オンジェンティス錠 25mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

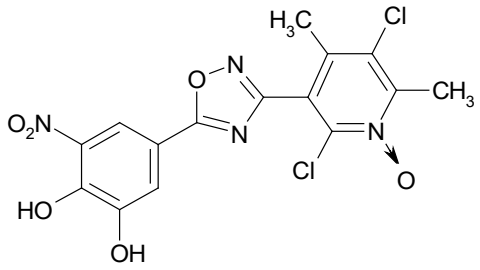
1.5.1 起原又は発見の経緯

オピカポンは，ポルトガルの BIAL-Portela & C[a]., S.A.社（以下，Bial 社）により創製された末梢性の長時間作用型カテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害剤である．

パーキンソン病の治療は，黒質線条体系のドパミン低下を補うためのドパミン前駆体（レボドパ）の補充療法が中心となるが，経口投与されたレボドパの大部分はドパ脱炭酸酵素及び COMT により末梢で代謝される [1]．COMT 阻害剤であるオピカポンは，レボドパ及び末梢性のドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）併用下で投与したとき，末梢での COMT によるレボドパから 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）への代謝経路を阻害し，血漿中レボドパ濃度を増加させる [2]．オピカポンは，DCI 併用下で，1 日 1 回の投与によりレボドパの血漿中濃度を持続的に増加させ，パーキンソン病の進行期に認められる wearing-off 現象を改善した [3]．

オピカポンの構造式を図 1.5-1 に示した．

図 1.5-1 オピカポンの化学構造式



パーキンソン病は運動緩慢，静止時振戦，筋強剛を中心とした運動症状を中核とする進行性の神経変性疾患であり，パーキンソン病の症状は，黒質のドパミン神経細胞の変性脱落と，これに基づく線条体のドパミン不足で大脳皮質及び大脳基底核の機能が障害されることによって生じる．また，黒質のドパミン神経細胞以外にも全身の自律神経，青斑核のノルアドレナリン神経細胞，縫線核のセロトニン神経細胞，マイネルト基底核のコリン作動性神経なども変性するため，運動症状のみならず，多彩な自律神経症状，うつ症状，睡眠障害に伴うさまざまな症状，認知症などの非運動症状も高頻度に合併する多系統変性疾患であり，かつ全身疾患である [1]．

本邦でのパーキンソン病の有病率は 100～180 人/10 万人と推定されている [1]．平成 26 年度の本邦における総患者数は約 16.3 万人と推計されているが [4]，加齢も発症に寄与しているため，超高齢社会に突入した本邦では更に患者数が増えることが予想される．

パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では，既にレボドパ/DCI 配合剤の投与，又はドパミンアゴニストが併用されている場合の wearing-off 現象の治療として，エンタカポン

（COMT 阻害剤），セレギリン［モノアミン酸化酵素 B（MAO-B）阻害剤］，イストラデフィリン（アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬）又はゾニサミド（複数の機序）を加えることを推奨しており，必要に応じてレボドパ製剤の頻回投与及びドパミンアゴニストの増量及び変更（アポモルヒネ併用も含む）も有用としている．なお，2018 年 3 月には，ラサギリン（MAO-B 阻害剤）が製造承認されている．Wearing-off 現象が認められるパーキンソン病に対する治療において，COMT 阻害剤はドパミン附随薬の中で最もエビデンスレベルが高いことが示されており，本邦ではエンタカポンのみが臨床使用されている[1)]．しかし，エンタカポンは半減期がレボドパ/DCI 配合剤と同様であるため，患者はレボドパ/DCI 配合剤の服薬に合わせて 1 日複数回の服薬を必要とする[5)]．これに対し，オピカポンは COMT に対する阻害活性が強く，1 日 1 回投与で安定的にレボドパの全身曝露量を増加させて OFF 時間を短縮させる効果が見込まれた[3)]．

オピカポンの海外臨床試験で使用された製剤及び欧州での市販製剤（商品名：Ongentys®）はいずれも 1 号サイズの硬カプセル剤である．しかし，本製剤の大きさが日本人のパーキンソン病患者にとって服薬時の負担となると考え，国内では患者の更なる服薬利便性の向上を目指し，小型錠剤での開発を進めた．

以上を踏まえ，オピカポンはパーキンソン病患者の服薬利便性の向上に供する薬剤として，また医師及びパーキンソン病患者の両者にとって扱いやすい薬剤として臨床的有用性は高いと考える．

1.5.2 開発の経緯

本製造販売承認申請に係る開発の経緯を表 1.5.2-1 に示した．

海外では Bial 社がオピカポンの開発を進め，2007 年 10 月から臨床試験を開始し，レボドパ/DCI 併用療法で症状が安定しない，運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法を適応として，2016 年 6 月に欧州委員会から販売承認を取得している．Bial 社の定期的安全性最新報告（PSUR）4 版（2018 年 8 月 27 日付，調査単位期間：2017 年 12 月 25 日～2018 年 6 月 24 日）によると，オピカポンの販売承認国は欧州 32 カ国であり，50 mg の用量での販売開始は 2 カ国（ドイツ及び英国）で 2016 年 10 月，1 カ国（スペイン）で 2017 年 5 月である．販売承認から 2018 年 6 月 24 日までのオピカポンの推定曝露量は 181970 人-月（15164 人-年）である．

国内では，小野薬品工業株式会社が 20[redacted]年[redacted]月から臨床試験を開始し，健康成人又はパーキンソン病患者を対象とした 3 試験を実施している．

表 1.5.2-1　開発の経緯図

試験項目			実施会社		20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年
			小野	Bial																
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法（原薬）			●	■															
	物理化学的性質，規格及び試験方法（製剤）		●	●																
	安定性（原薬）			●																
	安定性（製剤）		●																	
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験	●	●																
		副次的薬理試験		●																
		安全性薬理試験		●																
	薬物動態	分析法		●																
		薬物動態試験：吸収		●																
		薬物動態試験：分布	●	●																
		薬物動態試験：代謝		●																
		薬物動態試験：排泄	●	●																
		非臨床薬物相互作用		●																
	毒性	単回投与毒性試験		●																
		反復投与毒性試験		●																
		遺伝毒性試験		●																
		がん原性試験		●																
		生殖発生毒性試験		●																
		その他の毒性試験		●																
臨床（国内）	第I相試験	ONO-2370-01	●																	
	第II相試験	ONO-2370-02	●																	
	臨床薬物動態試験	ONO-2370-03	●																	
臨床（海外）	第I相試験	BIA-91067-101		●																
	第I相試験	BIA-91067-102		●																
	第I相試験	BIA-91067-104		●																
	第I相試験	BIA-91067-105		●																
	第I相試験	BIA-91067-106		●																
	第I相試験	BIA-91067-107		●																
	第I相試験	BIA-91067-108		●																
	第I相試験	BIA-91067-109		●																
	第I相試験	BIA-91067-110		●																

表 1.5.2-1　開発の経緯図（続き）

試験項目			実施会社		20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年
			小野	Bial																
臨床（海外）	第I相試験	BIA-91067-111		●	[redacted]															
	第I相試験	BIA-91067-112		●																
	第I相試験	BIA-91067-113		●																
	第I相試験	BIA-91067-114		●																
	第I相試験	BIA-91067-115		●																
	第I相試験	BIA-91067-116		●																
	第I相試験	BIA-91067-117		●																
	第I相試験	BIA-91067-118		●																
	第I相試験	BIA-91067-119		●																
	第I相試験	BIA-91067-120		●																
	第I相試験	BIA-91067-122		●																
	第I相試験	BIA-91067-123		●																
	第I相試験	BIA-91067-124		●																
	第I相試験	BIA-91067-125		●																
	第I相試験	BIA-91067-126		●																
	第I相試験	BIA-91067-127		●																
	第I相試験	BIA-91067-128		●																
	第I相試験	BIA-91067-129		●																
	第I相試験	BIA-91067-130		●																
	第I相試験	BIA-91067-131		●																
	第II相試験	BIA-91067-201		●																
	第II相試験	BIA-91067-202		●																
	第III相試験	BIA-91067-301		●																
	第III相試験	BIA-91067-302		●																

①～⑫：1 月～12 月を示す.

表 1.5.2-1　開発の経緯図（追加[注]）

試験項目			実施会社			20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年
			小野	Bial	[redacted]																
臨床（海外）	第I相試験	[redacted]-1707			●	[redacted]															
	第I相試験	[redacted]-1708			●																

*：[redacted]社（[redacted]）

①～⑫：1 月～12 月を示す．

注：国内申請後の審査中に，欧州の添付文書改訂が行われ，改訂内容が日本の添付文書（案）にも影響するため，関連する臨床試験を臨床パッケージに追加した．なお，当該臨床試験は，北米でのオピカポンカプセルの開発及び商業化に関する独占的ライセンス契約を 20[redacted]年に Bial 社と締結した[redacted]が実施している．

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬については，構造確認及び一般特性の評価を行い，安定性試験（加速試験及び長期保存試験）の結果及び製造実績から，規格及び試験方法を設定した．原薬の長期保存試験は36カ月まで安定であることを確認しており，[redacted]カ月まで継続する予定である．

製剤は錠剤として開発し，安定性試験の結果及び製造実績から，規格及び試験方法を設定した．製剤の長期保存試験は 24 カ月まで安定であることを確認しており，[redacted] カ月まで継続する予定である．

1.5.2.2 非臨床試験

20[redacted]年よりオピカポンの薬理，薬物動態及び毒性を評価する非臨床試験を実施した．「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（薬食審査発 0219 第 4 号，平成 22 年 2 月 19 日），「安全性薬理試験ガイドライン」（医薬審発第 902 号，平成 13 年 6 月 21 日），「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（医薬審第 496 号，平成 10 年 6 月 26 日）に基づき，製造販売承認申請に必要な試験を実施した．

1.5.2.3 臨床試験

臨床データパッケージを表1.5.2-2に示した．臨床データパッケージには，国内で実施された健康成人又はパーキンソン病患者を対象とした 3 試験及び海外で実施された健康成人，中等度肝機能障害者又はパーキンソン病患者を対象とした 35 試験の計 38 試験を含めた．このうち，以下に示す国内 3 試験及び海外 5 試験の計 8 試験を「評価資料」とし，残りの海外 30 試験を「参考資料」とした．

- 「評価資料」とした国内 3 試験：
  - パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験：1 試験［ONO-2370-02 試験（以下，国内 02 試験）］
  - 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験：2 試験［ONO-2370-01 試験（以下，国内 01 試験）及び ONO-2370-03 試験（以下，国内 03 試験）］
- 「評価資料」とした海外 5 試験：
  - パーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験：2 試験［BIA-91067-301 試験（以下，海外 301 試験）及び BIA-91067-302 試験（以下，海外 302 試験）］
  - 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験：3 試験［BIA-91067-124 試験（以下，海外 124 試験），BIA-91067-126 試験（以下，海外 126 試験）及び BIA-91067-128 試験（以下，海外 128 試験）］

国内及び海外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施した.

表 1.5.2-2　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］ （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
国内試験				
第 I 相 ONO-2370-03 [5.3.1.1-1] （評価資料）	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	日本人健康成人男性	オピカポン 50 mg を空腹時及び食後にそれぞれ単回投与，経口	12 名
第 I 相 ONO-2370-01 [5.3.1.2-1] （評価資料）	パート I ： 単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与 パート II ： 単一施設 非盲検 3 期クロスオーバー 反復投与	日本人健康成人男性	パート I ： オピカポン（25 又は 50 mg）の錠剤及びカプセル剤をそれぞれ単回投与，経口 パート II ： オピカポン（5，10，25 又は 50 mg）の錠剤を 1 日 1 回 11 日間投与，経口；オピカポンの初回投与前日及び最終投与 1 日後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg を 1 日 3 回 1 日間投与，経口	パート I ： 48 名 2 コホート： 各コホート 24 名， 各コホート 2 群： 各群 12 名 パート II ： 80 名 4 コホート： 各コホート 20 名
第 II 相 ONO-2370-02 [5.3.5.1-1] （評価資料）	二重盲検期： 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 非盲検期： 多施設共同 非盲検 継続投与	レボドパ及び DCI の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者	二重盲検期： オピカポン 25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，経口 非盲検期： オピカポン 50 mg を 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，経口 投与期間： 二重盲検期：最大 19 週間 非盲検期：52 週間	二重盲検期： 437 名 プラセボ群 147 名 オピカポン 25 mg 群 145 名 50 mg 群 145 名 非盲検期： 391 名
海外試験				
第 I 相 BIA-91067-104 [5.3.1.1-2] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人男性	オピカポン 50 mg を空腹時及び食後にそれぞれ単回投与，経口	12 名
第 I 相 BIA-91067-128 [5.3.1.1-3] （評価資料）	単一施設 非盲検 単一群	健康成人	オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間投与（投与 10 日目は食事開始 30 分後，それ以外は空腹時），経口 投与期間：12 日間	28 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オピカポン

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］ （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
第 I 相 BIA-91067-120 [5.3.1.2-2] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	オピカポン 50 mg の 2 種類のカプセル剤をそれぞれ単回投与，経口	28 名 男性 14 名 女性 14 名
第 I 相 BIA-91067-119 [5.3.1.2-3] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 3 パート 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	オピカポン（パート 1：5 mg，パート 2：25 mg，パート 3：50 mg）の 2 種類のカプセル剤をそれぞれ単回投与，経口	85 名 パート 1：29 名 パート 2：28 名 パート 3：28 名
第 I 相 BIA-91067-129 [5.3.1.2-4] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 （検査機関に対して盲検） 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	オピカポン 25 及び 50 mg のそれぞれ 2 種類のカプセル剤をそれぞれ単回投与，経口	56 名 グループ 1：28 名 グループ 2：28 名
第 I 相 BIA-91067-131 [5.3.1.2-5] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与 反復投与	健康成人	オピカポン 25 及び 50 mg のそれぞれ 2 種類のカプセル剤をそれぞれ単回投与及び反復投与，経口	72 名 グループ 1：36 名 グループ 2：36 名
第 I 相 BIA-91067-101 [5.3.3.1-1] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増単回投与	健康成人男性	オピカポン 10，25，50，100，200，400，800 若しくは 1200 mg 又はプラセボを単回投与，経口	64 名 オピカポン 10，25，50，100，200，400，800 及び 1200 mg 群，各 6 名 プラセボ群 16 名
第 I 相 BIA-91067-102 [5.3.3.1-2] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増反復投与	健康成人男性	オピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間投与，経口 投与期間：8 日間	34 名 オピカポン 5 mg 群 6 名 10 mg 群 6 名 20 mg 群 6 名 30 mg 群 7 名 プラセボ群 9 名
第 I 相 BIA-91067-122 [5.3.3.1-3] （参考資料）	単一施設 非盲検 単一群 非プラセボ対照 単回投与	健康成人男性	^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg のカプセル剤を単回投与，経口	6 名
第 I 相 BIA-91067-130 [5.3.3.1-4] （参考資料）	単一施設 非盲検 単一群 非プラセボ対照 単回投与	健康成人男性	^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg のカプセル剤を単回投与，経口	7 名
第 I 相 BIA-91067-105 [5.3.3.3-2] （参考資料）	単一施設 非無作為化 非盲検 並行群 反復投与	健康成人男性及び健康高齢男性	オピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間投与，経口 投与期間：7 日間	24 名 健康成人男性 12 名 健康高齢男性 12 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オピカポン

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］ （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
第 I 相 BIA-91067-106 [5.3.3.3-3] （参考資料）	多施設共同 非無作為化 非盲検 並行群 単回投与	中等度慢性肝障害者及び健康成人	オピカポン 50 mg を単回投与，経口	16 名 健康成人 8 名 肝障害者 8 名
第 I 相 BIA-91067-126 [5.3.3.3-4] （評価資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群 用量漸増反復投与	健康成人	オピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与，経口 投与期間：10 日間	105 名 日本人 54 名 白人 51 名 オピカポン 5 mg 群 27 名 日本人 14 名 白人 13 名 25 mg 群 26 名 日本人 14 名 白人 12 名 50 mg 群 23 名 日本人 12 名 白人 11 名 プラセボ群 29 名 日本人 14 名 白人 15 名
第 I 相 BIA-91067-107 [5.3.3.4-1] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	健康成人男性	オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボと，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与，経口	16 名
第 I 相 BIA-91067-108 [5.3.3.4-2] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	健康成人男性	オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボと，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与，経口	16 名
第 I 相 BIA-91067-109 [5.3.3.4-3] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	健康成人男性	オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボと，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与，経口	22 名
第 I 相 BIA-91067-110 [5.3.3.4-4] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	健康成人男性	オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボと，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与，経口	12 名
第 I 相 BIA-91067-112 [5.3.3.4-5] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 3 群 3 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	・ ラサギリン 1 mg 単独単回投与，経口 ・ オピカポン 50 mg 単回投与と同時にラサギリン 1 mg 単回投与（併用投与），経口 ・ オピカポン 50 mg 単回投与 1 時間後にラサギリン 1 mg 単回投与（併用投与），経口	24 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オピカポン

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］ （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
第 I 相 BIA-91067-113 [5.3.3.4-6] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 3 群 3 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	・ オピカポン 50 mg 単独単回投与，経口 ・ ラサギリン 1 mg 単回投与と同時にオピカポン 50 mg 単回投与（併用投与），経口 ・ ラサギリン 1 mg 単回投与 1 時間前にオピカポン 50 mg 単回投与（併用投与），経口	25 名
第 I 相 BIA-91067-114 [5.3.3.4-7] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 並行群 反復投与	健康成人	Day 1～Day 7： プラセボ群：プラセボを 1 日 4 回 7 日間投与，経口 オピカポン群：オピカポン（5，15 又は 30 mg）を 1 日 1 回及びプラセボを 1 日 3 回，7 日間投与，経口 エンタカポン（ENT）200 mg 群：プラセボを 1 日 1 回及び ENT 200 mg を 1 日 3 回，7 日間投与，経口 Day 8： プラセボ群：プラセボ単回投与 1 時間後にプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与，経口 オピカポン群：オピカポン（5，15 又は 30 mg）単回投与 1 時間後にプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与，経口 ENT 200 mg 群：プラセボ単回投与 1 時間後に ENT 200 mg とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与，経口 投与期間：8 日間	82 名 プラセボ群 16 名 オピカポン 5 mg 群 16 名 15 mg 群 18 名 30 mg 群 16 名 ENT 200 mg 群 16 名
第 I 相 BIA-91067-115 [5.3.3.4-8] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	・ レパグリニド 0.5 mg 単独単回投与，経口 ・ オピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg 単回投与（併用投与），経口	27 名
第 I 相 BIA-91067-116 [5.3.3.4-9] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	・ ワルファリン 25 mg 単独単回投与，経口 ・ ワルファリン 25 mg とオピカポン 25 mg を併用単回投与，経口	20 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オピカポン

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］ （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
第 I 相 BIA-91067-117 [5.3.3.4-10] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	・ オピカポン 50 mg 単独単回投与，経口 ・ オピカポン 50 mg 単回投与と同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤単回投与（併用投与），経口 ・ オピカポン 50 mg 単回投与の 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤単回投与（併用投与），経口 ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤単独単回投与，経口	18 名
第 I 相 BIA-91067-118 [5.3.3.4-11] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	健康成人	Day 1～Day 28： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間投与，経口 Day 21： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg を単回投与（併用投与），経口 Day 28： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg を単回投与（併用投与），経口 投与期間：28 日間	52 名 プラセボ群 14 名 オピカポン 5 mg 群 13 名 15 mg 群 13 名 30 mg 群 12 名
第 I 相 BIA-91067-123 [5.3.3.4-12] （参考資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	健康成人	Day 1～Day 18： オピカポン 5，15 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間投与，経口 Day 11： Day 10 のオピカポン又はプラセボ投与の 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与（併用投与），経口 Day 18： Day 17 のオピカポン又はプラセボ投与の 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与（併用投与），経口 投与期間：18 日間	74 名 プラセボ群 18 名 オピカポン 5 mg 群 19 名 15 mg 群 19 名 50 mg 群 18 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オピカポン

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］ （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
第 I 相 BIA-91067-124 [5.3.3.4-13] （評価資料）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	健康成人	Day 1～Day 11： プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回 11 日間投与，経口 オピカポン群：オピカポン（25，50 若しくは 75 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間投与，経口 Day 12 プラセボ群：プラセボ又はエンタカポン（ENT）200 mg を 1 日 3 回投与，経口 オピカポン群：プラセボを 1 日 3 回投与，経口 全投与群：レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を 1 日 3 回投与，経口 投与期間：12 日間	80 名 オピカポン 25 mg 群 16 名 50 mg 群 16 名 75 mg 群 16 名 ENT 200 mg 群 16 名 プラセボ群 16 名
第 I 相 BIA-91067-125 [5.3.3.4-14] （参考資料）	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	・ アセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg 単回投与（併用投与），経口 ・ オピカポン 50 mg 単独単回投与，経口	28 名
第 I 相 BIA-91067-127 [5.3.3.4-15] （参考資料）	単一施設 非盲検 固定順序 反復投与	健康成人	投与期 1： ワルファリン 25 mg 単独単回投与，経口 投与期 2： Day 1 及び Day 2： オピカポン 475 mg を 1 日 1 回（負荷用量）2 日間投与，経口 Day 3～Day 7： オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間投与，経口 Day 8： オピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与，経口 投与期間：8 日間	20 名
第 I 相 BIA-91067-111 [5.3.4.1-1] （参考資料）	単一施設 無作為化 プラセボ対照（二重盲検） 実薬対照（非盲検） 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与（×4 期）	健康成人	プラセボ，モキシフロキサシン 400 mg 又はオピカポン 50 若しくは 800 mg を単回投与，経口	64 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オピカポン

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］ （評価／参考）	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
第Ⅱ相 BIA-91067-201 [5.3.4.2-1] （参考資料）	3 施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	パーキンソン病患者	レボドパ/DCI 配合剤（レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤）を 1 日 3～8 回の安定した投与下で，レボドパ/DCI 配合剤の朝投与と同時に，オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与，経口	10 名
第Ⅱ相 BIA-91067-202 [5.3.4.2-2] （参考資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群	パーキンソン病患者	レボドパ/DCI 配合剤（レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤）を 1 日 3～8 回の安定した投与下で，レボドパ/DCI 配合剤の朝投与の 1 時間前にオピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21～28 日間投与，経口 投与期間：21～28 日間	40 名 プラセボ群 10 名 オピカポン 5 mg 群 10 名 15 mg 群 10 名 30 mg 群 10 名
第Ⅲ相 BIA-91067-301 （二重盲検期） [5.3.5.1-2] （評価資料）	二重盲検期： 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 並行群間比較	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者	二重盲検期（パートⅠ）： エンタカポン（ENT）群： ENT 200 mg をレボドパ/DCI 配合剤の日中の 1 日 3～8 回投与と同時に投与，かつプラセボを 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，経口 オピカポン群：オピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，かつプラセボをレボドパ/DCI 配合剤の日中の 1 日 3～8 回投与と同時に投与，経口 プラセボ群：プラセボをレボドパ/DCI 配合剤の日中の 1 日 3～8 回投与と同時に投与，かつプラセボを 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，経口 投与期間：14～15 週間	600 名 ENT 群 122 名 オピカポン 5 mg 群 122 名 25 mg 群 119 名 50 mg 群 116 名 プラセボ群 121 名
第Ⅲ相 BIA-91067-301 （非盲検期） [5.3.5.1-3] （評価資料）	非盲検期： 多施設共同 非盲検 継続投与	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者	非盲検期（パートⅡ）： オピカポン（最初の 1 週間は 25 mg，その後，オピカポンを投与したときの被験者の臨床反応に応じて 25 又は 50 mg に用量調節）を 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，経口 投与期間：52 週間	495 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オピカポン

試験の種類 試験番号 [報告書添付先] (評価／参考)	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
第Ⅲ相 BIA-91067-302 (二重盲検期) [5.3.5.1-4] (評価資料)	二重盲検期： 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者	二重盲検期（パートⅠ）： オピカポン 25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，経口 投与期間：14～15 週間	427 名 プラセボ群 144 名 オピカポン 25 mg 群 129 名 50 mg 群 154 名
第Ⅲ相 BIA-91067-302 (非盲検期) [5.3.5.1-5] (評価資料)	非盲検期： 多施設共同 非盲検 継続投与	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者	非盲検期（パートⅡ）： オピカポン（最初の 1 週間は 25 mg，その後，オピカポンを投与したときの被験者の反応に応じて 25 又は 50 mg に用量調節）を 1 日 1 回夕，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，経口 投与期間：52 週間	367 名

DCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤，ENT＝ エンタカポン

表 1.5.2-3　臨床データパッケージ（追加[注]）

試験の種類 試験番号 [報告書添付先] (評価／参考)	試験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
海外試験				
第Ⅰ相 [redacted]-1708 [5.3.3.4-19] (参考資料)	単一施設 非盲検 1 群 2 期クロスオーバー 反復投与	健康成人	・ レパグリニド 0.5 mg 単独単回投与，経口（Day 1） ・ オピカポン 50 mg 1 日 1 回 13 日間反復投与（Day 2～Day 14）後，オピカポン 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与（Day 15），経口	18 名
第Ⅰ相 [redacted]-1707 [5.3.3.4-20] (参考資料)	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	健康成人	・ オピカポン 50 mg 単独単回投与，経口 ・ キニジン 600 mg を単回投与の 1 時間後にオピカポン 50 mg 単回投与（併用投与），経口	20 名

[注]：国内申請後の審査中に，欧州の添付文書改訂が行われ，改訂内容が日本の添付文書（案）にも影響するため，関連する臨床試験を臨床パッケージに追加した．なお，当該臨床試験は，北米でのオピカポンカプセルの開発及び商業化に関する独占的ライセンス契約を 20[redacted]年に Bial 社と締結した[redacted]（[redacted]社）が実施している．

オピカポンは，国内で臨床試験を開始するまでに，海外ではBial社により，第Ⅰ相試験21試験及びパーキンソン病患者を対象とした第Ⅱ相試験2試験が完了し，パーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相試験2試験のうち1試験（海外302試験）の二重盲検期及び非盲検期，並びにもう1試験（海外301試験）の二重盲検期が完了していた．さらに，第Ⅰ相試験2試験及び海外301試験の非盲検期が実施中であった．

オピカポンの海外臨床試験では，海外第Ⅰ／Ⅱ相試験製剤である未粉砕原薬使用カプセル剤，海外第Ⅲ相試験製剤である粉砕原薬使用カプセル剤及び欧州での市販製剤である市販カプセル剤の計3種類の製剤が使用され，いずれも1号サイズの硬カプセル剤であった．1.5.1で述べたように国内では小型錠剤での開発を進めることとした．

国内での臨床試験の開始に先立ち，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．

本相談では[redacted]に基づいた[redacted]及び[redacted]ついて相談した．[redacted]として，[redacted]（[redacted]）と[redacted]（[redacted]）の[redacted]及び[redacted]の確認，並びに[redacted]に関する[redacted]の確認を目的とした[redacted]試験（[redacted]）の[redacted]を提示した．その結果，PMDAは，[redacted]と[redacted]は，[redacted]が示されている必要があるとの見解を示した．

PMDAの助言を踏まえ，[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）の[redacted]を目的とした[redacted]試験を実施した．

1）　[redacted]試験（[redacted]試験）

[redacted]試験は，[redacted]を対象に，[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）を[redacted]したときの[redacted]を検証，及び[redacted][[redacted]（[redacted]）[redacted]]の[redacted]を副次的に検討した[redacted]（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）と，[redacted]，[redacted]，[redacted]又は[redacted]し，[redacted]（[redacted]）を[redacted]したときの，[redacted]を検討した[redacted]（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）

で構成される[redacted]試験である．

[redacted]（[redacted]）の結果，[redacted]及び[redacted]（[redacted]）及びその[redacted]はいずれも，[redacted]（[redacted]）に示された[redacted]を満たさず，[redacted]に対する[redacted]は示されなかった．[redacted]は，[redacted]と考えられた．

[redacted]（[redacted]）の結果，[redacted]することで[redacted]が確認された．

[redacted]及び[redacted]で，オピカポンの[redacted]であった．

[redacted]試験（[redacted]）の開始に先立ち，PMDA との[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，（1）[redacted]に基づいた[redacted]，（2）[redacted]及び（3）[redacted]について相談した．

相談事項（1）について，[redacted]試験では，[redacted]試験及び[redacted]試験[redacted]（[redacted]，[redacted]）と[redacted]（[redacted]，[redacted]）の[redacted]が示されなかったものの，[redacted]試験及び[redacted]試験の成績から[redacted]と[redacted]の[redacted]に[redacted]と判断できると説明した．その結果，PMDA は，[redacted]試験を[redacted]試験，[redacted]試験を[redacted]試験とし，[redacted]ことは受入れ可能であるとの見解を示した．加えて，[redacted]を満たした場合，[redacted]試験の成績を[redacted]は可能と考えるとの見解も示した．なお，[redacted]は以下のとおりであった．

【有効性】

[redacted]

【安全性】

[redacted]

[redacted]試験開始後に，[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]における[redacted]及び[redacted]の説明方針，並びに[redacted]の実施方針について相談した．その結果，PMDA は，[redacted]に関する当社の説明方針はいずれも受入れ可能との見解を示した．また，PMDA は，[redacted]を検討する試験について，[redacted]を用いて実施し，その成績を[redacted]に含めることを求めた．そこで，[redacted]試験を実施した．

2） [redacted]**試験（**[redacted]**試験）**

[redacted]試験は，[redacted]を対象に，[redacted]（[redacted]）を[redacted]したときの[redacted]及び[redacted]の検討，及び[redacted]を確認することを目的とした[redacted]試験（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）である．[redacted]の場合，[redacted]（[redacted]，かつ[redacted]）は，[redacted]を開始し，[redacted]までに終了した．

[redacted]試験により，[redacted]（[redacted]）に[redacted]を[redacted]したときの[redacted]が明らかとなった．[redacted]，[redacted]及び[redacted]は[redacted]により[redacted]し，[redacted]が認められた．また，[redacted]試験を通して，オピカポンの国内最終処方錠剤による安全性への影響は認められなかった．

3） [redacted]**試験（**[redacted]**試験）**

[redacted]試験は，[redacted]を対象に，[redacted]に加え，[redacted]又は[redacted]若しくは[redacted]したときの[redacted]に対する[redacted]の有効性及び安全性を検討することを目的とし，[redacted]（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）と，[redacted]を[redacted]（[redacted]）したときの安全性及び有効性を検討することを目的とした[redacted]（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）で構成された．統計解析を（1）[redacted]（[redacted]），（2）[redacted]及び（3）[redacted]の計 3 回実施することとした．

（1）及び（2）の以下に示す解析結果をもって，PMDA との[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]試験結果を踏まえた[redacted]，及び[redacted]について相談した．

主要評価項目である[redacted]において，プラセボ群に対して，[redacted]及び[redacted]がみられたが，[redacted]では[redacted]がみられなかった．一方で，[redacted]試験である[redacted]試験では，[redacted]に対して[redacted]が認められており，[redacted]において[redacted]が認められた．[redacted]については，[redacted]試験，[redacted]試験及び[redacted]試験で，[redacted]，[redacted]について，[redacted]は，[redacted]であり，その他[redacted]は認められなかった．

当[redacted]相談の結果，PMDA は，[redacted]では，[redacted]と判断することは困難であり，[redacted]は適切でないとの見解を示した．ただし，[redacted]及び[redacted]な観点から[redacted]が説明できる等，合理的な説明ができれば[redacted]と判断できる可能性も考えられるとの見解も示した．

そこで，[redacted]及び[redacted]を対象に実施した[redacted]試験における[redacted]（[redacted]）を評価するとともに，[redacted]を評価するための[redacted]（[redacted]）解析，[redacted]を評価するための[redacted]（[redacted]）解析，[redacted]（[redacted]）解析及び[redacted]を評価するための解析を実施した．これらの解析結果を踏まえ，[redacted]試験及び[redacted]試験における[redacted]が認められたものの，[redacted]が示唆されており，[redacted]は[redacted]試験及び[redacted]試験で[redacted]は認められず，[redacted]が可能と考えた．

そのため，PMDA との[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施，薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]，[redacted]及び[redacted]に基づく[redacted]試験結果を踏まえた[redacted]について，相談した．その結果，[redacted]に関する説明，[redacted]試験及[redacted]試験の成績等を踏まえ，図 1.5.2-1 に示す臨床データパッケージの概略に基づき承認申請することは可能との PMDA の見解が得られたことから，本製造販売承認申請を行う計画とした．

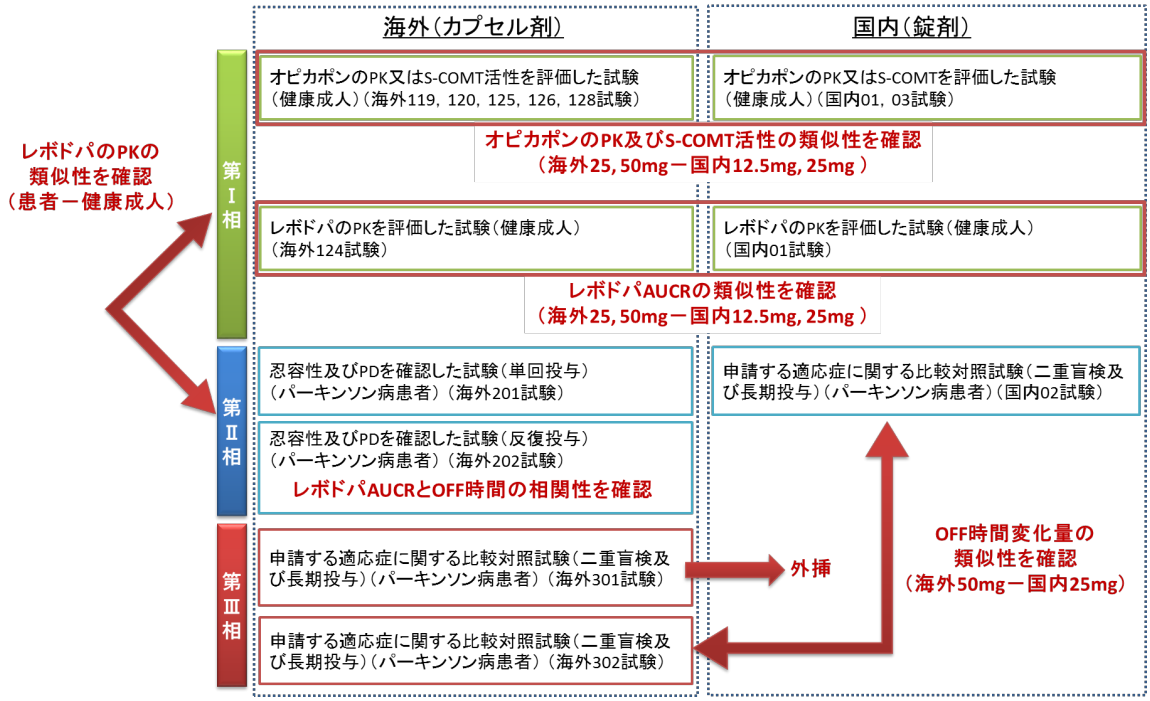


図 1.5.2-1　国内申請データパッケージの概略

1.5.3 参考文献

1） 日本神経学会. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院

2） Almeida L, Rocha JF, Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects. Clin Pharmacokinet. 2013;52:139–151.

3） Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-*O*-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2015;22(5):815-25.

4） 厚生労働省大臣官房統計情報部編　平成 26 年患者調査.

5） Keränen T, Gordin A, Karlsson M, Korpela K, Pentikäinen PJ, Rita H, et al. Inhibition of soluble catechol-*O*-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46:151-7.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

2016 年 6 月 24 日，経口剤である Ongentys®25 mg 及び 50 mg 硬カプセルは，レボドパ／ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤で症状が安定しない，運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法を適応として，欧州委員会（EC）により承認された.

2011 年 1 月 14 日，小児患者に対するオピカポンの開発は欧州医薬品庁（EMA）により免除が認められた.

Ongentys®は，2019 年 6 月現在，欧州の 32 カ国※で承認され，50 mg の用量では 2016 年 10 月からドイツ及び英国で，2017 年 5 月からスペインで，2018 年 9 月からイタリア及びポルトガルで販売されている．既承認国における使用状況を表 1.6.1-1 に，欧州添付文書（改訂：2019 年 2 月）の概要を表 1.6.1-2 に示した．また，1.6.2 に欧州添付文書の原文を添付する.

※：オーストリア，ベルギー，ブルガリア，クロアチア，キプロス，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイスランド，アイルランド，イタリア，ラトビア，リヒテンシュタイン，リトアニア，ルクセンブルク，マルタ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン，スイス及び英国

表 1.6.1-1 既承認国における使用状況（2019 年 6 月現在）

国名*	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
ドイツ スペイン 英国 イタリア ポルトガル	Ongentys®	2016 年 6 月 24 日	硬カプセル 1 剤中にオピカポン 25 mg を含有する. 硬カプセル 1 剤中にオピカポン 50 mg を含有する.	レボドパ/DCI 配合剤で症状が安定しない，運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法	オピカポンの推奨用量は 50 mg である. Ongentys は，レボドパ併用投与の少なくとも 1 時間前又は後の就寝時に 1 日 1 回服用すること.

*：表中の 5 カ国以外では販売されていない.

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要

国名	欧州（改訂：2020 年 1 月）
販売名	Ongentys®
会社名	Bial - Portela & Cª, S.A.
剤形・含量	Ongentys 25 mg 硬カプセル 2. 定性的及び定量的組成 硬カプセル 1 剤中にオピカポン 25 mg を含有する. 3. 剤形 硬カプセル（カプセル） 淡青色のカプセル，サイズ 1，約 19 mm，キャップに「OPC 25」，ボディに「Bial」と印字 Ongentys 50 mg 硬カプセル 2. 定性的及び定量的組成 硬カプセル 1 剤中にオピカポン 50 mg を含有する. 3. 剤形 硬カプセル（カプセル） 暗青色のカプセル，サイズ 1，約 19 mm，キャップに「OPC 50」，ボディに「Bial」と印字
効能・効果	4.1 適応症 Ongentys は，レボドパ/DCI 配合剤で症状が安定しない，運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法として適応される.
用法・用量	4.2 用法・用量 用量 オピカポンの推奨用量は 50 mg である. Ongentys は，レボドパ併用投与の少なくとも 1 時間前又は後の就寝時に 1 日 1 回服用すること. 抗パーキンソン病治療薬の用量調節 オピカポンはレボドパの効果を増強することから，多くの場合，オピカポンの投与開始後数日～数週間以内にレボドパの用量を調節する必要がある（4.4 項参照）. 服用忘れ 1 回分の服用を忘れた場合，次回分は予定どおりに服用すること．忘れた分をまとめて服用してはならない. 用法 経口投与. カプセルは水とともに噛まずにそのまま服用すること.
禁忌	4.3 禁忌 有効成分又は 6.1 項に記載する添加剤のいずれかに対する過敏症. 褐色細胞腫，傍神経節腫又はその他のカテコールアミン産生腫瘍. 悪性症候群及び／又は非外傷性横紋筋融解症の既往歴. パーキンソン病治療以外の目的でのモノアミンオキシダーゼ（MAO-A 及び MAO-B）阻害剤（例：phenelzine，tranylcypromine 及び moclobemide）との併用投与（4.5 項参照）.
使用上の注意	4.4 特別な警告及び使用上の注意 抗パーキンソン病薬の用量調節 Ongentys はレボドパ投与の補助療法として投与される．したがって，レボドパ投与時の使用上の注意は，オピカポン投与時にも考慮する必要がある．オピカポンはレボドパの効果を増強することから，レボドパ関連のドパミン作動性の副作用（例：ジスキネジア，幻覚，悪心，嘔吐及び起立性低血圧）を低減するためには，患者の臨床状態に応じて，Ongentys の投与開始後数日～数週間以内のレボドパの投与間隔延長及び／又は 1 回量の減量によって，レボドパの 1 日投与量の調節が必要となる場合が多い（4.2 項参照）. Ongentys を中止する場合，症状を十分に制御するため，他の抗パーキンソン病治療薬，特にレボドパの投与を調節する必要がある. 精神障害 患者及び介助者には，ドパミン作動薬の投与及び／又はその他のドパミン作動性の治療を受けている患者では，ギャンブル障害，リビドー亢進，性欲過剰，強迫性購買，気晴らし食い及び過食など

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 1）

<table>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>の衝動制御障害が起こりうることを説明する必要がある．衝動制御障害の発現に関して患者を定期的に観察し，上記の症状が発現した場合は治療の見直しが推奨される．

その他
カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）の阻害剤であるニトロカテコールの試験で，肝酵素の上昇が報告された．比較的短期間に進行性の食欲減退，無力症及び体重減少が認められた患者では，肝機能を含めた一般的な医学的評価を検討すること．

添加剤に対する不耐性
Ongentys はラクトースを含有することから，稀な遺伝性疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者には Ongentys を投与しないこと．</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>4.8 望ましくない作用
安全性プロファイルの要約
最も多く報告された副作用は神経系障害であった．投与中に最も多く報告された副作用はジスキネジア（17.7%）であった．

副作用の一覧表
下表（表 1）にすべての副作用を器官別大分類及び発現頻度別に示す．発現頻度の分類は以下のように定義する：極めて高頻度（≥ 1/10），高頻度（≥ 1/100～< 1/10），低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100），まれ（≥ 1/10,000～< 1/1,000），極めてまれ（< 1/10,000），不明（既存のデータから推定不可能）．

表 1－第Ⅲ相プラセボ対照試験における副作用の発現頻度［Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）］
<table>
<tr><th>器官別大分類</th><th>極めて高頻度</th><th>高頻度</th><th>低頻度</th></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>食欲減退，高トリグリセリド血症</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>異常な夢，幻覚，幻視，不眠症</td><td>不安，うつ病，幻聴，悪夢，睡眠障害</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>ジスキネジア</td><td>浮動性めまい，頭痛，傾眠</td><td>味覚異常，運動過多，失神</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>眼乾燥</td></tr>
<tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td></td><td>耳閉</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>動悸</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>起立性低血圧</td><td>高血圧，低血圧</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>便秘，口内乾燥，嘔吐</td><td>腹部膨満，腹痛，上腹部痛，消化不良</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>筋痙縮</td><td>筋攣縮，筋骨格硬直，筋肉痛，四肢痛</td></tr>
<tr><td>腎および尿路障害</td><td></td><td></td><td>着色尿，夜間頻尿</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>体重減少</td></tr>
</table>
副作用の疑いの報告
医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である．これにより，医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる．医療従事者は，付録 V に記載する国内の報告制度によってあらゆる副作用の疑いについて報告することが求められる．</td></tr>
<tr><td>薬物相互作用</td><td>4.5 他剤との相互作用及びその他の形態の相互作用
モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤
オピカポン及び MAO 阻害剤の併用投与により，カテコールアミンの代謝に関与する経路の多くが阻害されるおそれがある．このため，オピカポンと抗パーキンソン病治療薬以外の MAO 阻害剤（例：phenelzine，tranylcypromine 及び moclobemide）との併用投与は禁忌である．
オピカポンとパーキンソン病治療を目的とする MAO 阻害剤［例：ラサギリン（最大 1 mg/日）及びセレギリン（経口製剤で最大 10 mg/日又は口腔吸収剤で最大 1.25 mg/日）］との併用投与は可とする（4.3 項参照）．</td></tr>
</table>

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 2）

薬物相互作用（続き）	オピカポンと MAO-B 阻害剤の safinamide を併用投与したデータはないことから，併用投与は慎重に検討すること． COMT によって代謝される医薬品 オピカポンは，COMT によって代謝されるカテコール基を含む医薬品（例：rimiterol，イソプレナリン，アドレナリン，ノルアドレナリン，ドパミン，dopexamine 又はドブタミン）の代謝を阻害し，これらの医薬品の効果を増強する可能性がある．オピカポンとこれらの医薬品を併用投与する際は，患者を慎重に観察することが望ましい． 三環系抗うつ剤及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤 オピカポンと三環系抗うつ剤及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（例：ベンラファキシン，マプロチリン及びデシプラミン）を併用投与したデータは限られているため，併用投与は慎重に検討すること． CYP2C8 及び OATP1B1 基質 オピカポンの CYP2C8 及び OATP1B1 に対する阻害作用は弱い（*in vitro*）が，一方でレパグリニドは CYP2C8 及び OATP1B1 基質に対し感受性が高い．健康成人を対象とした試験で，オピカポン 50 mg を 1 日 1 回反復投与後にレパグリニドを併用投与した時，レパグリニドの曝露量は影響を受けなかった． キニジン 健康成人を対象とした試験で，キニジン 600 mg 単回投与後 1 時間以内に，オピカポン 50 mg を単回投与した時，オピカポンの全身曝露量（AUClast）が 37%減少した．したがって，オピカポンとキニジンの併用投与は避けるべきであり，キニジンをオピカポンと併用投与する必要がある場合には，特に配慮する必要がある．
特定の集団における使用	4.6 生殖能，妊娠及び授乳 妊娠 妊婦に対するオピカポンの投与に関するデータはない又は限られている．生殖毒性に関する動物実験は不十分である（5.3 項参照）．妊婦及び避妊法を実施していない妊娠可能な女性に対する Ongentys の投与は推奨されない． 授乳 オピカポン又はその代謝物が母乳中に移行するか否かは明らかにされていない．新生児／乳児に対するリスクは否定できないことから，Ongentys 投与中の授乳は中止すること． 生殖能 ヒトの受胎能に及ぼすオピカポンの影響は検討されていない．オピカポンを用いた動物試験では，受胎能に関する有害な影響は認められていない（5.3 項参照）． 4.2 用法・用量 特別な集団 高齢者 高齢患者に対する用量調節は必要ない（5.2 項参照）． 85 歳以上の患者での投与経験は限られていることから，この年齢層の患者に投与する際は注意すること． 腎機能障害 オピカポンは腎臓で排泄されないことから，腎機能障害患者に対する用量調節の必要はない（5.2 項参照）． 肝機能障害 軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）に対する用量調節の必要はない．中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）での投与経験は限られていることから，これらの患者に投与する際は注意が必要であり，用量調節が必要な場合もある（5.2 項参照）． 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）での投与経験はないことから，これらの患者に対する Ongentys の投与は推奨されない（5.2 項参照）． 小児患者 パーキンソン病及び運動症状の日内変動を有する小児患者に対して Ongentys は投与されていない．
過量投与	4.9 過量投与 特異的な解毒剤は確認されていないため，適宜対症療法及び支持療法を実施する必要がある．胃洗浄によるオピカポンの除去及び／又は活性炭の投与による不活化を考慮すること．

1.6.2 欧州の添付文書

以下に，欧州添付文書の原文を添付する．

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ongentys 25 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 25 mg of opicapone.

Excipient(s) with known effect

Each hard capsule contains 171.9 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule)

Light blue capsules, size 1, approximately 19 mm, imprinted “OPC 25” on the cap and “Bial” on the body.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ongentys is indicated as adjunctive therapy to preparations of levodopa/ DOPA decarboxylase inhibitors (DDCI) in adult patients with Parkinson’s disease and end-of-dose motor fluctuations who cannot be stabilised on those combinations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose of opicapone is 50 mg.
Ongentys should be taken once-daily at bedtime at least one hour before or after levodopa combinations.

Dose adjustments of antiparkinsonian therapy
Opicapone enhances the effects of levodopa. Hence, it is often necessary to adjust levodopa dosage within the first days to first weeks after initiating the treatment with opicapone (see section 4.4).

Missed dose
If one dose is missed, the next dose should be taken as scheduled. The patient should not take an extra dose to make up for the missed dose.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is needed for elderly patients (see section 5.2).
Caution must be exercised in patients ≥ 85 years of age as there is limited experience in this age group.

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment, as opicapone is not excreted by the kidney (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A).
There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Caution must be exercised in these patients and dose adjustment may be necessary (see section 5.2).
There is no clinical experience in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, Ongentys is not recommended in these patients (see section 5.2).

Paediatric population
There is no relevant use of Ongentys in the paediatric population with Parkinson's disease and motor fluctuations.

Method of administration

Oral use.

The capsules should be swallowed whole with water.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Phaeochromocytoma, paraganglioma, or other catecholamine secreting neoplasms.

History of neuroleptic malignant syndrome and/or non-traumatic rhabdomyolysis.

Concomitant use with monoamine oxidase (MAO-A and MAO-B) inhibitors (e.g. phenelzine, tranylcypromine and moclobemide) other than those for the treatment of Parkinson's disease (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Dose adjustments of antiparkinsonian therapy

Ongentys is to be administered as an adjunct to levodopa treatment. Hence, the precautions valid for levodopa treatment should also be taken into account for Ongentys. Opicapone enhances the effects of levodopa. To reduce levodopa-related dopaminergic adverse reactions (e.g. dyskinesia, hallucinations, nausea, vomiting and orthostatic hypotension), it is often necessary to adjust the daily dose of levodopa by extending the dosing intervals and/or reducing the amount of levodopa per dose within the first days to first weeks after initiating treatment with Ongentys, according to the clinical condition of the patient (see section 4.2).

If Ongentys is discontinued it is necessary to adjust the dosing of the other antiparkinsonian treatments, especially levodopa, to achieve a sufficient level of control of the symptoms.

Psychiatric disorders

Patients and care-givers should be made aware that impulse control disorders including pathological gambling, increased libido, hypersexuality, compulsive spending or buying, binge eating and

compulsive eating can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments. Patients should be monitored regularly for the development of impulse control disorders and review of treatment is recommended if such symptoms develop.

Others

Increases in liver enzymes were reported in studies with nitrocatechol inhibitors of catechol-*O*-methyltransferase (COMT). For patients who experience progressive anorexia, asthenia and weight decrease within a relatively short period of time, a general medical evaluation including liver function should be considered.

Intolerance to excipients

Ongentys contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Ongentys.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Monoamino oxidase (MAO) inhibitors

Combination of opicapone and MAO inhibitors could result in inhibition of the majority of the pathways responsible for the metabolism of catecholamines. Because of this, concomitant use of opicapone with MAO inhibitors (e.g. phenelzine, tranylcypromine and moclobemide) other than those for the treatment of Parkinson's disease is contraindicated.
Concomitant use of opicapone and MAO inhibitors for the treatment of Parkinson's disease, e.g. rasagiline (up to 1 mg/day) and selegiline (up to 10 mg/day in oral formulation or 1.25 mg/day in buccal absorption formulation), is permissible (see section 4.3).

There is no experience with opicapone when used concomitantly with the MAO-B inhibitor safinamide. Therefore, their concomitant use should be considered with appropriate caution.

Medicinal products metabolised by COMT

Opicapone may interfere with the metabolism of medicinal products containing a catechol group that are metabolised by COMT, e.g. rimiterole, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dopexamine or dobutamine, leading to potentiated effects of these medicinal products. Careful monitoring of patients being treated with these medicinal products is advised when opicapone is used.

Tricyclic antidepressants and noradrenaline re-uptake inhibitors

There is limited experience with opicapone when used concomitantly with tricyclic antidepressants and noradrenaline re-uptake inhibitors (e.g. venlafaxine, maprotiline and desipramine). Thus, their concomitant use should be considered with appropriate caution.

CYP2C8 and OATP1B1 substrates

Opicapone is a weak *in vitro* inhibitor of CYP2C8 and OATP1B1, whereas repaglinide is a sensitive CYP2C8 and OATP1B1 substrate. A study conducted in healthy subjects showed that there were no changes in repaglinide's exposure when repaglinide was administered following multiple once-daily administration of opicapone 50 mg.

Quinidine

A study conducted in healthy volunteers showed that when a single dose of 50 mg opicapone was co-administered (within 1 hour) with a single dose of quinidine (600 mg), systemic exposure of opicapone decreased by 37% ($AUC_{0\text{-}tlast}$). Thus, particular consideration should be given to cases

where quinidine needs to be administered together with opicapone as their co-administration should be avoided.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of opicapone in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Ongentys is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether opicapone or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Ongentys.

Fertility

The effects of opicapone on fertility in humans have not been studied. Animal studies with opicapone do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Opicapone in association with levodopa may have major influence on the ability to drive and use machines. Opicapone may, together with levodopa, cause dizziness, symptomatic orthostatism and somnolence. Therefore, caution should be exercised when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions reported were nervous system disorders. Dyskinesia was the most frequently reported treatment-emergent adverse reaction (17.7%).

Tabulated list of adverse reactions

In the table below (Table 1) all adverse reactions are presented by System Organ Class and frequency. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 – Frequency of adverse reactions (MedDRA) in placebo-controlled Phase 3 studies

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite, Hypertriglyceridaemia
Psychiatric disorders		Abnormal dreams, Hallucination, Hallucination visual, Insomnia	Anxiety, Depression, Hallucination auditory, Nightmare, Sleep disorder.,
Nervous system disorders	Dyskinesia	Dizziness, Headache, Somnolence	Dysgeusia, Hyperkinesia, Syncope
Eye disorders			Dry eye

Ear and labyrinth disorders			Ear congestion
Cardiac disorders			Palpitations
Vascular disorders		Orthostatic Hypotension	Hypertension, Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Dyspnoea
Gastrointestinal disorders		Constipation, Dry mouth, Vomiting	Abdominal distention, Abdominal pain, Abdominal pain upper, Dyspepsia
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms	Muscle twitching, Musculoskeletal stiffness, Myalgia, Pain in extremity
Renal and urinary disorders			Chromaturia, Nocturia
Investigations		Blood creatine phosphokinase increased	Weight decreased

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no known specific antidote. Symptomatic and supportive treatment should be administered as appropriate. Removal of opicapone by gastric lavage and/or inactivation by administering activated charcoal should be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-parkinson drugs, other dopaminergic agents, ATC code: [not yet assigned]

Mechanism of action

Opicapone is a peripheral, selective and reversible catechol-*O*-methyltransferase (COMT) inhibitor endowed with a high binding affinity (sub-picomolar) that translates into a slow complex dissociation rate constant and a long duration of action (>24 hours) *in vivo*.

In the presence of a DOPA decarboxylase inhibitor (DDCI), COMT becomes the major metabolising enzyme for levodopa, catalysing its conversion to 3-*O*-methyldopa (3-OMD) in the brain and periphery. In patients taking levodopa and a peripheral DDCI, such as carbidopa or benserazide, opicapone increases levodopa plasma levels thereby improving the clinical response to levodopa.

Pharmacodynamic effects

Opicapone showed a marked (>90%) and long-lasting (>24 hours) COMT inhibition in healthy subjects after administration of 50 mg opicapone.

At steady state, opicapone 50 mg significantly increased the extent of levodopa systemic exposure approximately 2 fold compared to placebo following a single oral administration of either 100/25 mg levodopa/carbidopa or 100/25 mg levodopa/benserazide administered 12 h after the opicapone dose.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of opicapone has been demonstrated in two Phase 3 double-blind, placebo and active (Study 1 only) controlled studies in 1,027 randomized adult patients with Parkinson's disease treated with levodopa/DDCI (alone or in combination with other antiparkinsonian drugs) and end-of-dose motor fluctuations for up to 15 weeks. At screening, the mean age was similar in all treatment groups in both studies, ranging between 61.5 and 65.3 years. Patients had disease severity stages 1 to 3 (modified Hoehn and Yahr) at ON, were treated with 3 to 8 daily doses of levodopa/DDCI and had a daily average OFF-time of at least 1.5 hours. In both studies, 783 patients were treated with 25 mg or 50 mg of opicapone or placebo. In Study 1, 122 patients were treated with opicapone 5 mg and 122 patients were treated with entacapone 200 mg (active comparator). The majority of patients treated in both pivotal studies were treated with immediate-release levodopa/DDCI. There were 60 patients in the combined Phase 3 studies who were predominantly using controlled-release levodopa (i.e. >50% of their levodopa/DDCI formulations), 48 of whom were treated solely with controlled-release formulations of levodopa. Although there is no evidence that either the efficacy or safety of opicapone would be affected by use of controlled-release levodopa preparations, the experience with such preparations is limited.

Opicapone demonstrated clinical efficacy superior to placebo during the double-blind treatment, both for the primary efficacy variable used in both pivotal studies, i.e. reduction in OFF-time (Table 2), the proportion of OFF-time responders (i.e. a subject who had a reduction in OFF-time of at least 1 hour from baseline to endpoint) (Table 3) and for most diary-derived secondary endpoints.

The LS mean reduction in absolute OFF-time from baseline to endpoint in the entacapone group was -78.7 minutes. The difference in LS mean change in OFF-time of entacapone to placebo in Study 1 was -30.5 minutes. The difference in LS mean change in OFF-time of opicapone 50 mg to entacapone was -24.8 minutes and non-inferiority of opicapone 50 mg to entacapone was demonstrated (95% confidence interval: -61.4, 11.8).

Table 2 – Change in absolute OFF-time and ON-time (minutes) from baseline to endpoint

Treatment	N	LS mean	95% CI	p-value
Study 1				
Change in OFF-time				
Placebo	121	-48.3	--	--
OPC 5 mg	122	-77.6	--	--
OPC 25 mg	119	-73.2	--	--
OPC 50 mg	115	-103.6	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	-29.3	-65.5, 6.8	0.0558
OPC 25 mg – Placebo	--	-25.0	-61.5, 11.6	0.0902
OPC 50 mg – Placebo	--	-55.3	-92.0, -18.6	0.0016
Change in total ON-time without troublesome dyskinesias[a]				
Placebo	121	40.0	--	--
OPC 5 mg	122	75.6	--	--
OPC 25 mg	119	78.6	--	--
OPC 50 mg	115	100.8	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	35.6	-2.5, 73.7	0.0670
OPC 25 mg – Placebo	--	38.6	0.2, 77.0	0.0489
OPC 50 mg – Placebo	--	60.8	22.1, 99.6	0.0021

Treatment	N	LS mean	95% CI	p-value
Study 2				
Change in OFF-time				
Placebo	136	-54.6	--	--
OPC 25 mg	125	-93.2	--	--
OPC 50 mg	150	-107.0	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	-38.5	-77.0, -0.1	0.0900
OPC 50 mg – placebo	--	-52.4	-89.1, -15.7	0.0101
Change in total ON-time without troublesome dyskinesias[a]				
Placebo	136	37.9	--	--
OPC 25 mg	125	79.7	--	--
OPC 50 mg	150	77.6	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	41.8	0.7, 82.9	0.0839
OPC 50 mg – placebo	--	39.7	0.5, 78.8	0.0852

CI = confidence interval; LS mean = least square mean; N = number of non-missing values; OPC = opicapone.
a. ON-time without troublesome dyskinesias=ON-time with non-troublesome dyskinesias + ON-time without dyskinesias

Table 3 – OFF-time responder rates at endpoint

Response type	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Study 1					
OFF-time reduction					
Responders, n (%)	55 (45.5)	66 (54.1)	64 (52.5)	66 (55.5)	75 (65.2)
Difference to placebo					
p-value	--	0.1845	0.2851	0.1176	0.0036
(95% CI)		(-0.039; 0.209)	(-0.056; 0.193)	(-0.025; 0.229)	(0.065; 0.316)
Study 2					
OFF-time reduction					
Responders, n (%)	65 (47.8)	NA	NA	74 (59.2)	89 (59.3)
Difference to placebo					
p-value	--	--	--	0.0506	0.0470
(95% CI)				(0.001; 0.242)	(0.003; 0.232)

CI = confidence interval; N = total number of patients; n = number of patients with available information; NA = not applicable; OPC = opicapone
Note: A responder was a patient who had a reduction of at least 1 hour in absolute OFF-time (OFF-time responder)

The results of the open-label (OL) extension studies of 1 year duration in 862 patients who continued treatment from the double-blind studies (Study 1-OL and Study 2-OL) indicated maintenance of the effect achieved during DB study periods. In the OL studies, all patients began at a dose of 25 mg opicapone for the first week (7 days), regardless of their prior treatment in the double-blind period. If end-of-dose motor fluctuations were not sufficiently controlled and tolerability allowed, the opicapone dose could be increased to 50 mg. If unacceptable dopaminergic adverse events were seen, the levodopa dose was to be adjusted. If not sufficient to manage the adverse events, the opicapone dose could then be down titrated. For other adverse events, the levodopa and/or opicapone dose could be adjusted.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with opicapone in all subsets of the paediatric population with Parkinson's disease and motor fluctuations (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Opicapone presents a low absorption (~20%). Pharmacokinetic results showed that opicapone is rapidly absorbed, with a t_{max} of 1.0 h to 2.5 h following once-daily multiple-dose administration up to 50 mg opicapone.

Distribution

In vitro studies over the opicapone concentration range 0.3 to 30 mcg/mL showed that binding of ^{14}C-opicapone to human plasma proteins is high (99.9%) and concentration-independent. The binding of ^{14}C-opicapone to plasma proteins was unaffected by the presence of warfarin, diazepam, digoxin and tolbutamide, and the binding of ^{14}C-warfarin, 2-^{14}C-diazepam, ^{3}H-digoxin and ^{14}C-tolbutamide was unaffected by the presence of opicapone and opicapone sulphate, the major human metabolite.

After oral administration, the apparent volume of distribution of opicapone at a dose of 50 mg was 29 L with an inter-subject variability of 36%.

Biotransformation

Sulphation of opicapone appears to be the major metabolic pathway in humans, yielding the inactive opicapone sulphate metabolite. Other metabolic pathways include glucuronidation, methylation and reduction.

The most abundant peaks in plasma after a single-dose of 100 mg ^{14}C-opicapone are metabolites BIA 9-1103 (sulphate) and BIA 9-1104 (methylated), 67.1 and 20.5% of radioactive AUC respectively. Other metabolites were not found in quantifiable concentrations in the majority of plasma samples collected during a clinical mass balance study.

The reduced metabolite of opicapone (found to be active in non-clinical studies) is a minor metabolite in human plasma, and represented less than 10% of total systemic exposure to opicapone.

In *in vitro* studies in human hepatic microsomes, minor inhibition of CYP1A2 and CYP2B6 was observed. All reductions in activity essentially occurred at the highest concentration of opicapone (10 mcg/mL).

An *in vitro* study showed opicapone inhibited CYP2C8 activity. A single dose study with opicapone 25 mg showed an average increase of 30 % in the rate, but not the extent, of exposure to repaglinide (a CYP2C8 substrate), when the two drugs were co-administered. A second study conducted showed that, at steady state, opicapone 50 mg had no effect on repaglinide systemic exposure.
Opicapone reduced CYP2C9 activity through competitive / mixed type mode of inhibition. However, clinical interaction studies conducted with warfarin showed no effect of opicapone on the pharmacodynamics of warfarin, a substrate of CYP2C9.

Elimination

In healthy subjects, the opicapone elimination half-life ($t_{1/2}$) was 0.7 h to 3.2 h following once-daily multiple-dose administration up to 50 mg opicapone.
Following once-daily multiple oral doses of opicapone in the dose range of 5 to 50 mg, opicapone sulphate presented a long terminal phase with elimination half-life values ranging from 94 h to 122 h and, as a consequence of this long terminal elimination half-life, opicapone sulphate presented a high accumulation ratio in plasma, with values close of up to 6.6.

After oral administration, the apparent total body clearance of opicapone at a dose of 50 mg was 22 L/h, with an inter-subject variability of 45%.

Following administration of a single oral dose of ^{14}C-opicapone, the main excretion route of opicapone and its metabolites was faeces, accounting for 58.5% to 76.8% of the administered radioactivity (mean 67.2%). The remainder of the radioactivity was excreted in urine (mean 12.8%) and via expired air (mean 15.9%). In urine, the primary metabolite was the glucuronide metabolite of opicapone, while parent drug and other metabolites were generally below the limit of quantification. Overall, it can be concluded that the kidney is not the primary route of excretion. Therefore, it can be presumed that opicapone and its metabolites are mainly excreted in the faeces.

Linearity/non-linearity

Opicapone exposure increased in a dose proportional manner following once-daily multiple dose administration up to 50 mg opicapone.

Transporters

Effect of transporters on opicapone
In vitro studies have shown that opicapone is not transported by OATP1B1, but is transported by OATP1B3, and efflux transported by P-gp and BCRP. BIA 9-1103, its major metabolite, was transported by OATP1B1 and OATP1B3, and efflux transported by BCRP, but is not a substrate for the P-gp/MDR1 efflux transporter.

Effect of opicapone on transporters
At clinically relevant concentrations, opicapone is not expected to inhibit OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 and MATE2-K transporters as suggested by *in vitro* and *in vivo* studies.

Elderly (≥ 65 years old)

The pharmacokinetics of opicapone was evaluated in elderly subjects (aged 65-78 years old) after 7-day multiple-dose administration of 30 mg. An increase in both the rate and extent of systemic exposure was observed for the elderly population when compared to the young population. The S-COMT activity inhibition was significantly increased in elderly subjects. The magnitude of this effect is not considered to be of clinical relevance.

Weight

There is no relationship between exposure of opicapone and body weight over the range of 40-100 kg.

Hepatic impairment

There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). The pharmacokinetics of opicapone was evaluated in healthy subjects and moderate chronic hepatic impaired patients after administration of a single-dose of 50 mg. The bioavailability of opicapone was significantly higher in patients with moderate chronic hepatic impairment and no safety concerns were observed. However, as opicapone is to be used as adjunctive levodopa-therapy, dose adjustments may be considered based on a potentially enhanced levodopa dopaminergic response and associated tolerability. There is no clinical experience in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 4.2).

Renal impairment

The pharmacokinetics of opicapone was not directly evaluated in subjects with chronic renal impairment. However, an evaluation with 50 mg opicapone was performed in subjects included in

both phase 3 studies with GFR/1.73 m^2 <60 mL/min (i.e. moderately decreased renal elimination capacity), and using pooled BIA 9-1103 data (major metabolite of opicapone). BIA 9-1103 plasma levels were not affected in patients with chronic renal impairment, and as such, no dose adjustment needs to be considered.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

In rats, opicapone did not affect male and female fertility or prenatal development at exposure levels 22 times the therapeutic exposure in humans. In pregnant rabbits, opicapone was less well tolerated resulting in maximum systemic exposure levels around or below the therapeutic range. Although embryo-foetal development was not negatively influenced in rabbits, the study is not considered predictive for human risk assessment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate, Type A
Maize starch, pregelatinized
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Erythrosine (E127)
Titanium dioxide (E171)

Printing ink

Shellac, propylene glycol, ammonia, indigo carmine aluminium (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

HDPE bottles: 3 years
Blisters: 5 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Blisters: Store in the original blister in order to protect from moisture.

HDPE bottles: Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

White high density polyethylene (HDPE) bottles with polypropylene (PP) child resistant closures containing 10 or 30 capsules.

OPA/Al/PVC//Al blisters containing 10 or 30 capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bial - Portela & Cª, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
Tel:+351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 90
e-mail: info@bial.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1066/001
EU/1/15/1066/008-010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 24 June 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ongentys 50 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 50 mg of opicapone.

Excipient(s) with known effect

Each hard capsule contains 148.2 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule)

Dark blue capsules, size 1, approximately 19 mm, imprinted “OPC 50” on the cap and “Bial” on the body.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ongentys is indicated as adjunctive therapy to preparations of levodopa/ DOPA decarboxylase inhibitors (DDCI) in adult patients with Parkinson’s disease and end-of-dose motor fluctuations who cannot be stabilised on those combinations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose of opicapone is 50 mg.
Ongentys should be taken once-daily at bedtime at least one hour before or after levodopa combinations.

Dose adjustments of antiparkinsonian therapy
Opicapone enhances the effects of levodopa. Hence, it is often necessary to adjust levodopa dosage within the first days to first weeks after initiating the treatment with opicapone (see section 4.4).

Missed dose
If one dose is missed, the next dose should be taken as scheduled. The patient should not take an extra dose to make up for the missed dose.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is needed for elderly patients (see section 5.2).
Caution must be exercised in patients ≥ 85 years of age as there is limited experience in this age group.

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment, as opicapone is not excreted by the kidney (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A).
There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Caution must be exercised in these patients and dose adjustment may be necessary (see section 5.2).
There is no clinical experience in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, Ongentys is not recommended in these patients (see section 5.2).

Paediatric population
There is no relevant use of Ongentys in the paediatric population with Parkinson's disease and motor fluctuations.

Method of administration

Oral use.

The capsules should be swallowed whole with water.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Phaeochromocytoma, paraganglioma, or other catecholamine secreting neoplasms.

History of neuroleptic malignant syndrome and/or non-traumatic rhabdomyolysis.

Concomitant use with monoamine oxidase (MAO-A and MAO-B) inhibitors (e.g. phenelzine, tranylcypromine and moclobemide) other than those for the treatment of Parkinson's disease (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Dose adjustments of antiparkinsonian therapy

Ongentys is to be administered as an adjunct to levodopa treatment. Hence, the precautions valid for levodopa treatment should also be taken into account for Ongentys. Opicapone enhances the effects of levodopa. To reduce levodopa-related dopaminergic adverse reactions (e.g. dyskinesia, hallucinations, nausea, vomiting and orthostatic hypotension), it is often necessary to adjust the daily dose of levodopa by extending the dosing intervals and/or reducing the amount of levodopa per dose within the first days to first weeks after initiating treatment with Ongentys, according to the clinical condition of the patient (see section 4.2).

If Ongentys is discontinued it is necessary to adjust the dosing of the other antiparkinsonian treatments, especially levodopa, to achieve a sufficient level of control of the symptoms.

Psychiatric disorders

Patients and care-givers should be made aware that impulse control disorders including pathological gambling, increased libido, hypersexuality, compulsive spending or buying, binge eating and

compulsive eating can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments. Patients should be monitored regularly for the development of impulse control disorders and review of treatment is recommended if such symptoms develop.

Others

Increases in liver enzymes were reported in studies with nitrocatechol inhibitors of catechol-*O*-methyltransferase (COMT). For patients who experience progressive anorexia, asthenia and weight decrease within a relatively short period of time, a general medical evaluation including liver function should be considered.

Intolerance to excipients

Ongentys contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Ongentys.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Monoamino oxidase (MAO) inhibitors

Combination of opicapone and MAO inhibitors could result in inhibition of the majority of the pathways responsible for the metabolism of catecholamines. Because of this, concomitant use of opicapone with MAO inhibitors (e.g. phenelzine, tranylcypromine and moclobemide) other than those for the treatment of Parkinson's disease is contraindicated.
Concomitant use of opicapone and MAO inhibitors for the treatment of Parkinson's disease, e.g. rasagiline (up to 1 mg/day) and selegiline (up to 10 mg/day in oral formulation or 1.25 mg/day in buccal absorption formulation), is permissible (see section 4.3).

There is no experience with opicapone when used concomitantly with the MAO-B inhibitor safinamide. Therefore, their concomitant use should be considered with appropriate caution.

Medicinal products metabolised by COMT

Opicapone may interfere with the metabolism of medicinal products containing a catechol group that are metabolised by COMT, e.g. rimiterole, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dopexamine or dobutamine, leading to potentiated effects of these medicinal products. Careful monitoring of patients being treated with these medicinal products is advised when opicapone is used.

Tricyclic antidepressants and noradrenaline re-uptake inhibitors

There is limited experience with opicapone when used concomitantly with tricyclic antidepressants and noradrenaline re-uptake inhibitors (e.g. venlafaxine, maprotiline and desipramine). Thus, their concomitant use should be considered with appropriate caution.

CYP2C8 and OATP1B1 substrates

Opicapone is a weak *in vitro* inhibitor of CYP2C8 and OATP1B1, whereas repaglinide is a sensitive CYP2C8 and OATP1B1 substrate. A study conducted in healthy subjects showed that there were no changes in repaglinide's exposure when repaglinide was administered following multiple once-daily administration of opicapone 50 mg.

Quinidine

A study conducted in healthy volunteers showed that when a single dose of 50 mg opicapone was co-administered (within 1 hour) with a single dose of quinidine (600 mg), systemic exposure of opicapone decreased by 37% ($AUC_{0\text{-}tlast}$). Thus, particular consideration should be given to cases

where quinidine needs to be administered together with opicapone as their co-administration should be avoided.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of opicapone in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Ongentys is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether opicapone or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Ongentys.

Fertility

The effects of opicapone on fertility in humans have not been studied. Animal studies with opicapone do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Opicapone in association with levodopa may have major influence on the ability to drive and use machines. Opicapone may, together with levodopa, cause dizziness, symptomatic orthostatism and somnolence. Therefore, caution should be exercised when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions reported were nervous system disorders. Dyskinesia was the most frequently reported treatment-emergent adverse reaction (17.7%).

Tabulated list of adverse reactions

In the table below (Table 1) all adverse reactions are presented by System Organ Class and frequency. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 – Frequency of adverse reactions (MedDRA) in placebo-controlled Phase 3 studies

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite, Hypertriglyceridaemia
Psychiatric disorders		Abnormal dreams, Hallucination, Hallucination visual, Insomnia	Anxiety, Depression, Hallucination auditory, Nightmare, Sleep disorder.,
Nervous system disorders	Dyskinesia	Dizziness, Headache, Somnolence	Dysgeusia, Hyperkinesia, Syncope
Eye disorders			Dry eye
Ear and labyrinth disorders			Ear congestion

Cardiac disorders			Palpitations
Vascular disorders		Orthostatic Hypotension	Hypertension, Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Dyspnoea
Gastrointestinal disorders		Constipation, Dry mouth, Vomiting	Abdominal distention, Abdominal pain, Abdominal pain upper, Dyspepsia
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms	Muscle twitching, Musculoskeletal stiffness, Myalgia, Pain in extremity
Renal and urinary disorders			Chromaturia, Nocturia
Investigations		Blood creatine phosphokinase increased	Weight decreased

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no known specific antidote. Symptomatic and supportive treatment should be administered as appropriate. Removal of opicapone by gastric lavage and/or inactivation by administering activated charcoal should be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-parkinson drugs, other dopaminergic agents, ATC code: [not yet assigned]

Mechanism of action

Opicapone is a peripheral, selective and reversible catechol-*O*-methyltransferase (COMT) inhibitor endowed with a high binding affinity (sub-picomolar) that translates into a slow complex dissociation rate constant and a long duration of action (>24 hours) *in vivo*.

In the presence of a DOPA decarboxylase inhibitor (DDCI), COMT becomes the major metabolising enzyme for levodopa, catalysing its conversion to 3-*O*-methyldopa (3-OMD) in the brain and periphery. In patients taking levodopa and a peripheral DDCI, such as carbidopa or benserazide, opicapone increases levodopa plasma levels thereby improving the clinical response to levodopa.

Pharmacodynamic effects

Opicapone showed a marked (>90%) and long-lasting (>24 hours) COMT inhibition in healthy subjects after administration of 50 mg opicapone.

At steady state, opicapone 50 mg significantly increased the extent of levodopa systemic exposure approximately 2 fold compared to placebo following a single oral administration of either 100/25 mg levodopa/carbidopa or 100/25 mg levodopa/benserazide administered 12 h after the opicapone dose.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of opicapone has been demonstrated in two Phase 3 double-blind, placebo and active (Study 1 only) controlled studies in 1,027 randomized adult patients with Parkinson's disease treated with levodopa/DDCI (alone or in combination with other antiparkinsonian drugs) and end-of-dose motor fluctuations for up to 15 weeks. At screening, the mean age was similar in all treatment groups in both studies, ranging between 61.5 and 65.3 years. Patients had disease severity stages 1 to 3 (modified Hoehn and Yahr) at ON, were treated with 3 to 8 daily doses of levodopa/DDCI and had a daily average OFF-time of at least 1.5 hours. In both studies, 783 patients were treated with 25 mg or 50 mg of opicapone or placebo. In Study 1, 122 patients were treated with opicapone 5 mg and 122 patients were treated with entacapone 200 mg (active comparator). The majority of patients treated in both pivotal studies were treated with immediate-release levodopa/DDCI. There were 60 patients in the combined Phase 3 studies who were predominantly using controlled-release levodopa (i.e. >50% of their levodopa/DDCI formulations), 48 of whom were treated solely with controlled-release formulations of levodopa. Although there is no evidence that either the efficacy or safety of opicapone would be affected by use of controlled-release levodopa preparations, the experience with such preparations is limited.

Opicapone demonstrated clinical efficacy superior to placebo during the double-blind treatment, both for the primary efficacy variable used in both pivotal studies, i.e. reduction in OFF-time (Table 2), the proportion of OFF-time responders (i.e. a subject who had a reduction in OFF-time of at least 1 hour from baseline to endpoint) (Table 3) and for most diary derived secondary endpoints.

The LS mean reduction in absolute OFF-time from baseline to endpoint in the entacapone group was -78.7 minutes. The difference in LS mean change in OFF-time of entacapone to placebo in Study 1 was -30.5 minutes. The difference in LS mean change in OFF-time of opicapone 50 mg to entacapone was -24.8 minutes and non-inferiority of opicapone 50 mg to entacapone was demonstrated (95% confidence interval: -61.4, 11.8).

Table 2 – Change in absolute OFF-time and ON-time (minutes) from baseline to endpoint

Treatment	N	LS mean	95% CI	p-value
Study 1				
Change in OFF-time				
Placebo	121	-48.3	--	--
OPC 5 mg	122	-77.6	--	--
OPC 25 mg	119	-73.2	--	--
OPC 50 mg	115	-103.6	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	-29.3	-65.5, 6.8	0.0558
OPC 25 mg – Placebo	--	-25.0	-61.5, 11.6	0.0902
OPC 50 mg – Placebo	--	-55.3	-92.0, -18.6	0.0016
Change in total ON-time without troublesome dyskinesias[a]				
Placebo	121	40.0	--	--
OPC 5 mg	122	75.6	--	--
OPC 25 mg	119	78.6	--	--
OPC 50 mg	115	100.8	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	35.6	-2.5, 73.7	0.0670
OPC 25 mg – Placebo	--	38.6	0.2, 77.0	0.0489
OPC 50 mg – Placebo	--	60.8	22.1, 99.6	0.0021
Study 2				
Change in OFF-time				

Treatment	N	LS mean	95% CI	p-value
Placebo	136	-54.6	--	--
OPC 25 mg	125	-93.2	--	--
OPC 50 mg	150	-107.0	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	-38.5	-77.0, -0.1	0.0900
OPC 50 mg – placebo	--	-52.4	-89.1, -15.7	0.0101
Change in total ON-time without troublesome dyskinesias[a]				
Placebo	136	37.9	--	--
OPC 25 mg	125	79.7	--	--
OPC 50 mg	150	77.6	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	41.8	0.7, 82.9	0.0839
OPC 50 mg – placebo	--	39.7	0.5, 78.8	0.0852

CI = confidence interval; LS mean = least square mean; N = number of non-missing values; OPC = opicapone.
a. ON-time without troublesome dyskinesias=ON-time with non-troublesome dyskinesias + ON-time without dyskinesias

Table 3 – OFF-time responder rates at endpoint

Response type	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Study 1					
OFF-time reduction					
Responders, n (%)	55 (45.5)	66 (54.1)	64 (52.5)	66 (55.5)	75 (65.2)
Difference to placebo					
p-value	--	0.1845	0.2851	0.1176	0.0036
(95% CI)		(-0.039; 0.209)	(-0.056; 0.193)	(-0.025; 0.229)	(0.065; 0.316)
Study 2					
OFF-time reduction					
Responders, n (%)	65 (47.8)	NA	NA	74 (59.2)	89 (59.3)
Difference to placebo					
p-value	--	--	--	0.0506	0.0470
(95% CI)				(0.001; 0.242)	(0.003; 0.232)

CI = confidence interval; N = total number of patients; n = number of patients with available information; NA = not applicable; OPC = opicapone
Note: A responder was a patient who had a reduction of at least 1 hour in absolute OFF-time (OFF-time responder)

The results of the open-label (OL) extension studies of 1 year duration in 862 patients who continued treatment from the double-blind studies (Study 1-OL and Study 2-OL) indicated maintenance of the effect achieved during DB study periods. In the OL studies, all patients began at a dose of 25 mg opicapone for the first week (7 days), regardless of their prior treatment in the double-blind period. If end-of-dose motor fluctuations were not sufficiently controlled and tolerability allowed, the opicapone dose could be increased to 50 mg. If unacceptable dopaminergic adverse events were seen, the levodopa dose was to be adjusted. If not sufficient to manage the adverse events, the opicapone dose could then be down titrated. For other adverse events, the levodopa and/or opicapone dose could be adjusted.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with opicapone in all subsets of the paediatric population with Parkinson's disease and motor fluctuations (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Opicapone presents a low absorption (~20%). Pharmacokinetic results showed that opicapone is rapidly absorbed, with a t_{max} of 1.0 h to 2.5 h following once-daily multiple-dose administration up to 50 mg opicapone.

Distribution

In vitro studies over the opicapone concentration range 0.3 to 30 mcg/mL showed that binding of ^{14}C-opicapone to human plasma proteins is high (99.9%) and concentration-independent. The binding of ^{14}C-opicapone to plasma proteins was unaffected by the presence of warfarin, diazepam, digoxin and tolbutamide, and the binding of ^{14}C-warfarin, 2-^{14}C-diazepam, ^{3}H-digoxin and ^{14}C-tolbutamide was unaffected by the presence of opicapone and opicapone sulphate, the major human metabolite.

After oral administration, the apparent volume of distribution of opicapone at a dose of 50 mg was 29 L with an inter-subject variability of 36%.

Biotransformation

Sulphation of opicapone appears to be the major metabolic pathway in humans, yielding the inactive opicapone sulphate metabolite. Other metabolic pathways include glucuronidation, methylation and reduction.

The most abundant peaks in plasma after a single-dose of 100 mg ^{14}C-opicapone are metabolites BIA 9-1103 (sulphate) and BIA 9-1104 (methylated), 67.1 and 20.5% of radioactive AUC respectively. Other metabolites were not found in quantifiable concentrations in the majority of plasma samples collected during a clinical mass balance study..

The reduced metabolite of opicapone (found to be active in non-clinical studies) is a minor metabolite in human plasma, and represented less than 10% of total systemic exposure to opicapone.

In *in vitro* studies in human hepatic microsomes, minor inhibition of CYP1A2 and CYP2B6 was observed. All reductions in activity essentially occurred at the highest concentration of opicapone (10 mcg/mL).
An *in vitro* study showed opicapone inhibited CYP2C8 activity. A single dose study with opicapone 25 mg showed an average increase of 30 % in the rate, but not the extent, of exposure to repaglinide (a CYP2C8 substrate), when the two drugs were co-administered. A second study conducted showed that, at steady state, opicapone 50 mg had no effect on repaglinide systemic exposure.
Opicapone reduced CYP2C9 activity through competitive / mixed type mode of inhibition. However, clinical interaction studies conducted with warfarin showed no effect of opicapone on the pharmacodynamics of warfarin, a substrate of CYP2C9.

Elimination

In healthy subjects, the opicapone elimination half-life ($t_{1/2}$) was 0.7 h to 3.2 h following once-daily multiple-dose administration up to 50 mg opicapone.
Following once-daily multiple oral doses of opicapone in the dose range of 5 to 50 mg, opicapone sulphate presented a long terminal phase with elimination half-life values ranging from 94 h to 122 h and, as a consequence of this long terminal elimination half-life, opicapone sulphate presented a high accumulation ratio in plasma, with values close of up to 6.6.

After oral administration, the apparent total body clearance of opicapone at a dose of 50 mg was 22 L/h, with an inter-subject variability of 45%.

Following administration of a single oral dose of ^{14}C-opicapone, the main excretion route of opicapone and its metabolites was faeces, accounting for 58.5% to 76.8% of the administered radioactivity (mean 67.2%). The remainder of the radioactivity was excreted in urine (mean 12.8%) and via expired air (mean 15.9%). In urine, the primary metabolite was the glucuronide metabolite of opicapone, while parent drug and other metabolites were generally below the limit of quantification. Overall, it can be concluded that the kidney is not the primary route of excretion. Therefore, it can be presumed that opicapone and its metabolites are mainly excreted in the faeces.

Linearity/non-linearity

Opicapone exposure increased in a dose proportional manner following once-daily multiple dose administration up to 50 mg opicapone.

Transporters

Effect of transporters on opicapone
In vitro studies have shown that opicapone is not transported by OATP1B1, but is transported by OATP1B3, and efflux transported by P-gp and BCRP. BIA 9-1103, its major metabolite, was transported by OATP1B1 and OATP1B3, and efflux transported by BCRP, but is not a substrate for the P-gp/MDR1 efflux transporter.

Effect of opicapone on transporters
At clinically relevant concentrations, opicapone is not expected to inhibit OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 and MATE2-K transporters as suggested by *in vitro* and *in vivo* studies.

Elderly (≥ 65 years old)

The pharmacokinetics of opicapone was evaluated in elderly subjects (aged 65-78 years old) after 7-day multiple-dose administration of 30 mg. An increase in both the rate and extent of systemic exposure was observed for the elderly population when compared to the young population. The S-COMT activity inhibition was significantly increased in elderly subjects. The magnitude of this effect is not considered to be of clinical relevance.

Weight

There is no relationship between exposure of opicapone and body weight over the range of 40-100 kg.

Hepatic impairment

There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). The pharmacokinetics of opicapone was evaluated in healthy subjects and moderate chronic hepatic impaired patients after administration of a single-dose of 50 mg. The bioavailability of opicapone was significantly higher in patients with moderate chronic hepatic impairment and no safety concerns were observed. However, as opicapone is to be used as adjunctive levodopa-therapy, dose adjustments may be considered based on a potentially enhanced levodopa dopaminergic response and associated tolerability. There is no clinical experience in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 4.2).

Renal impairment

The pharmacokinetics of opicapone was not directly evaluated in subjects with chronic renal impairment. However, an evaluation with 50 mg opicapone was performed in subjects included in both phase 3 studies with GFR/1.73 m^2 <60 mL/min (i.e. moderately decreased renal elimination capacity), and using pooled BIA 9-1103 data (major metabolite of opicapone). BIA 9-1103 plasma

levels were not affected in patients with chronic renal impairment, and as such, no dose adjustment needs to be considered.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

In rats, opicapone did not affect male and female fertility or prenatal development at exposure levels 22 times the therapeutic exposure in humans. In pregnant rabbits, opicapone was less well tolerated resulting in maximum systemic exposure levels around or below the therapeutic range. Although embryo-foetal development was not negatively influenced in rabbits, the study is not considered predictive for human risk assessment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate, Type A
Maize starch, pregelatinized
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Erythrosine (E127)
Titanium dioxide (E171)

Printing ink

Shellac, titanium dioxide (E171), propylene glycol, ammonia, simethicone

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

HDPE bottles: 3 years
Blisters: 5 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Blisters: Store in the original blister in order to protect from moisture.

HDPE bottles: Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

White high density polyethylene (HDPE) bottles with polypropylene (PP) child resistant closures containing 10, 30 or 90 capsules.

OPA/Al/PVC//Al blisters containing 10, 30 or 90 capsules

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bial - Portela & Cª, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
Tel:+351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 90
e-mail: info@bial.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1066/002-007

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 24 June 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.