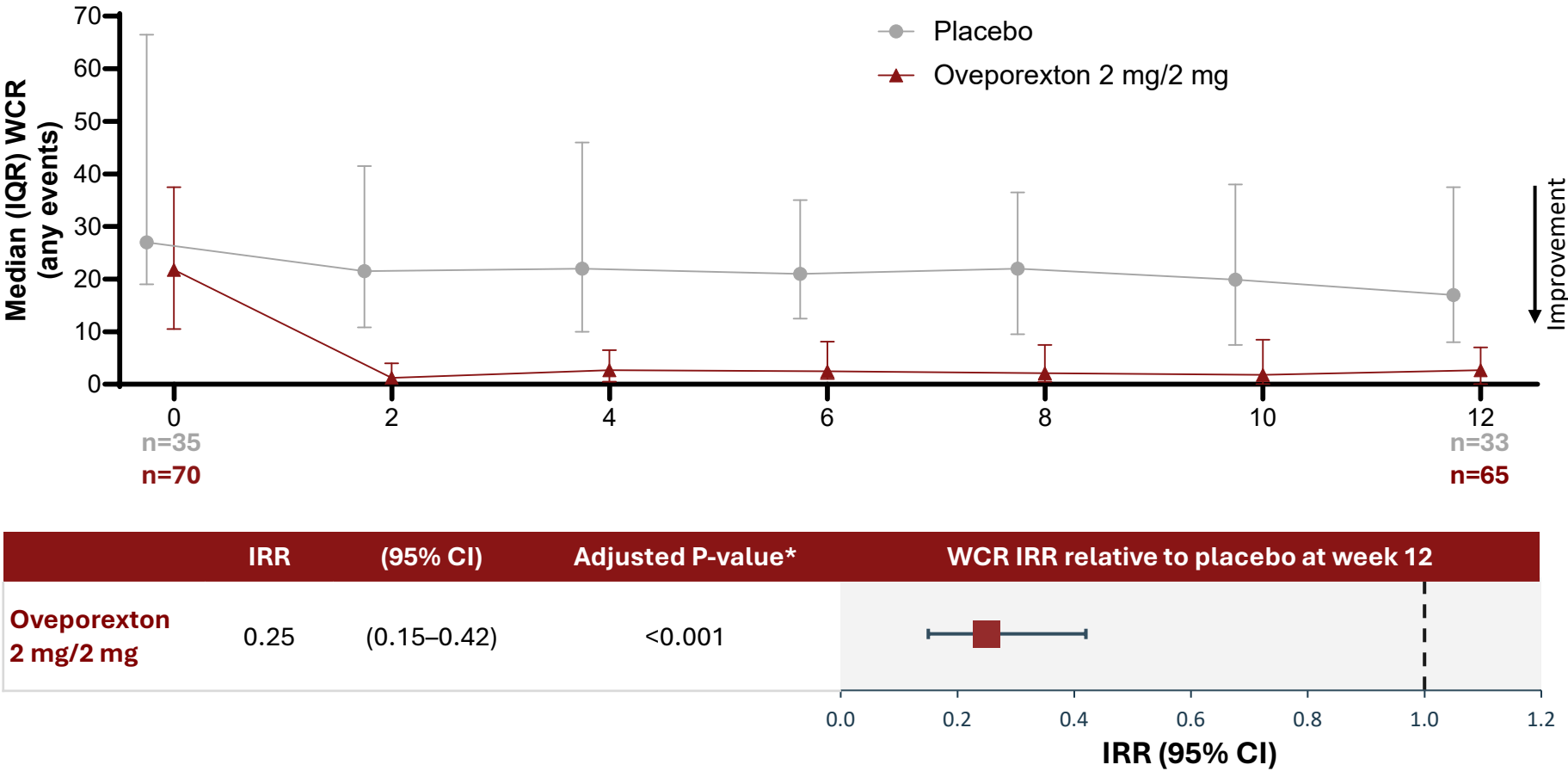
Placebo: 4 (12%)

2 mg/2 mg: 56 (84%)

LS, least squares. *The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity.
1. Johns MW. *Sleep* 1991;14:540-5.

Oveporexton significantly reduced WCR over 12 weeks versus placebo and increased the number of cataplexy-free days

Weekly Cataplexy Rate (WCR)



- Median cataplexy-free days/week increased from **0 days at baseline to 5 days at week 12 with oveporexton** versus no increase with placebo.
- Median percentage reduction in WCR from baseline was **88.8% with oveporexton 2 mg doses at week 12.**

IQR, interquartile range; IRR, incidence rate ratio. *The analysis used a generalized estimating equations model (negative binomial) with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity. The IRR is the incidence rate of the oveporexton group divided by the incidence rate of the placebo group.

Oveporexton was generally safe and well tolerated

Participants with:	Placebo (n=35)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=70)
Any TEAE, n (%)	15 (42.9)	60 (85.7)
Mild	9 (25.7)	38 (54.3)
Moderate	5 (14.3)	20 (28.6)
Severe*	1 (2.9)	2 (2.9)
Serious TEAE, n (%)	0	0
TEAEs related to study drug, n (%)	3 (8.6)	56 (80.0)
TEAEs leading to study drug discontinuation, n (%)[†]	0	2 (2.9)
Most frequent TEAEs, n (%)		
Urinary frequency	1 (2.9)	43 (61.4)
Insomnia	1 (2.9)	40 (57.1)
Urinary urgency	0	10 (14.3)
Headache	2 (5.7)	3 (4.3)
Salivary hypersecretion	0	5 (7.1)

- Most TEAEs were mild to moderate in severity and on-target events.
- No treatment-related serious TEAEs.
- The most common TEAEs of special interest were insomnia and urinary events.
 - Most were mild to moderate in severity, started within first days of treatment, and were transient in nature.
 - Did not require medical intervention.
- No blood pressure–related TEAEs,[‡] no safety concerns relating to any laboratory parameters, and no evidence of hepatotoxicity.
- 99% of participants completing the study drug continued into the long-term extension study.

TEAE, treatment-emergent adverse event. *Placebo: tooth infection (unrelated); 2 mg/2 mg: urinary frequency (related), insomnia (related). [†]2 mg/2 mg: 2 reports of rhabdomyolysis due to intensive exercise, both asymptomatic, discontinued per protocol. [‡]1 case of transient palpitations with 2 mg/2 mg oveporexton.

Conclusions

- The first results from **The Radiant Light phase 3 study** in Asia, Australia, and Europe are consistent with those from **The First Light study** in Europe, Japan, and North America¹ and with the 8-week phase 2 TAK-861-2001 study in participants with NT1.²
- Oveporexton 2 mg/2 mg demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements versus placebo.
 - The majority of participants receiving oveporexton reached normative levels of objective (MWT) wakefulness and subjective (ESS) sleepiness.
 - ~90% median reduction in weekly cataplexy rate.
- Observed TEAEs were similar between the 2 studies.
 - Most TEAEs were mild to moderate in severity and self-limiting and were primarily on-target effects.
 - No safety concerns in relation to adverse events, vital signs, laboratory, or ECG data.

Results from The Radiant Light phase 3 study confirm that oveporexton, an oral orexin receptor 2 agonist, provides meaningful improvement with the potential of transformational benefit to people with NT1.

ECG, electrocardiogram; ESS, Epworth Sleepiness Scale; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NT1, narcolepsy type 1; TEAE, treatment-emergent adverse event.

1. Mignot E, et al. WSC oral presentation O-09. 2. Dauvilliers Y, et al. *N Engl J Med* 2025;392:1905-16.

Questions





Lucie Barateau, MD, PhD, France

Effect of oral orexin receptor 2 agonist oreporexton (TAK-861) on
the severity of symptoms in individuals with narcolepsy type 1:
Results from two phase 3 studies

Contributors

Lucie Barateau,^{1,2,3} Isabelle Arnulf,^{4,5,6} Yves Dauvilliers,^{1,2,3} Claudio Liguori,^{7,8} Fabio Pizza,^{9,10}
Oliver Sum-Ping,¹¹ Ellie Stukalin,¹² Tina Olsson,¹² Philipp von Rosenstiel¹²

1 Sleep-Wake Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU, Montpellier, France; **2** Institute of Neurosciences of Montpellier, INSERM, University of Montpellier, France; **3** National Reference Network for Narcolepsy, Montpellier, France; **4** National Reference Network for Narcolepsy, Paris, France; **5** Sleep Clinic, DMU APPROCHES, Pitie-Salpetriere Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris-Sorbonne University, Paris, France; **6** Paris Brain Institute, Paris, France; **7** Sleep Medicine Centre, Neurology Unit, University Hospital of Rome Tor Vergata, Roma, Italy; **8** Department of Systems Medicine, University Hospital of Rome Tor Vergata, Roma, Italy; **9** Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; **10** IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italy; **11** Stanford Center for Sleep Sciences and Medicine, Palo Alto, CA, USA; **12** Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, MA, USA

Disclosures

- Lucie Barateau received funds for travel to conferences from Bioprojet and Idorsia and for board engagement from Bioprojet, Idorsia, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda.
- Isabelle Arnulf has no disclosures to declare.
- Yves Dauvilliers received funds for seminars, board engagements, and travel to conferences from Avadel, Bioprojet, Idorsia, Jazz Pharmaceuticals, Orexia, and Takeda.
- Claudio Liguori received funds for research from Bioprojet, Idorsia, and Jazz Pharmaceuticals, and is a consultant for Idorsia.
- Fabio Pizza participated in an advisory board for Takeda and received support for congress participation and funding from Bioprojet.
- Oliver Sum-Ping has received speaking honoraria from Takeda and research funding from Avadel.
- Ellie Stukalin, Tina Olsson, and Philipp von Rosenstiel are employees of Takeda Development Center Americas, Inc., and stockholders in Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Acknowledgments

- This work was funded by Takeda Development Center Americas, Inc.
- Under the direction of the authors, Lindsay Napier, PhD, CMPP, and Becky Ayles, PhD, employees of Envision Catalyst, an Envision Medical Communications agency, a part of Envision Pharma Group, provided writing assistance for this presentation. Editorial assistance in formatting, proofreading, copy editing, and fact-checking was also provided by Envision Catalyst. Takeda Development Center Americas, Inc., provided funding to Envision Catalyst for support in writing and editing this presentation.

- In **The First Light** (Europe, Japan, and North America) and **The Radiant Light** (Asia, Australia, and Europe) **phase 3 studies**, twice-daily oral doses of 1 mg and 2 mg oreporexton, an orexin receptor 2 agonist, given at least 3 h apart demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements on measures of wakefulness (MWT), sleepiness (ESS), and cataplexy frequency over 12 weeks versus placebo.

In this analysis of data from **The First Light and The Radiant Light phase 3 studies**, we evaluated the effect of oreporexton on NT1 symptom severity using the Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials (NSS-CT) and the Patient Global Impression (PGI) scales.

Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials (NSS-CT)

- The **NSS-CT** is a validated, self-administered, 15-item scale evaluating severity, frequency, and impact of **the spectrum of narcolepsy symptoms**, with domains for **sleepiness, cataplexy, sleep paralysis, hallucinations, and disrupted nocturnal sleep**.^{1,2}

	Scoring	Items, n
Symptom severity	6-point Likert scale (0–5)	6
Symptoms consequences on daily life	4-point Likert scale (0–3)	9
Total score = 0–57		



4 severity levels:	Score
Very severe	43–57
Severe	29–42
Moderate	15–28
Mild	0–14

- In adults, an 8-point difference between treated and untreated patients is considered clinically meaningful.^{1,2}
- A pediatric version is also available.

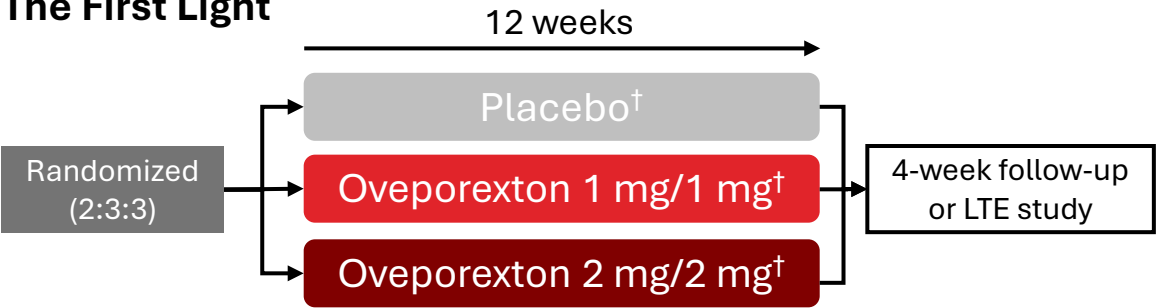
The NSS-CT is distributed worldwide by Mapi Research Trust, <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/narcolepsy-severity-scale-for-clinical-trials>

1. Dauvilliers Y, et al. *Sleep* 2020;43:1-11. 2. Dauvilliers Y, et al. *Neurology* 2017;88:1358-65.

The First Light & The Radiant Light study designs

- 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies of twice-daily oral oreporexton, an orexin receptor 2 agonist, conducted across Asia, Australia, Europe, and North America.

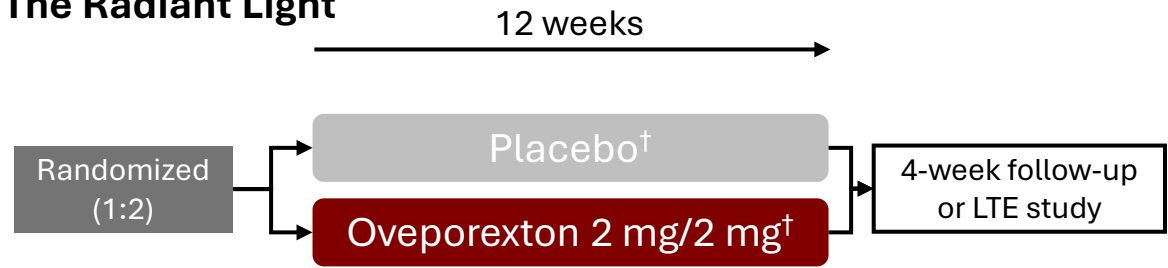
The First Light



Inclusion criteria:

- Aged 16–70 years
- ICSD-3/ICSD-3 TR diagnosis of NT1 supported by PSG/MSLT or orexin CSF ≤ 110 pg/mL
- ESS score ≥ 11
- ≥ 4 partial/complete episodes of cataplexy per week
- Positive for the HLA genotype HLA-DQB1*06:02 (in the absence of orexin testing)

The Radiant Light



Selected endpoints

	NSS-CT	Change from baseline to week 12
Secondary	PGI-C	Proportion of subjects reporting “much” or “very much” improved at week 12
Exploratory	PGI-S	Proportion of subjects reporting at least 1 levels of improvement at week 12

CSF, cerebrospinal fluid; ESS, Epworth Sleepiness Scale; HLA, human leukocyte antigen; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition; ICSD-3 TR, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, Text Revision; LTE, long-term extension; MSLT, multiple sleep latency test; NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; NT1, narcolepsy type 1; PGI-S/C, Patient Global Impression of Symptom Severity/Change; PSG, polysomnography. [†]Doses were given at least 3 h apart.

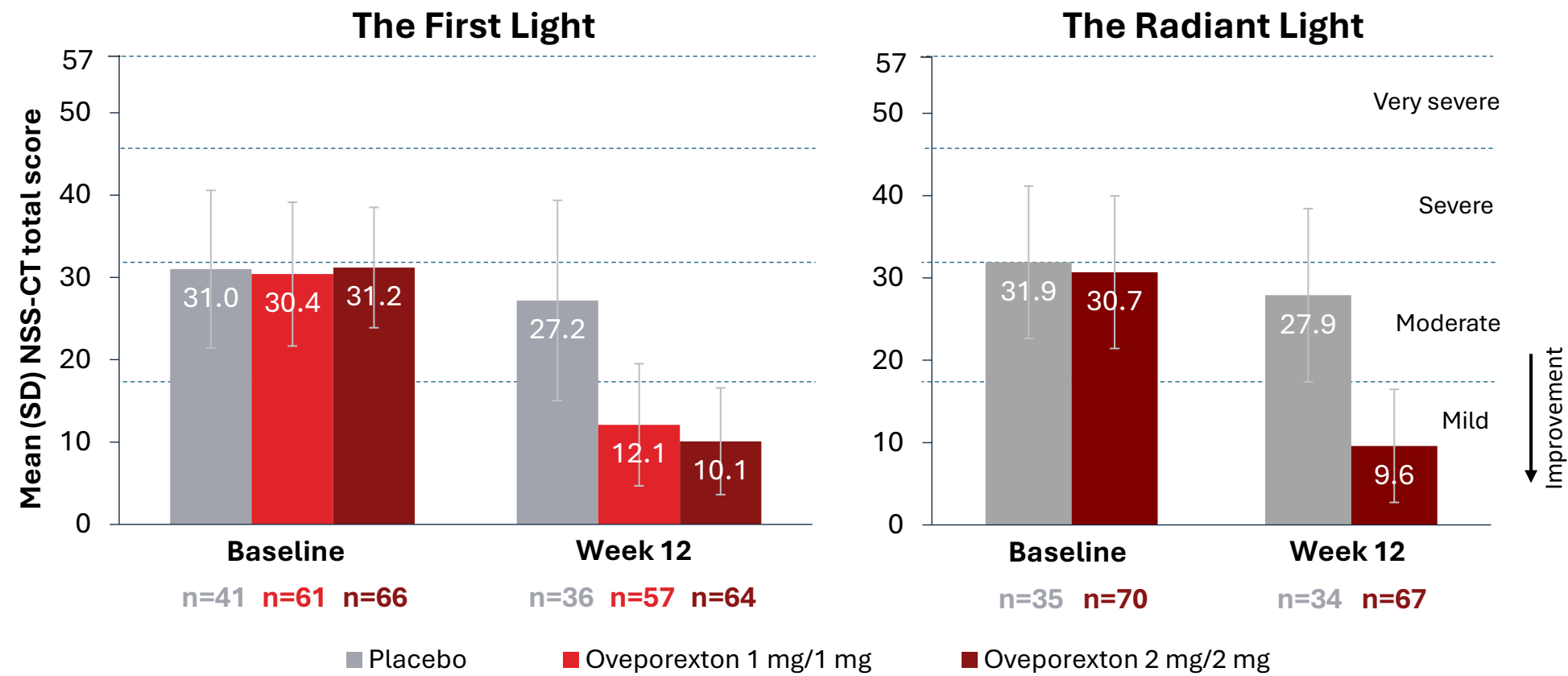
Disease characteristics were generally similar across groups at baseline

	The First Light			The Radiant Light	
	Placebo (n=41)	Oveporexton 1 mg/1 mg (n=61)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=66)	Placebo (n=35)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=70)
Mean (SD) age, years	30.9 (12.7)	33.5 (11.8)	29.7 (9.6)	34.0 (13.1)	29.1 (9.6)
Female, n (%)	24 (58.5)	28 (45.9)	46 (69.7)	13 (37.1)	37 (52.9)
Mean (SD) ESS total score	18.2 (3.6)	18.2 (2.6)	19.0 (3.2)	17.9 (3.0)	17.3 (3.4)
Mean (SD) MWT sleep latency, min	5.1 (6.8)	5.5 (7.7)	4.4 (5.5)	4.1 (4.9)	4.8 (4.9)
Median (IQR) WCR	28.5 (16.5–59.5)	21.0 (9.0–45.0)	26.3 (14.5–52.8)	27.0 (19.0–66.5)	21.8 (10.5–37.5)
Mean (SD) NSS-CT total score	31.0 (9.6)	30.4 (8.7)	31.2 (7.3)	31.9 (9.3)	30.7 (9.3)
PGI-S “severe” or “very severe”, n (%)	26 (63.4)	37 (60.7)	47 (71.2)	22 (62.9)	47 (67.1)

ESS, Epworth Sleepiness Scale; IQR, interquartile range; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; PGI-S, Patient Global Impression-Severity; WCR, weekly cataplexy rate.

Oveporexton resulted in statistically significant and clinically meaningful changes in NSS-CT total score versus placebo

Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials (NSS-CT)



LS mean (95% CI) change from baseline versus placebo at week 12:

TAK-861-3001

1 mg/1 mg: -14.4 (-17.8 to -10.9)

2 mg/2 mg: -16.9 (-20.2 to -13.5)

TAK-861-3002

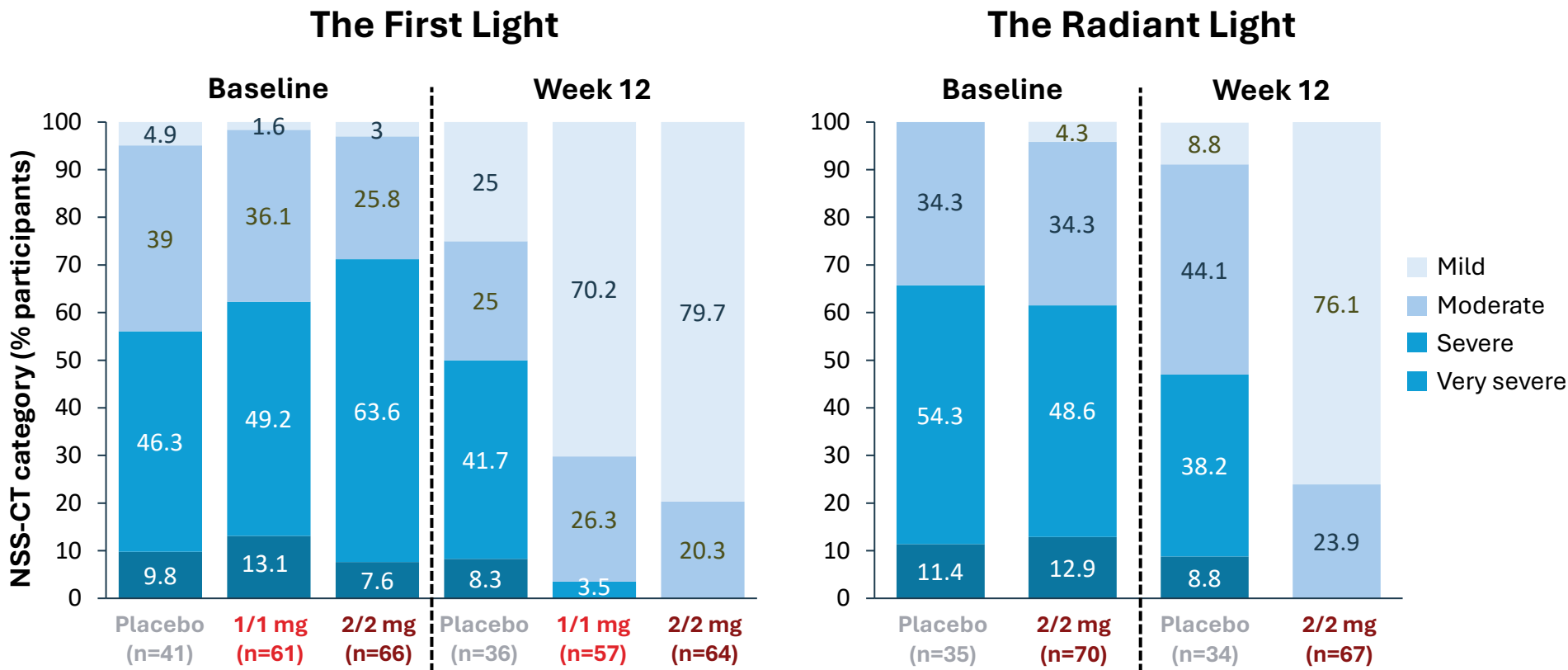
2 mg/2 mg: -18.1 (-21.3 to -15.0)

All P<0.001

LS, least squares.
The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with placebo-based multiple imputation for missing data.

Most participants achieved mild or moderate symptom severity over 12 weeks of oveporexton

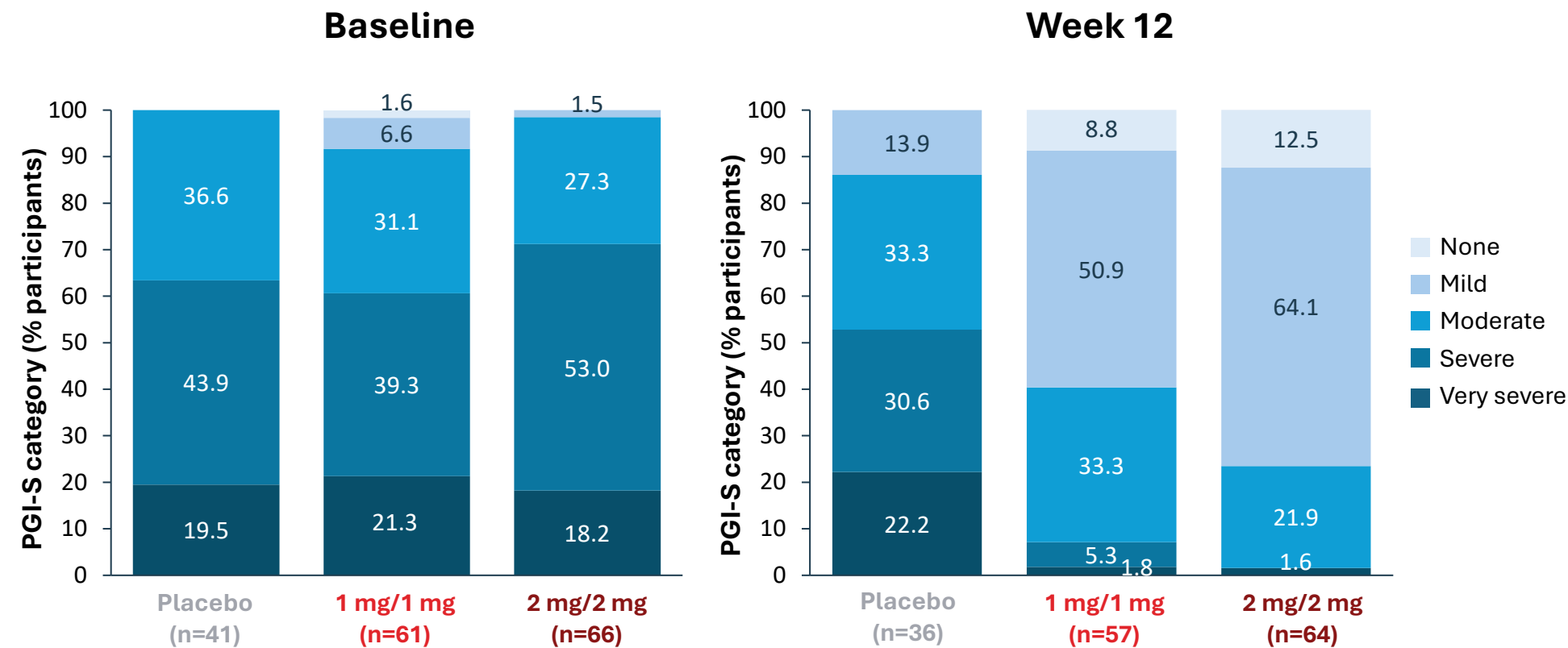
Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials (NSS-CT)



Across both studies, >70% of participants treated with oveporexton had mild symptoms at week 12 versus <25% with placebo.

The First Light: Most oveporexton-treated participants reported no or mild symptoms at week 12 versus placebo

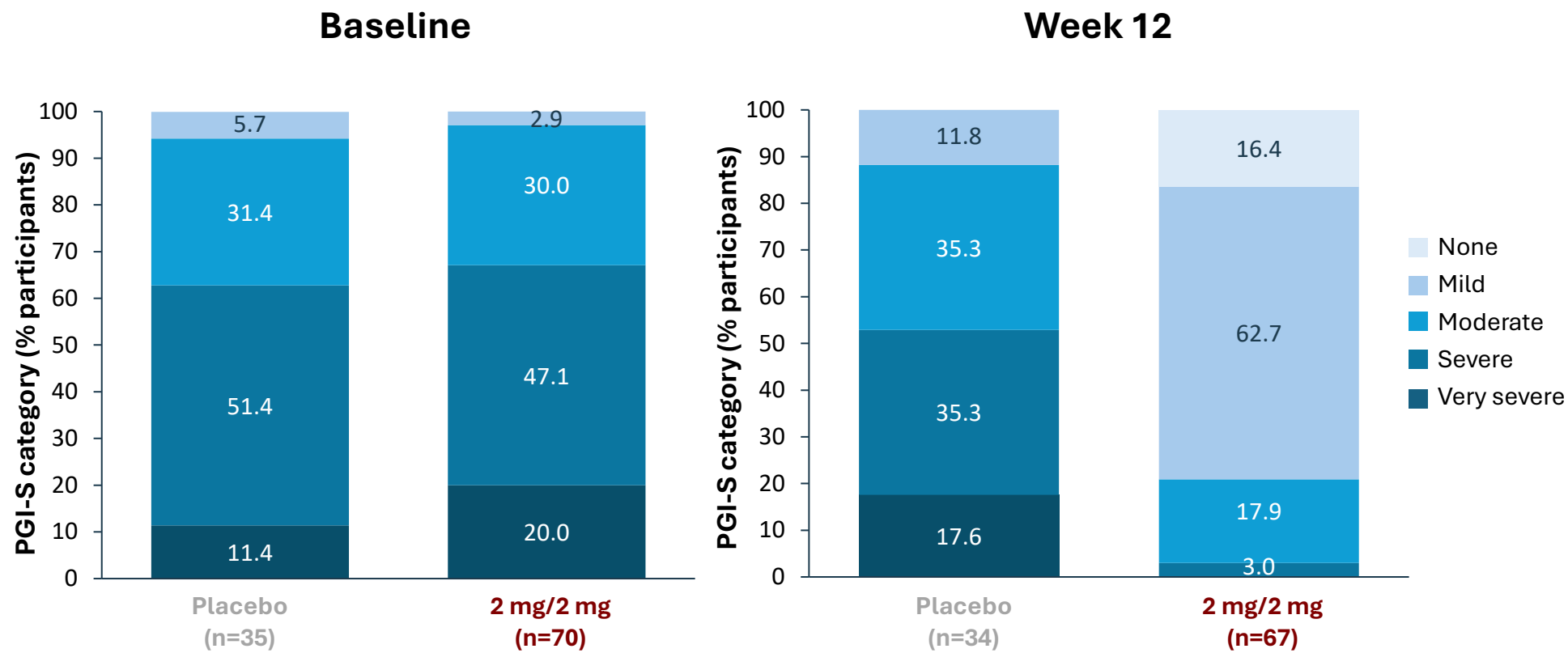
Patient Global Impression of Symptom Severity (PGI-S)



69% of participants treated with oveporexton overall had no or mild symptom severity at week 12 versus 14% with placebo (nominal P-value <0.001 for both doses).

The Radiant Light: Most oveporexton-treated participants reported no or mild symptoms at week 12 versus placebo

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGI-S)

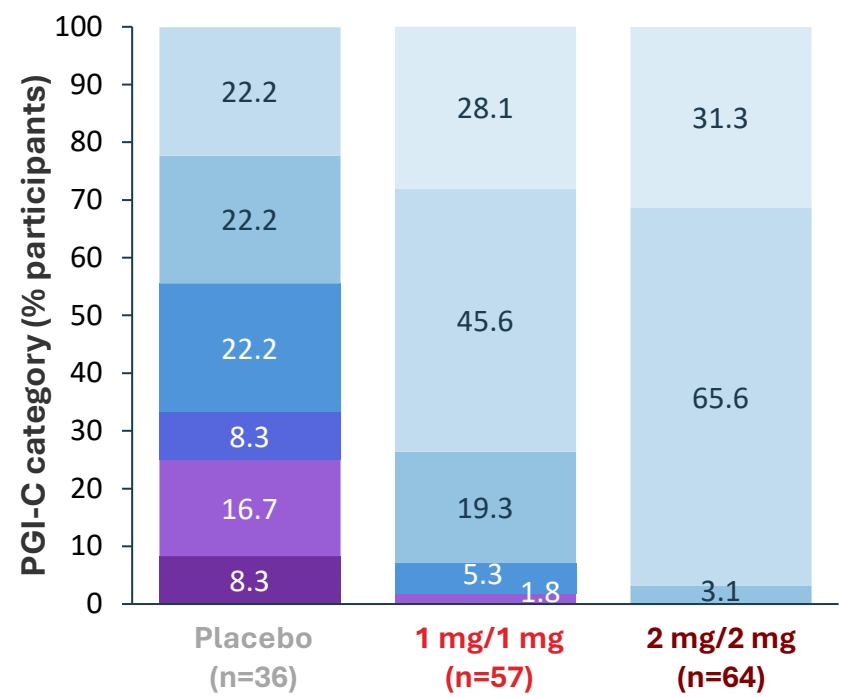


79% of participants treated with oveporexton had no or mild symptom severity at week 12 versus 12% with placebo (nominal P-value <0.001).

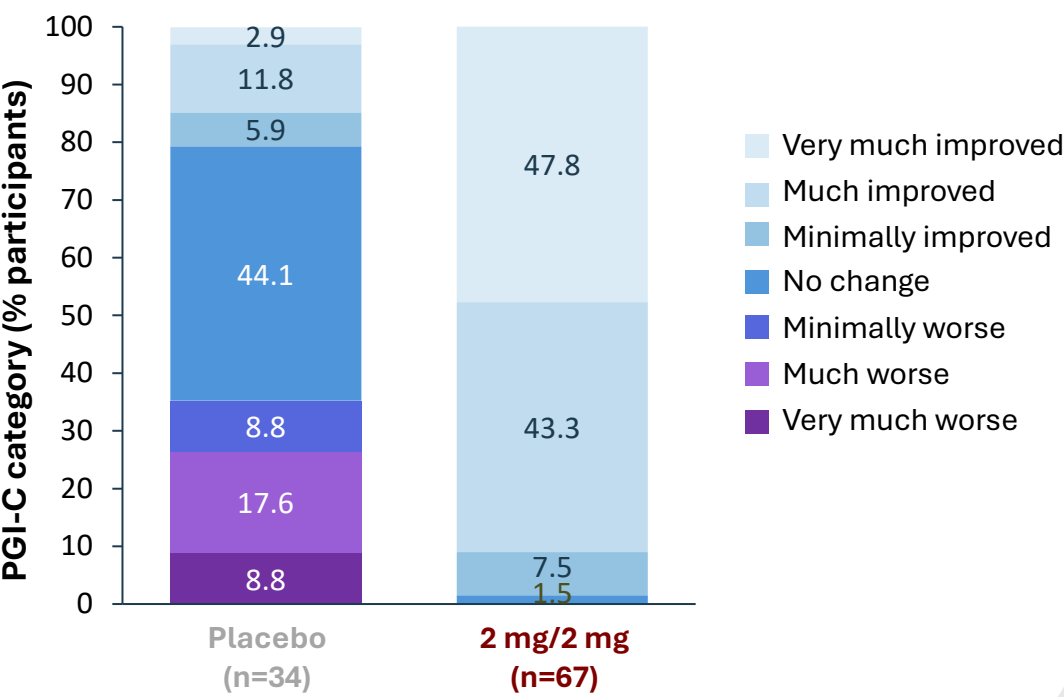
Oveporexton resulted in statistically significant improvements in PGI-C at week 12 versus placebo*

Patient Global Impression of Change (PGI-C)

The First Light



The Radiant Light



Across both studies, 74–97% of participants treated with oveporexton had much improved or very much improved symptoms at week 12 versus 12–22% with placebo.

*Statistically significant improvements (proportion very much improved or much improved); secondary endpoint.

Oveporexton was generally safe and well tolerated

	The First Light			The Radiant Light	
	Placebo (n=41)	Oveporexton 1 mg/1 mg (n=60)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=66)	Placebo (n=35)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=70)
Any TEAE, n (%)	22 (53.7)	52 (86.7)	59 (89.4)	15 (42.9)	60 (85.7)
Mild	14 (34.1)	26 (43.3)	34 (51.5)	9 (25.7)	38 (54.3)
Moderate	7 (17.1)	24 (40.0)	23 (34.8)	5 (14.3)	20 (28.6)
Severe	1 (2.4)	2 (3.3)	2 (3.0)	1 (2.9)	2 (2.9)
Serious TEAE, n (%)	0	1 (1.7)	1 (1.5)	0	0
TEAEs related to study drug, n (%)	9 (22.0)	46 (76.7)	53 (80.3)	3 (8.6)	56 (80.0)
TEAEs leading to study drug discontinuation, n (%)	1 (2.4)	3 (5.0)	0	0	2 (2.9)
Most frequent TEAEs, n (%)					
Urinary frequency	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	1 (2.9)	43 (61.4)
Insomnia	0	32 (53.3)	38 (57.6)	1 (2.9)	40 (57.1)
Urinary urgency	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	0	10 (14.3)
Nasopharyngitis	6 (14.6)	6 (10.0)	10 (15.2)	0	0
Headache	5 (12.2)	4 (6.7)	10 (15.2)	2 (5.7)	3 (4.3)
Salivary hypersecretion	0	5 (8.3)	4 (6.1)	0	5 (7.1)

TEAE, treatment-emergent adverse event.

- In **The First Light and The Radiant Light phase 3 studies**, twice-daily 1 mg and 2 mg doses of oral oreporexton significantly improved disease severity as assessed with the NSS-CT, PGI-S, and PGI-C scales versus placebo in participants with NT1 over 12 weeks.
- Oreporexton was generally safe and well tolerated.
- These results are consistent with those from the phase 2 TAK-861-2001 study in participants with NT1 over 8 weeks.¹

Phase 3 studies confirmed that treatment with oreporexton, an oral orexin receptor 2 agonist, shows improvements across the full NT1 spectrum of symptoms.

NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; PGI-C, Patient Global Impression of Change; PGI-S, Patient Global Impression of Symptom Severity.

1. Dauvilliers Y, et al. *N Engl J Med* 2025;392:1905-16.

Questions





Sheila Sivam, MD, PhD, Australia

Effect of the oral orexin receptor 2 agonist oreporexton
(TAK-861) on quality of life in individuals with NT1
over 12 weeks

Contributors

Sheila Sivam,¹ Samuel Hsiao,² Yeting Du,² Heather Romero,² Tina Olsson²

1 Woolcock Institute of Medical Research and Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia; **2** Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, MA, USA

Disclosures

- Sheila Sivam has received funding to attend clinical trial related investigator meetings or speaker fees from Avadel, Somnomed, Takeda, Teva, and Vertex Pharmaceuticals.
- Samuel Hsiao, Yeting Du, Heather Romero, and Tina Olsson are employees of Takeda Development Center Americas, Inc., and stockholders in Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Acknowledgments

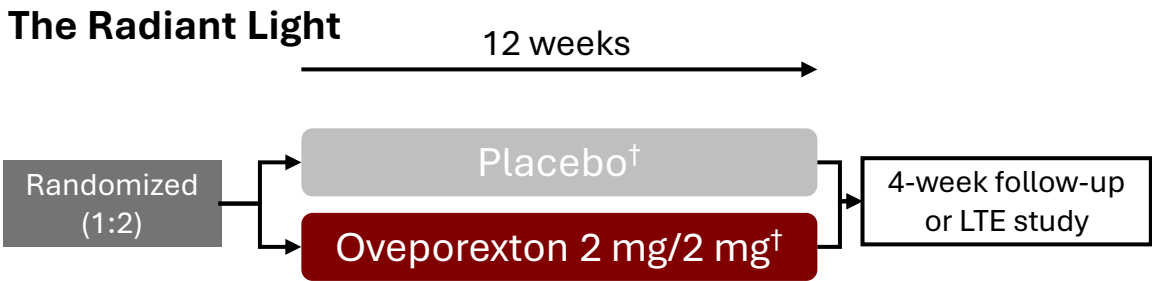
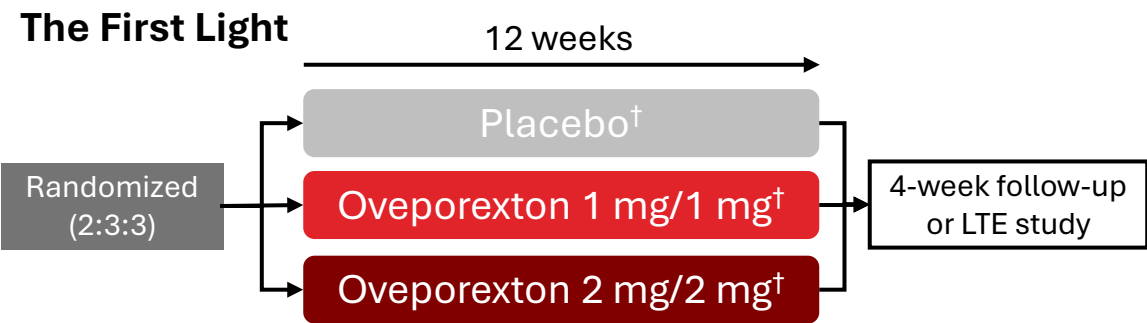
- This work was funded by Takeda Development Center Americas, Inc.
- Under the direction of the authors, Lindsay Napier, PhD, CMPP, and Becky Ayles, PhD, employees of Envision Catalyst, an Envision Medical Communications agency, a part of Envision Pharma Group, provided writing assistance for this presentation. Editorial assistance in formatting, proofreading, copy editing, and fact-checking was also provided by Envision Catalyst. Takeda Pharmaceutical Company Limited provided funding to Envision Catalyst for support in writing and editing this presentation.

- In **The First Light** (Europe, Japan, and North America) and **The Radiant Light** (Asia, Australia, and Europe) **phase 3 studies**, twice-daily oral doses of 1 mg and 2 mg oreporexton, an orexin receptor 2 agonist, given at least 3 h apart demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements on measures of wakefulness (MWT), sleepiness (ESS), and cataplexy frequency over 12 weeks versus placebo.
- In **The First Light** and **The Radiant Light phase 3 studies**, oral oreporexton significantly improved disease severity, as assessed with the NSS-CT and PGI-C scales, versus placebo in participants with NT1 over 12 weeks.

We evaluated the effect of oreporexton (TAK-861) on measures of health-related quality of life (HRQoL) in participants with NT1 from **The First Light and The Radiant Light phase 3 studies**.

The First Light & The Radiant Light study designs

- 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies of twice-daily oral oreporexton, an orexin receptor 2 agonist, conducted across Asia, Australia, Europe, and North America.



Inclusion criteria:

- Adults aged 16–70 years
- ICSD-3/ICSD-3 TR diagnosis of NT1 supported by PSG/MSLT or orexin CSF ≤ 110 pg/mL
- ESS score ≥ 11
- ≥ 4 partial/complete episodes of cataplexy per week
- Positive for the HLA genotype HLA-DQB1*06:02 (in the absence of orexin CSF testing)

Selected endpoints

Secondary	SF-36 MCS/PCS	Change from baseline to week 12
Exploratory	SF-36 domains EQ-5D-5L Index EQ-5D-5L VAS	Change from baseline to week 12

CSF, cerebrospinal fluid; EQ-5D-5L VAS, EuroQol 5-Dimension-5 Level visual analog scale; ESS, Epworth Sleepiness Scale; HLA, human leukocyte antigen; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition; ICSD-3 TR, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, Text Revision; LTE, long-term extension; MSLT, Multiple Sleep Latency Test; PSG, polysomnography; SF-36 MCS/PCS, 36-Item Short Form Mental Component Summary/Physical Component Summary. †Doses were given at least 3 h apart.

Short Form-36 Survey (SF-36)

- SF-36 is a patient-reported assessment of quality of life and overall health status.¹

- 36 items: 35 items constitute the domain scores, and 1 general health item.
- Norm-based scoring of each domain is based on the US general population: standardized with mean = 50, SD = 10.
- Domain scores range from 0 to 100; higher scores indicate better health.
- 3-point difference between treatment groups is considered clinically meaningful.²

Health domain scales	Items, n	Physical Component Summary*	Mental Component Summary*
Physical Functioning (PF)	10		
Role-Physical (RP)	4		
Bodily Pain (BP)	2		
General Health (GH)	5		
Vitality (VT)	4		
Social Functioning (SF)	2		
Role-Emotional (RE)	3		
Mental Health (MH)	5		

*Some domains contribute questions to both the Physical and Mental Component Summaries.
1. Maruish ME. User’s manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011. 2. Maski K, et al. *J Clin Sleep Med* 2021;17:1895-945.

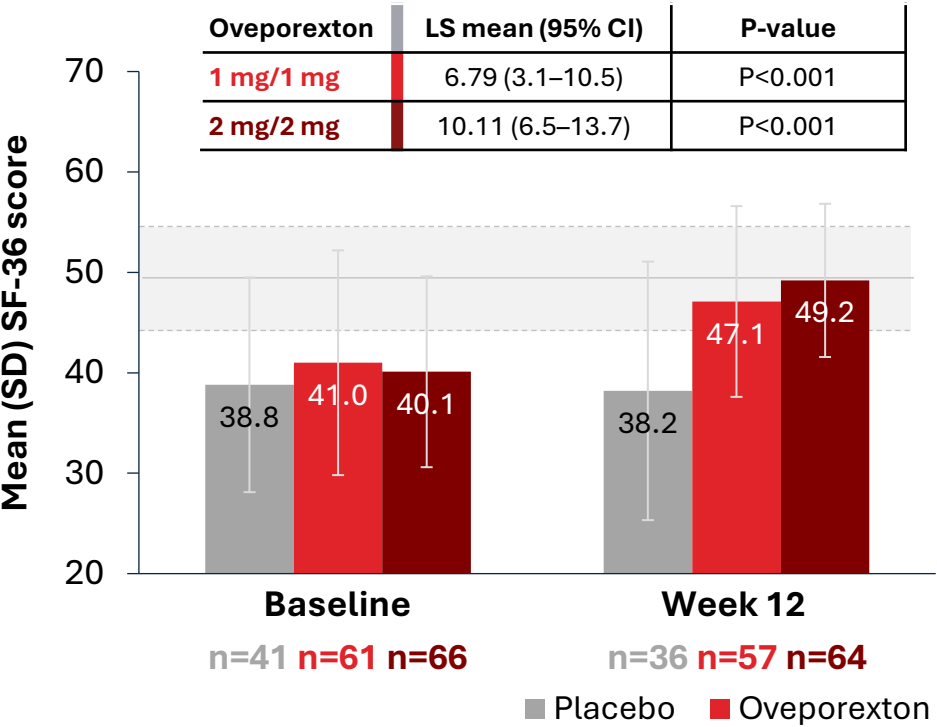
Oveporexton significantly improved patient-reported QoL on the SF-36 Mental Component Summary over 12 weeks

Short Form-36 Survey (SF-36)

The First Light

LS mean difference from placebo in change from baseline at week 12

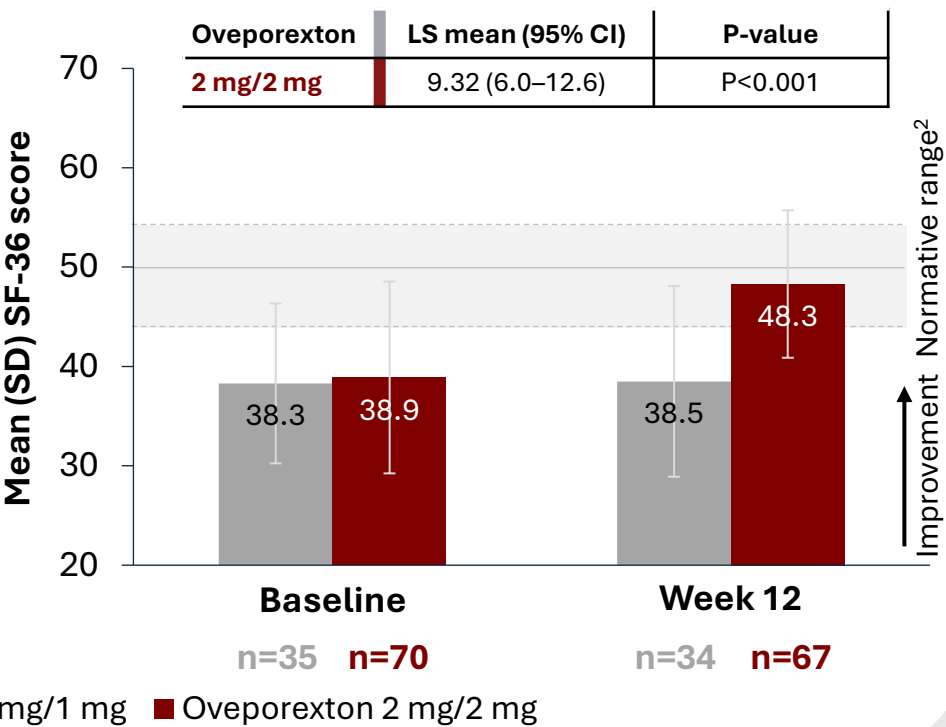
Oveporexton	LS mean (95% CI)	P-value
1 mg/1 mg	6.79 (3.1–10.5)	P<0.001
2 mg/2 mg	10.11 (6.5–13.7)	P<0.001



The Radiant Light

LS mean difference from placebo in change from baseline at week 12

Oveporexton	LS mean (95% CI)	P-value
2 mg/2 mg	9.32 (6.0–12.6)	P<0.001



Improvements on the SF-36 MCS exceeded the minimum clinically relevant difference of 3 points.¹

LS, least squares; MCS, Mental Component Summary; QoL, quality of life. The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity.

1. Maski K, et al. *J Clin Sleep Med* 2021;17:1895-945. 2. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

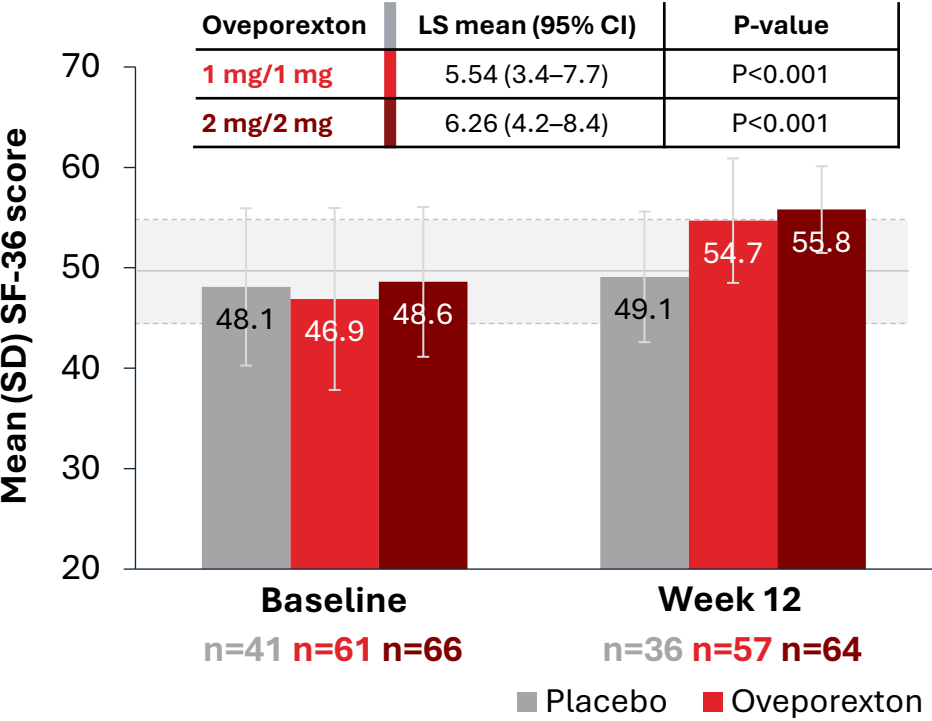
Oveporexton significantly improved patient-reported QoL on the SF-36 Physical Component Summary over 12 weeks

Short Form-36 Survey (SF-36)

The First Light

LS mean difference from placebo in change from baseline at week 12

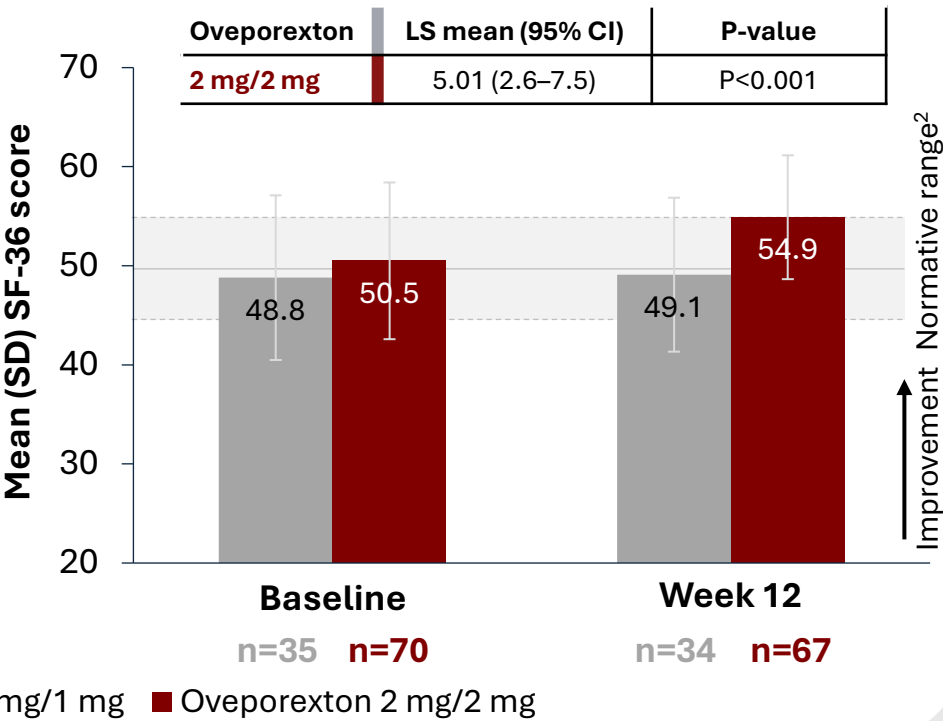
Oveporexton	LS mean (95% CI)	P-value
1 mg/1 mg	5.54 (3.4–7.7)	P<0.001
2 mg/2 mg	6.26 (4.2–8.4)	P<0.001



The Radiant Light

LS mean difference from placebo in change from baseline at week 12

Oveporexton	LS mean (95% CI)	P-value
2 mg/2 mg	5.01 (2.6–7.5)	P<0.001



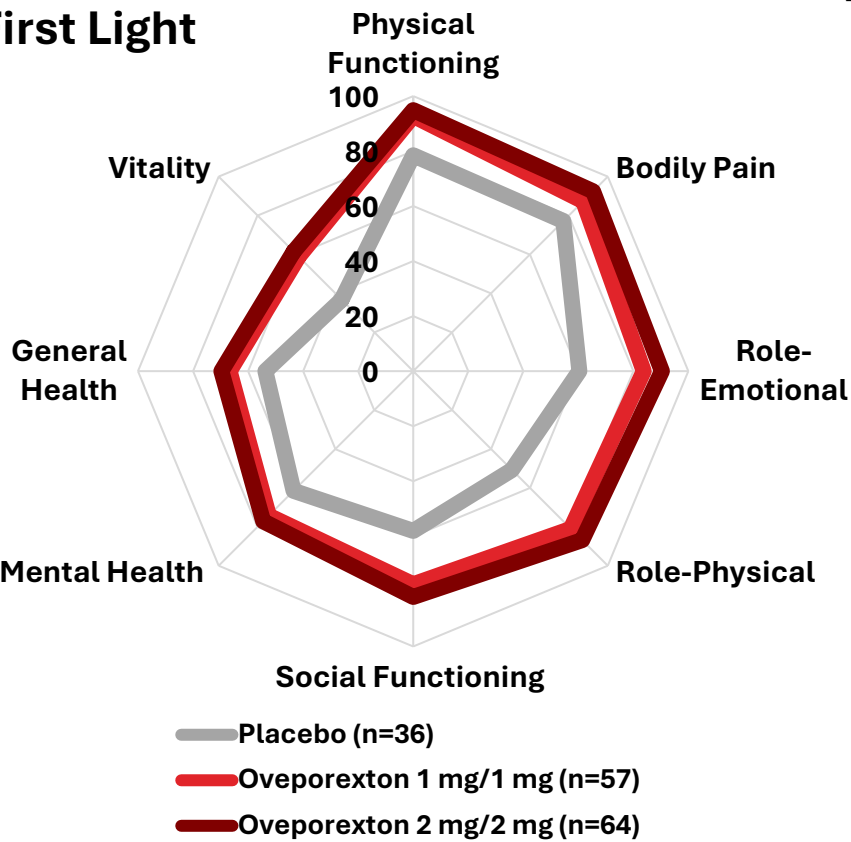
Improvements on the SF-36 PCS exceeded the minimum clinically relevant difference of 3 points.¹

LS, least squares; PCS, Physical Component Summary; QoL, quality of life. The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with placebo-based multiple imputation. P-values have been adjusted for multiplicity.
1. Maski K, et al. *J Clin Sleep Med* 2021;17:1895-945. 2. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

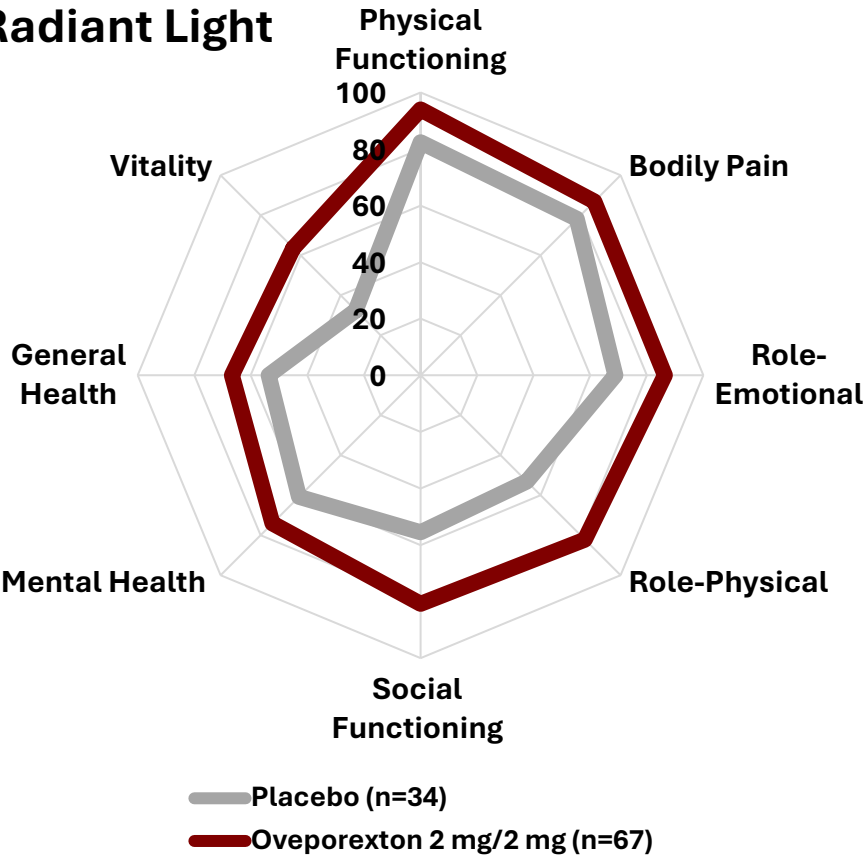
Oveporexton improved SF-36 domain scores over multiple domains at 12 weeks versus placebo in both studies

Short Form-36 Survey (SF-36)

The First Light



The Radiant Light



Changes from baseline to week 12 for nearly all SF-36 domain scores were nominally significant with oveporexton versus placebo (exploratory endpoint).

EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L)

- EQ-5D-5L is a patient-reported assessment of quality of life and overall health status.

- 5 dimensions are rated on 5-point Likert scale, from “No problems” to “Unable/extreme.”
- 1-item VAS scored from 0 (worst health) to 100 (best health).
- A preference-based index score can be generated from the 5 dimensions, yielding a score from 0 (death) to 1.0 (perfect health).
- Mean (SD) normative scores (US population): Index score, 0.85 (0.21); VAS, 80.4 (15.6).¹

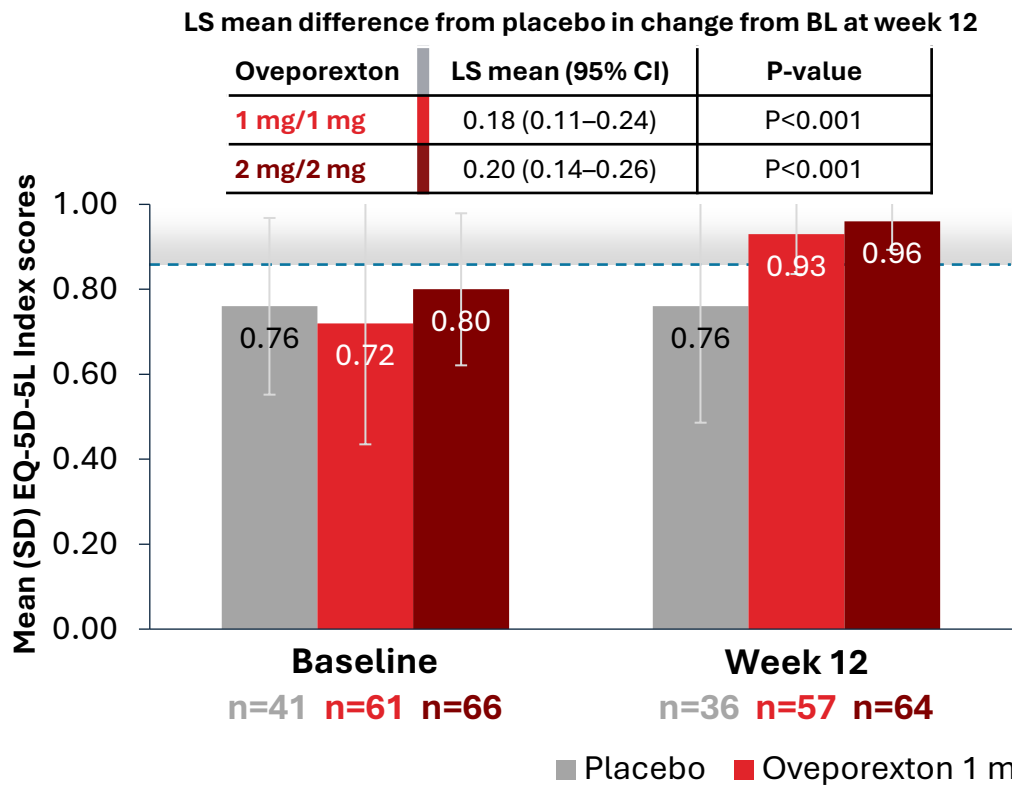
Dimension scores	EQ-5D scores	Items, n	5 severity levels (dimension scores)*
	Usual Activities	1	
	Self-care	1	
	Pain/Discomfort	1	
	Mobility	1	
	Anxiety/Depression	1	
VAS	Self-rated Health	1	

VAS, visual analog scale. *Categories for Anxiety/Depression domain: not anxious or depressed; slightly anxious or depressed; moderately anxious or depressed; severely anxious or depressed; extremely anxious or depressed. Categories for Pain/Discomfort domain: no pain/discomfort; slight pain/discomfort; moderate pain/discomfort; severe pain/discomfort; extreme pain/discomfort.
¹. Jiang R, et al. *Qual Life Res* 2021;30:803-16.

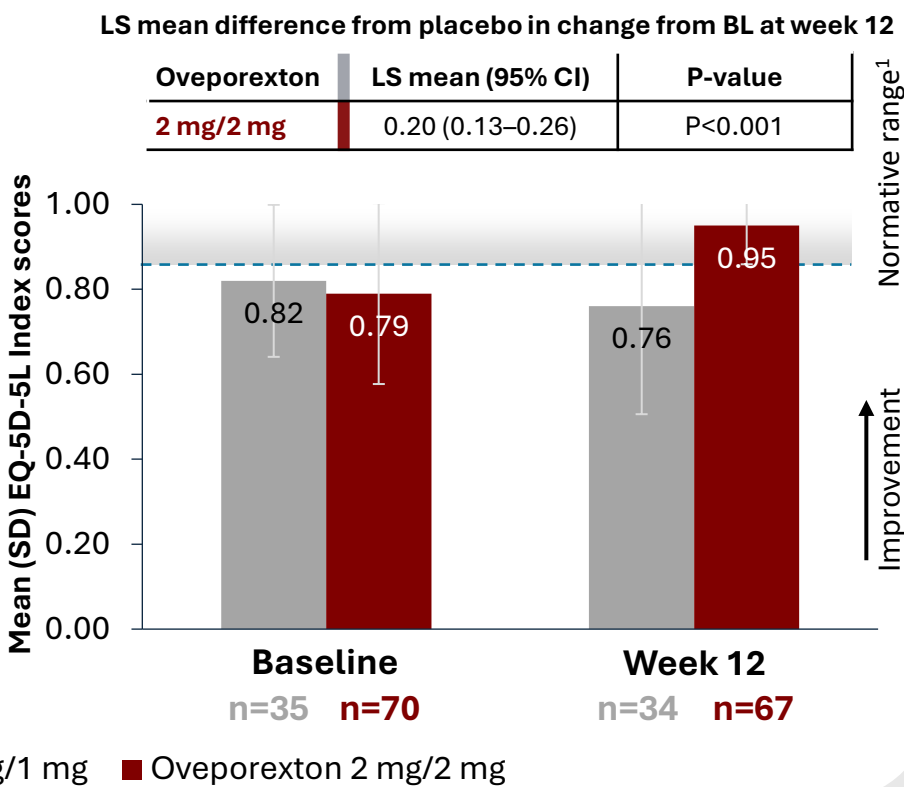
Oveporexton significantly improved patients' EQ-5D-5L Index scores at 12 weeks versus placebo

EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L)

The First Light



The Radiant Light



LS mean difference from placebo in change from baseline to week 12 in **EQ-5D-5L** Index score with oveporexton doses were nominally significant (all **P<0.001**).

Oveporexton treatment resulted in group mean EQ-5D-5L Index scores reaching normative values.

BL, baseline; LS, least squares. The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with no imputation for missing data. P-values are nominal (not adjusted for multiplicity).
1. Jiang R, et al. *Qual Life Res* 2021;30:803-16.

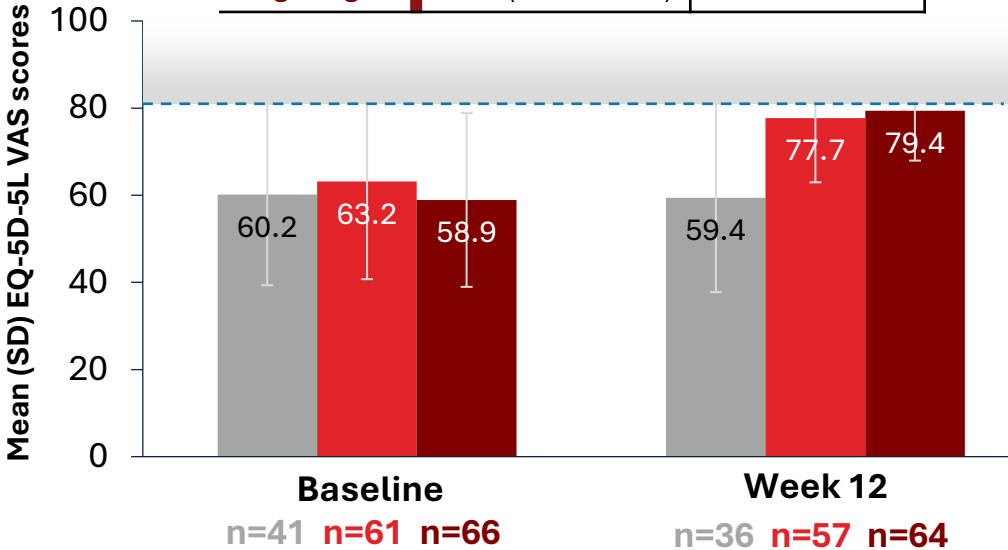
Oveporexton significantly improved patients' self-rated EQ-5D-5L VAS scores at 12 weeks versus placebo

EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L)

The First Light

LS mean difference from placebo in change from BL at week 12

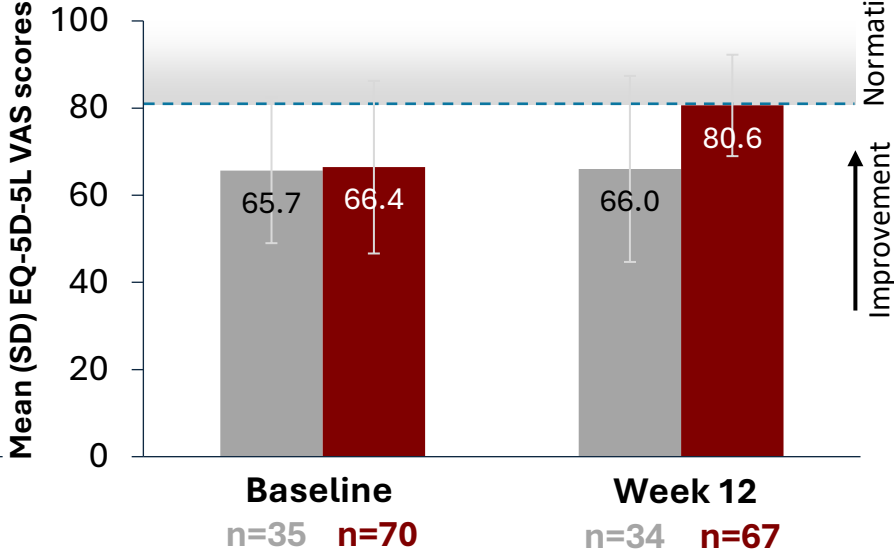
Oveporexton	LS mean (95% CI)	P-value
1 mg/1 mg	16.28 (10.48–22.08)	P<0.001
2 mg/2 mg	20.15 (14.52–25.78)	P<0.001



The Radiant Light

LS mean difference from placebo in change from BL at week 12

Oveporexton	LS mean (95% CI)	P-value
2 mg/2 mg	14.65 (8.93–20.38)	P<0.001



LS mean difference from placebo in change from baseline to week 12 in **EQ-5D-5L VAS** score with oveporexton doses were nominally significant (all **P<0.001**).

Oveporexton treatment resulted in group mean EQ-5D-5L VAS scores approaching or achieving normative values.

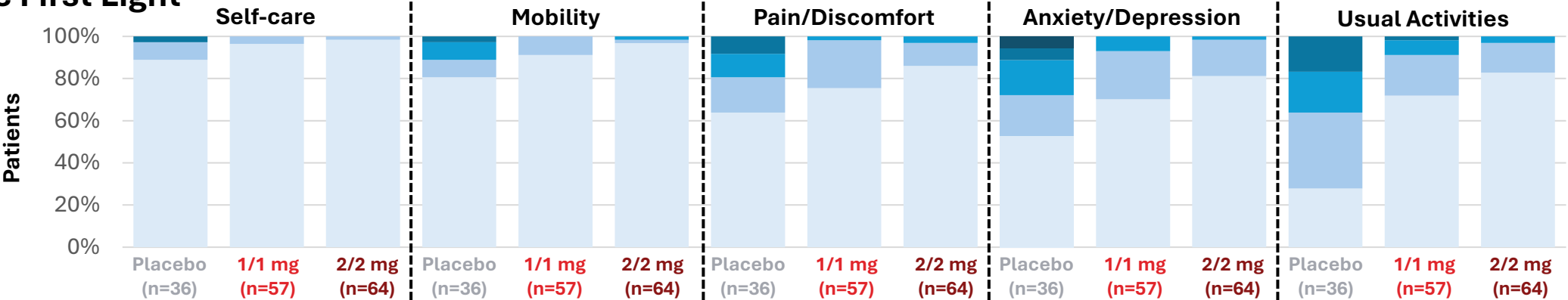
BL, baseline; LS, least squares; VAS, visual analog scale. The analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with no imputation for missing data. P-values are nominal (not adjusted for multiplicity).

1. Jiang R, et al. *Qual Life Res* 2021;30:803-16.

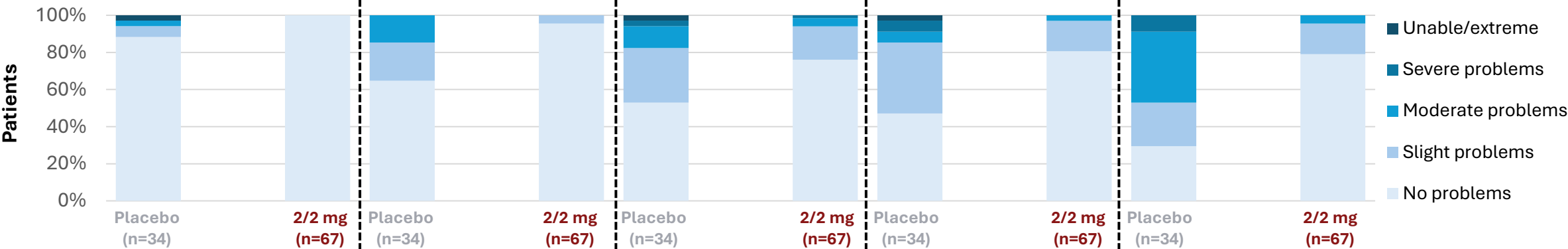
Oveporexton improved patients' self-rated EQ-5D-5L domain scores at 12 weeks versus placebo

EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L)

The First Light



The Radiant Light



EQ-5D-5L, EuroQol-5 Dimension-5 Level.
Categories for Anxiety/Depression domain: not anxious or depressed; slightly anxious or depressed; moderately anxious or depressed; severely anxious or depressed; extremely anxious or depressed.
Categories for Pain/Discomfort domain: no pain/discomfort; slight pain/discomfort; moderate pain/discomfort; severe pain/discomfort; extreme pain/discomfort.

Oveporexton was generally safe and well tolerated

	The First Light			The Radiant Light	
	Placebo (n=41)	Oveporexton 1 mg/1 mg (n=60)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=66)	Placebo (n=35)	Oveporexton 2 mg/2 mg (n=70)
Any TEAE, n (%)	22 (53.7)	52 (86.7)	59 (89.4)	15 (42.9)	60 (85.7)
Mild	14 (34.1)	26 (43.3)	34 (51.5)	9 (25.7)	38 (54.3)
Moderate	7 (17.1)	24 (40.0)	23 (34.8)	5 (14.3)	20 (28.6)
Severe	1 (2.4)	2 (3.3)	2 (3.0)	1 (2.9)	2 (2.9)
Serious TEAE, n (%)	0	1 (1.7)	1 (1.5)	0	0
TEAEs related to study drug, n (%)	9 (22.0)	46 (76.7)	53 (80.3)	3 (8.6)	56 (80.0)
TEAEs leading to study drug discontinuation, n (%)	1 (2.4)	3 (5.0)	0	0	2 (2.9)
Most frequent TEAEs, n (%)					
Urinary frequency	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	1 (2.9)	43 (61.4)
Insomnia	0	32 (53.3)	38 (57.6)	1 (2.9)	40 (57.1)
Urinary urgency	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	0	10 (14.3)
Nasopharyngitis	6 (14.6)	6 (10.0)	10 (15.2)	0	2 (2.9)
Headache	5 (12.2)	4 (6.7)	10 (15.2)	2 (5.7)	3 (4.3)
Salivary hypersecretion	0	5 (8.3)	4 (6.1)	0	5 (7.1)

TEAE, treatment-emergent adverse event.

- In **The First Light and The Radiant Light phase 3 studies**, twice-daily 1 mg and 2 mg doses of oral oreporexton showed significant improvements in HRQoL over 12 weeks versus placebo in participants with NT1.
- Oreporexton was generally safe and well tolerated.
- These results are consistent with those from the phase 2 TAK-861-2001 study in participants with NT1 over 8 weeks.¹

These findings supplement primary and secondary results from the phase 3 trials and indicate that oreporexton, an oral orexin receptor 2 agonist, has the potential of transformational benefit to people with NT1.

EDS, excessive daytime sleepiness; HRQoL, health-related quality of life; NT1, narcolepsy type 1.

1. Dauvilliers Y, et al. *N Engl J Med* 2025;392:1905-16.

Questions

