

1.8 添付文書（案）  
オピカポン

## 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）  
オピカポン

**1.8 添付文書（案）**

**1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠**

**1.8.1.1 効能・効果（案）**

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

- (1) 本剤は症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。
- (2) 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩による治療において、十分な効果の得られない患者に対して使用すること。

**1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠**

本剤の効能・効果（案）は、国内第Ⅱ相試験 [ONO-2370-02 試験（以下、国内 02 試験）]、海外第Ⅲ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）] の成績に基づき設定した [総括報告書 5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2, 5.3.5.1-4]。

3 試験いずれにおいても、レボドパ製剤の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者を対象に、レボドパ製剤に併用して、プラセボ（プラセボ群）、オピカポン 25 mg（25 mg 群）又は 50 mg（50 mg 群）のいずれかの用量を投与した。主要評価項目であるベースラインからの OFF 時間の変化量において、国内 02 試験ではプラセボ群に対して、25 mg 群及び 50 mg 群で有意な短縮が認められ、海外 301 試験及び海外 302 試験ではプラセボ群に対して、50 mg 群で有意な短縮が認められた。

安全性について、国内 02 試験 [二重盲検期（移行期除く）] において、副作用は、プラセボ群で 29/147 名（19.7%）、オピカポン 25 mg 群で 49/145 名（33.8%）、50 mg 群で 51/145 名（35.2%）に認められ、副作用の程度は多くの被験者で軽度であった。いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の副作用は、レボドパの作用増強に伴うジスキネジアのみであり、その発現頻度は、プラセボ群の 2.7%（4/147 名）に比べて、オピカポン 25 mg 群で 9.0%（13/145 名）及び 50 mg 群で 12.4%（18/145 名）とオピカポン群で高い傾向にあった。また、海外 301 試験及び海外 302 試験のいずれの試験でも、副作用の程度はほとんどが軽度又は中等度であり、最も発現頻度が高かった副作用は国内 02 試験同様に、ジスキネジアであった。さらに国内 02 試験の二重盲検期 [二重盲検期（移行期除く）] 及び非盲検期において発現

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

頻度が 5%以上の副作用はジスキネジアのみであり、副作用の発現頻度及び程度において安全性上の懸念はないと考えられた。

以上、国内外 3 つの検証的位置付けの臨床試験において、レボドパ製剤の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者に対するオピカポンのプラセボに対する OFF 時間の改善効果は検証され、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤の効能・効果（案）を、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善とした。

### 1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

#### (1)について

本剤はパーキンソン病の進行期に認められる症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善を目的として投与される薬剤であり、適正使用のため注意喚起した。

#### (2)について

本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を投与している患者において、症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善目的で追加で投与される薬剤であり、適正使用のため注意喚起した。

## 1.8.2 用量・用法（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 用法・用量（案）

本剤は、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25 mg を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。

- (1) 本剤はレボドパ含有製剤と併用することで効果がみられる薬剤であり、単剤で使用しても効果は認められない。
- (2) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジア、幻覚、悪心、嘔吐及び起立性低血圧）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時は患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、レボドパ含有製剤を調節すること。
- (3) 本剤は、生活習慣、レボドパ含有製剤の投与時間帯等を考慮して適切な投与時間（就寝前等）を定め、毎日一定の時間帯に投与すること。（「臨床成績」の項参照）

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

### 1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験のデザイン及び試験結果に基づき設定した [5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2, 5.3.5.1-4]。なお、国内臨床試験は錠剤を、海外臨床試験はカプセル剤を用いて臨床試験を行った。また、欧州の用法・用量は、「1 日 1 回就寝前にオピカポン 50 mg カプセルをレボドパ製剤との投与間隔を 1 時間以上空けて経口投与する。」である。

#### 1.8.2.2.1 用法（案）の設定根拠

国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験のいずれの試験においても、1 日 1 回就寝前に、1 日のレボドパ最終投与から 1 時間以上の間隔を空けて、プラセボ又は、オピカポン 25 mg 若しくは 50 mg を経口投与し、主要評価項目である OFF 時間のベースラインからの変化量において、国内 02 試験ではプラセボ群に対して、25 mg 群及び 50 mg 群で有意な短縮が認められた。

本剤とレボドパ製剤の投与間隔については、以下に示す海外臨床試験成績から設定した。海外第 I 相試験（BIA-91067-117 試験）において、非日本人健康成人にオピカポン 50 mg と同時にレボドパ/カルビドパ 100/25 mg を投与及びオピカポン 50 mg の投与 1 時間後にレボドパ/カルビドパ 100/25 mg を投与したとき、レボドパ製剤とオピカポン 50 mg を同時投与したときに対するオピカポン 50 mg の投与 1 時間後にレボドパ製剤を投与したときの血漿中レボドパ AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、108.5%（101.2～116.3%）と有意な増加が認められた [2.7.2.2.5.6]。また、海外第 I 相試験 [BIA-91067-118 試験（以下、海外 118 試験）] において、非日本人健康成人にオピカポン 5, 15, 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、21 日目のオピカポン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 を投与、及び 28 日目のオピカポン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 を投与したとき、プラセボ投与時に対するオピカポン投与時のレボドパ AUC<sub>last</sub> は 139.3%～178.1%と増加した [2.7.2.2.5.8]。以上より、有効性及び薬力学的作用の観点からオピカポンをレボドパ製剤と併用する際、1 時間以上の投与間隔を空けることが適切であると考えた。

また、本剤の投与時期については、以下に示す海外臨床試験成績から設定した。海外第 I 相試験（海外 118 試験、BIA-91067-123 試験及び BIA-91067-126 試験）で得られた S-COMT 活性の薬力学的パラメータを用いて、非日本人健康成人を対象にオピカポン 5, 15 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与したときの薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす投与時期の影響を検討した。その結果、S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（E<sub>max</sub> 及び AUEC<sub>12-24h</sub>）はいずれも朝と夜の投与の比較において類似していた。よって、オピカポン

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

の投与時期（朝又は夜）がS-COMT活性の薬力学的パラメータに有意な影響を及ぼさないことが示された [2.7.2.3.5.8]。本検討結果に加え、上述した本剤とレボドパ製剤の投与間隔は1時間以上空けることが適切であることを踏まえると、国内02試験、海外301試験及び海外302試験では、1日に複数回のレボドパ製剤の投与を要するwearing-off現象が認められるパーキンソン病患者にとって、1日の中で最良の投与時期は就寝前であると考えられた。しかし、実際の医療現場では、本剤を就寝前に投与できない患者も想定されることから、レボドパ含有製剤の投与前後1時間以上あけて経口投与することが適切と判断した。また、国内第I相試験（ONO-2370-03試験）において、日本人健康成人男性にオピカポン50mgを食後（標準食）に単回経口投与したとき、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時に単回経口投与したときと比較して、それぞれ0.53倍及び0.57倍であった [2.7.1.2.1.6]。本剤の投与タイミングを決定する上で、食事の前後1時間以上あけて経口投与することは重要であることから、「食事の前後1時間以上あけて」を用法に記載することとした。

### 1.8.2.2.2 推奨用量（案）の設定根拠

国内02試験、海外301試験及び海外302試験のいずれの試験においてもプラセボ群、25mg群及び50mg群を設定し、国内外の25mgと50mgの用量反応関係を評価した。その結果、国内02試験の最終時点におけるOFF時間のベースラインからの変化量はプラセボ群で-25.04分、25mg群で-69.72分、50mg群で-62.51分であった。また、オピカポン投与群のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は、25mg群で-44.68分、50mg群で-37.47分であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0145$ 及び $p=0.0392$ ）。また、各時点のOFF時間の変化量の推移は、プラセボ群に対して、25mg群、50mg群のいずれも投与1週後（V3）からほぼ一定の値を示し、投与14～15週後まで持続した。以上、25mgと50mgの用量間でOFF時間の短縮効果に大きな違いはなかった。一方、海外301試験及び海外302試験では、最終時点におけるオピカポン25mg群及び50mg群のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は海外301試験でそれぞれ-29.9分、-60.8分、海外302試験でそれぞれ-37.21分、-54.31分と、いずれの試験及び用量においてもプラセボ群を上回る改善を示し、50mg群ではいずれの試験においても統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0015$ 、 $p=0.0081$ ）。

国内のみ25mg群でプラセボ群に対する有意な改善作用を示した理由として、国内外の薬物動態の違いが考えられる [2.7.2.3.5.9]。PPK/PD解析の結果、日本人に25mg錠を投与したとき、非日本人に50mgカプセルを投与したときと同程度のオピカポンの曝露量及び薬力学的作用（COMT活性阻害及びレボドパ曝露量の変化）を示した [2.7.2.3.6]。以上より、

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

国内 25 mg 錠での有効性及び安全性は、海外 50 mg カプセルの有効性及び安全性に相当する  
と考えられ、国内推奨用量は 25 mg 錠とした。

### 1.8.2.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

#### (1) について

本剤は、末梢でレボドパを代謝する酵素のひとつであるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）を阻害し、レボドパの生物学的利用率を高めることによって効果を発揮する薬剤であることから、適正使用を促進するために、本剤は単剤では効果が認められないことを明記した。

#### (2) について

本剤はレボドパの作用を増強するため、レボドパによるドパミン作動性の副作用としてジスキネジア等が発現する可能性がある。よって、レボドパ含有製剤の用量調節が必要になる場合があることから設定した。

#### (3) について

本剤の薬物動態は、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与及び食事の影響を受けることから、生活習慣、レボドパ含有製剤の投与時間等を考慮して適切な本剤の投与時間を定め、毎日一定の時間帯に投与するよう注意喚起することとした。

### 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国際標準添付文書を参考に、非臨床試験並びに臨床試験成績に基づき設定した。

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 褐色細胞腫、傍神経節腫又はその他のカテコールアミン分泌腫瘍のある患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕
- (3) 悪性症候群又は非外傷性横紋筋融解症の既往歴のある患者〔投与中止に伴い、悪性症候群や横紋筋融解症の発現リスクが増大するおそれがある。〕
- (4) 重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）〕

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

### 設定根拠

#### (1) について

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として記載した。

#### (2) について

カテコールアミンを過剰に産生、分泌する褐色細胞腫等の患者は、発作性の血圧上昇を生じるため、本剤投与により高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがあることから禁忌とした。

#### (3) について

パーキンソン病患者でドパミン作動薬を急に中止した場合、まれに悪性症候群や横紋筋融解症が報告されていることから禁忌とした。

#### (4) について

重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者への投与経験はなく、本剤の血中濃度が過度に上昇するおそれがあることから設定した。

### 1. 慎重投与

肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）〕

### 設定根拠

海外第 I 相試験（BIA-91067-106 試験）において、非日本人中等度肝機能障害者（Child Pugh 分類 B）を対象に、オピカポン 50 mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能が正常な健康成人に対する中等度肝機能障害者の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、C<sub>max</sub> が 1.89（1.44～2.49）、AUC<sub>inf</sub> が 1.84（1.35～2.50）であり、健康成人に対して中等度肝機能障害者で約 2 倍高かった [2.7.2.2.4.2]。オピカポンを肝機能障害者に投与するとオピカポンの血漿中濃度が上昇する可能性があることから、肝機能障害のある患者へは慎重に投与する必要があると考えられた。パーキンソン病患者を対象に実施した国内 02 試験において、オピカポンの申請用量 25 mg に対し、50 mg を投与した経験があり、安全性上問題となる事象は認められていないことから [2.7.4.2.1.1]、中等度までの肝機能障害のある患者へは慎重に投与可能であると考えられた。なお、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害者への投与経験はない。

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジア、幻覚、悪心、嘔吐及び起立性低血圧）があらわれる場合がある。このため、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。
- (2) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。
- (3) 本剤は常にレボドパ含有製剤と併せて経口投与されるため、使用前に必ずこれらの添付文書に留意すること。
- (4) 本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者と同様に、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が起こる可能性があるため、このような症状が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
- (5) 本剤の投与中止により、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現する可能性があるため、投与を中止する場合は、患者の状態を十分観察すること。
- (6) 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折や外傷に至るおそれがあるため、十分に注意すること。

### 設定根拠

#### (1) について

本剤はレボドパの作用を増強するため、レボドパによるドパミン作動性の副作用としてジスキネジア等が発現する場合がある。抗パーキンソン剤を併用することにより、これらドパミン作動性の副作用が増加する可能性があり、抗パーキンソン剤の用量調節が必要になる場合があることから設定した。

#### (2) について

本剤とレボドパ製剤との併用により突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧、めまいが生じたと

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

の報告があるので、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起した。

### (3) について

本剤は常にレボドパ製剤と併用されるため、併用されるレボドパ含有製剤の添付文書に留意するよう設定した。

### (4) について

レボドパ製剤又はドパミン受容体作動薬を投与された患者では、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が起こる可能性があり、本剤投与において、このような症状が認められた場合は、本剤を中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起した。

### (5) について

パーキンソン病患者でドパミン作動薬を急に中止した場合、まれに悪性症候群や横紋筋融解症が報告されていることから、悪性症候群又は非外傷性横紋筋融解症の既往歴のある患者への本剤の投与は禁忌としているが、これらの既往歴がない患者においても本剤の投与中止時に発現する可能性は否定できない。そのため、本剤の投与中止時には患者の状態を十分観察することとした。

### (6) について

本剤とレボドパ製剤との併用により、起立性低血圧又は低血圧が認められていること、またパーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧等があらわれた場合には、転倒により骨折や外傷に至るおそれがあるため、注意喚起した。

## 3. 相互作用

本剤はカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤である。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>COMT により代謝される薬剤</b> アドレナリン（別名エピネフリン） ノルアドレナリン（別名ノルエピネフリン） dl-イソプレナリン塩酸塩 ドパミン塩酸塩等	心拍数増加，不整脈，血圧変動があらわれるおそれがある。 吸入を含めて投与経路にかかわらず注意すること。	カテコール基を有するこれらの薬剤は COMT により代謝されるが，本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害し，作用を増強させる可能性がある。

1.8 添付文書（案）  
オピカポン

3. 相互作用

本剤はカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤である。

併用注意（併用に注意すること）

<b>MAO-B 阻害剤</b> セレギリン塩酸塩 ラサギリンメシル酸塩 等	血圧上昇等を起こすおそれがある。	これら薬剤の MAO-B の選択的阻害効果が低下した場合、非選択的 MAO 阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。
<b>鉄剤</b>	同時に服用すると鉄剤及び本剤の効果が減弱する可能性がある。	本剤は消化管内で鉄とキレートを形成する可能性がある。
<b>三環系・四環系抗うつ薬，ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤</b> アミトリプチリン塩酸塩 マプロチリン塩酸塩 ベンラファキシン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩 ミルタザピン等	使用経験が限られており，血圧上昇等を起こすおそれがある。	これらの薬剤はノルアドレナリン取り込み阻害作用あるいは放出促進作用を有する。本剤はノルアドレナリン等のカテコールアミンの代謝を阻害するため，併用によりノルアドレナリン等の作用を増強させる可能性がある。
<b>キニジン</b>	本剤の効果が減弱する可能性がある。	機序は不明であるが，併用により本剤の血中濃度が低下する。

設定根拠

カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）によって代謝される薬剤の血中濃度を増加させる可能性があるため、該当薬剤との併用について注意を喚起した。また、カテコールアミンは COMT と MAO によって代謝されるため、非選択的な MAO 阻害により生理的なカテコールアミンの代謝を阻害する可能性があるため、本剤と MAO-B 阻害剤の併用について注意喚起した。さらに、本剤により効果が減弱又は増強される可能性のある薬剤についても例示し、併用する場合の注意を喚起した。また、本剤とキニジンの併用により、本剤の血中濃度が低下したため、キニジンとの併用について注意喚起した。

1.8 添付文書（案）  
オピカポン

4. 副作用

国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象 428 例中，215 例（50.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（2%以上）は，ジスキネジア 74 例（17.3%），便秘 24 例（5.6%），幻覚 19 例（4.4%），起立性低血圧 18 例（4.2%），体重減少 16 例（3.7%），悪心 15 例（3.5%），幻視 12 例（2.8%），口渇 9 例（2.1%），傾眠 9 例（2.1%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) ジスキネジア

ジスキネジア（17.3%）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量，あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。

2) 幻覚，幻視，幻聴，譫妄

幻覚（4.4%），幻視（2.8%），幻聴（0.7%），譫妄（0.5%）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量，あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。

3) 傾眠，突発性睡眠

傾眠（2.1%），前兆のない突発的睡眠（1.2%）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量，あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
<b>精神・神経系障害</b>		浮動性めまい， 睡眠障害	不眠症，体位性めまい，ジストニア，頭痛，感覚鈍麻，うつ病，落ち着きのなさ，失神，パーキンソン病，味覚異常，悪夢，不安	異常な夢，運動過多
<b>胃腸障害</b>	便秘	悪心，口渇	腹部不快感，腹部膨満，腹痛，嘔吐，胃炎，大腸ポリープ，消化不良	
<b>心臓障害</b>			動悸，頻脈	
<b>代謝及び栄養障害</b>		食欲減退	脱水，血中トリグリセリド増加，高アルカリホスファターゼ血症	

1.8 添付文書（案）  
オピカボン

全身障害			発熱，異常感，浮腫	
筋骨格系障害			関節痛，筋肉痛，四肢痛，筋痙縮，変形性脊椎症，筋骨格硬直	筋攣縮
血液障害			貧血，白血球減少	
肝胆道系障害			肝機能障害，ALT(GPT)増加	
腎及び尿路障害			腎機能障害，着色尿，排尿困難，頻尿，血尿，膀胱炎	
皮膚障害			発疹，湿疹，接触皮膚炎	
血管障害		起立性低血圧，高血圧	低血圧，血圧変動	
その他		体重減少，CK(CPK)増加，転倒，挫傷	裂傷，呼吸困難，咽頭炎，肺炎，回転性めまい，創傷，足部白癬	耳閉，ドライアイ

※：頻度不明は海外での報告による。

設定根拠

国内の臨床試験成績において報告されている副作用を示し，本剤の投与に際してはこれらの副作用の発現に注意して患者の状態を注意深く観察し，副作用が発現した場合には早期に適切に対処するよう注意を喚起した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（肝機能等）が低下しているため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

設定根拠

高齢者では一般に心機能，腎機能，肝機能等が低下していることが多く，血中濃度の上昇や抵抗力の低下などにより副作用が起りやすいと考えられるため，本剤を投与する場合は患者の状態を注意深く観察しつつ慎重に投与するよう注意を喚起した。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，動物実験（ラット）で胎盤を通過すること，COMT 遺伝子を欠損させたマウスでは胎児死亡数の増加及び胎盤重量の減少が報告されている。〕
- (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

### 設定根拠

#### (1) について

妊娠中の患者に対する本剤投与の安全性は確立されていないこと、またラットでの胎盤移行試験において本剤が胎盤を通過すること並びに COMT 遺伝子を欠損させたマウスでは胎児死亡数の増加及び胎盤重量の減少が報告されていることから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用するよう注意を喚起した。

#### (2) について

ラットでの乳汁移行試験において本剤が乳汁中に移行することが報告されているので、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう注意を喚起した。

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

### 設定根拠

小児への本剤投与に関する臨床データはなく、安全性が確立されていないことを注意喚起した。

### 8. 過量投与

(1) 徴候、症状：過量投与による症状としては、ジスキネジア、浮動性めまい等が予想される。

(2) 処置：本剤に対する特別な解毒剤はないため、症状に応じた対症療法、支持療法を行うこと。

### 設定根拠

本剤の過量投与による徴候、症状に関する臨床データはないため、国内 02 試験において 25 mg 群に比べて 50 mg 群で発現頻度が上回った副作用を参考に、予想される過量投与による症状を記載した。なお、海外 101 試験において、非日本人健康成人にオピカポン 10 mg～1200 mg を単回経口投与した際に、50 mg 以上の用量で副作用は認められなかった [5.3.3.1-1]。また、一般的な過量投与時の処置方法を記載した。

### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 1.8 添付文書（案） オピカポン

### 設定根拠

本剤は PTP 包装で市場に供給するが、PTP シートごと服用する誤飲による有害事象が報告されているので、本剤の服用に際してはシートから取り出して服用するよう指導することを注意喚起した。

#### 10. その他の注意

COMT 阻害剤はレボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させるおそれがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤（ $\alpha$  遮断剤、 $\alpha \cdot \beta$  遮断剤、交感神経末梢遮断剤等）を服用している場合には注意すること。

### 設定根拠

本剤はレボドパの作用を増強することにより起立性低血圧を増悪させるおそれがあるため、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤の服用に注意を喚起した。

#### 1.8.4 添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

処方箋医薬品<sup>注</sup>オンジェンティス<sup>®</sup>錠 25mg《ONGENTYS<sup>®</sup>Tablets》

オピカポン錠

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	20〇年〇月
国際誕生	2016年6月

貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示（3年）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること




## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 褐色細胞腫、傍神経節腫又はその他のカテコールアミン分泌腫瘍のある患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕
- (3) 悪性症候群又は非外傷性横紋筋融解症の既往歴のある患者〔投与中止に伴い、悪性症候群や横紋筋融解症の発現リスクが増大するおそれがある。〕
- (4) 重度肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）〕

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤はレボドパ含有製剤と併用することで効果がみられる薬剤であり、単剤で使用しても効果は認められない。
- (2) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジア、幻覚、悪心、嘔吐及び起立性低血圧）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時は患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、レボドパ含有製剤を調節すること。
- (3) 本剤は、生活習慣、レボドパ含有製剤の投与時間帯等を考慮して適切な投与時間（就寝前等）を定め、毎日一定の時間帯に投与すること。（「臨床成績」の項参照）

## 【組成・性状】

成分・含量 (1錠中)	オピカポン 25mg	
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、三酸化鉄	
剤形	フィルムコーティング錠	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
長径 (mm)	約 11.6	
短径 (mm)	約 5.1	
厚さ (mm)	約 3.6	
質量 (mg)	約 205	
色調	淡赤色	

## 【効能・効果】

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は症状の日内変動（wearing-off現象）が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。
- (2) 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩による治療において、十分な効果の得られない患者に対して使用すること。

## 【用法・用量】

本剤は、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25mg を 1日 1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1時間以上あけて経口投与する。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジア、幻覚、悪心、嘔吐及び起立性低血圧）があらわれる場合がある。このため、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。
- (2) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。
- (3) 本剤は常にレボドパ含有製剤と併せて経口投与されるため、使用前に必ずこれらの添付文書に留意すること。
- (4) 本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者と同様に、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が起こる可能性があるため、このような症状が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
- (5) 本剤の投与中止により、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現する可能性があるため、投与を中止する場合は、患者の状態を十分観察すること。
- (6) 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折や外傷に至るおそれがあるため、十分に注意すること。

### 3. 相互作用

本剤はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤である。

#### 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>COMT により代謝される薬剤</b> アドレナリン (別名エピネフリン) ノルアドレナリン (別名ノルエピネフリン) dl-イソプレナリン塩酸塩 ドパミン塩酸塩等	心拍数増加、不整脈、血圧変動があらわれるおそれがある。吸入を含めて投与経路にかかわらず注意すること。	カテコール基を有するこれらの薬剤は COMT により代謝されるが、本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。
<b>MAO-B 阻害剤</b> セレギリン塩酸塩 ラサギリンメシル酸塩等	血圧上昇等を起こすおそれがある。	これら薬剤の MAO-B の選択的阻害効果が低下した場合、非選択的 MAO 阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。
<b>鉄剤</b>	同時に服用すると鉄剤及び本剤の効果が減弱する可能性がある。	本剤は消化管内で鉄とキレートを形成する可能性がある。
<b>三環系・四環系抗うつ薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤</b> アミトリプチリン塩酸塩 マプロチリン塩酸塩 ベンラファキシン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩 ミルタザピン等	使用経験が限られており、血圧上昇等を起こすおそれがある。	これらの薬剤はノルアドレナリン取込み阻害作用あるいは放出促進作用を有する。本剤はノルアドレナリン等のカテコールアミンの代謝を阻害するため、併用によりノルアドレナリン等の作用を増強させる可能性がある。
<b>キニジン</b>	本剤の効果が減弱する可能性がある。	機序は不明であるが、併用により本剤の血中濃度が低下する。

### 4. 副作用

国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象 428 例中、215 例 (50.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 (2%以上) は、ジスキネジア 74 例 (17.3%)、便秘 24 例 (5.6%)、幻覚 19 例 (4.4%)、起立性低血圧 18 例 (4.2%)、体重減少 16 例 (3.7%)、悪心 15 例 (3.5%)、幻視 12 例 (2.8%)、口渇 9 例 (2.1%)、傾眠 9 例 (2.1%) であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

##### 1) ジスキネジア

ジスキネジア (17.3%) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量、あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。

##### 2) 幻覚、幻視、幻聴、譫妄

幻覚 (4.4%)、幻視 (2.8%)、幻聴 (0.7%)、譫妄 (0.5%) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量、あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。

##### 3) 傾眠、突発的睡眠

傾眠 (2.1%)、前兆のない突発的睡眠 (1.2%) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量、あるいはそれで

もコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
<b>精神・神経系障害</b>		浮動性めまい、睡眠障害	不眠症、体位性めまい、ジストニア、頭痛、感覚鈍麻、うつ病、落ち着きのなさ、失神、パーキンソン病、味覚異常、悪夢、不安	異常な夢、運動過多
<b>胃腸障害</b>	便秘	悪心、口渇	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、嘔吐、胃炎、大腸ポリープ、消化不良	
<b>心臓障害</b>			動悸、頻脈	
<b>代謝及び栄養障害</b>		食欲減退	脱水、血中トリグリセリド増加、高アルカリホスファターゼ血症	
<b>全身障害</b>			発熱、異常感、浮腫	
<b>筋骨格系障害</b>			関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、変形性脊椎症、筋骨格硬直	筋攣縮
<b>血液障害</b>			貧血、白血球減少	
<b>肝胆道系障害</b>			肝機能障害、ALT(GPT)増加	
<b>腎及び尿路障害</b>			腎機能障害、着色尿、排尿困難、頻尿、血尿、膀胱炎	
<b>皮膚障害</b>			発疹、湿疹、接触皮膚炎	
<b>血管障害</b>		起立性低血圧、高血圧	低血圧、血圧変動	
<b>その他</b>		体重減少、CK(CPK)増加、転倒、挫傷	裂傷、呼吸困難、咽頭炎、肺炎、回転性めまい、創傷、足部白癬	耳閉、ドライアイ

※：頻度不明は海外での報告による。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能 (肝機能等) が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験 (ラット) で胎盤を通過すること、COMT 遺伝子を欠損させたマウスでは胎児死亡数の増加及び胎盤重量の減少が報告されている。〕
- (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

#### 8. 過量投与

- (1) 徴候、症状：過量投与による症状としては、ジスキネジア、浮動性めまい等が予想される。
- (2) 処置：本剤に対する特別な解毒剤はないため、症状に応じた対症療法、支持療法を行うこと。

#### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服

用するよう指導すること。  
 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 10. その他の注意

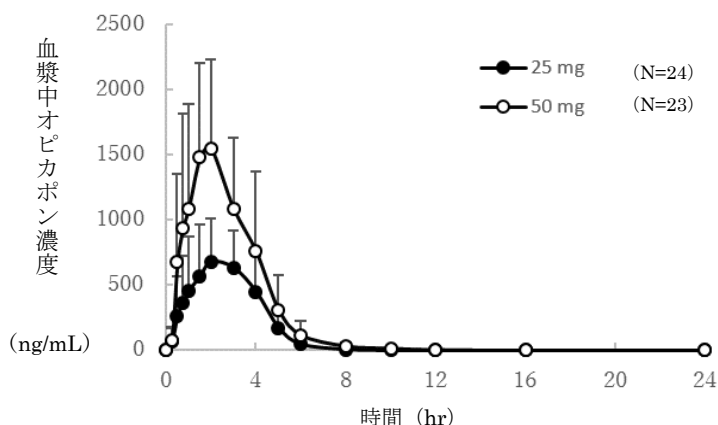
COMT阻害剤はレボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させるおそれがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤(α遮断剤、α・β遮断剤、交感神経末梢遮断剤等)を服用している場合には注意すること。

### 〔薬物動態〕

#### 1. 血漿中濃度

##### (1) 単回投与

健康成人男性にオピカポンの錠剤 25mg 又は 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。<sup>1)</sup>



投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
25 (N=24)	970 ± 212	2.00 (1.00 - 5.00)	2480 ± 586	2530 ± 581*	0.729 ± 0.173*
50 (N=23)	2070 ± 552	2.00 (0.750 - 4.00)	5170 ± 1520	5200 ± 1530	1.42 ± 0.664

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>: 中央値 (最小値-最大値)、\*N=23

(注)本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg (錠) を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

##### (2) 反復投与

健康成人 (13 例) にオピカポンのカプセル 25mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、反復投与による累積はほとんど認められず、累積係数は 1.20 であった。<sup>2)</sup>

##### (3) 食事の影響

健康成人男性 (12 例) にオピカポンの錠剤 50mg を食後 (標準食) に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は、空腹時に単回経口投与したときと比べて、それぞれ 0.53 倍及び 0.57 倍であった。<sup>3)</sup>

(注)本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg (錠) を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

##### (4) 国内外の臨床試験における薬物動態の評価 (併合解析)

日本人健康成人 (24 例) 及び非日本人健康成人 (27 例) にそれぞれオピカポンの錠剤及びカプセル 25mg を空腹時に単回経口投与したとき、日本人に錠剤を投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC

は、非日本人にカプセルを投与したときと比べて、2.23 倍及び 2.11 倍高かった。また、日本人健康成人 (23 例) 及び非日本人健康成人 (84 例) にそれぞれオピカポンの錠剤及びカプセル 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、日本人に錠剤を投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC は、非日本人にカプセルを投与したときと比べて、2.57 倍及び 2.26 倍高かった。<sup>4)</sup>

(注)本剤の承認された用量は 25mg (錠) である。また、海外では 25mg 及び 50mg (カプセル) が承認され、推奨用量は 50mg である。

## 2. 分布

オピカポンの血漿蛋白結合率は 99.9% であり、血球への移行性は低かった。<sup>5)</sup> (*in vitro*)

## 3. 代謝

オピカポンの代謝には、SULT (硫酸転移酵素) 1A1、UGT (グルクロン酸転移酵素) 1A7、UGT1A9、UGT1A1、UGT2B7、還元酵素、COMT 及び CYP3A4 が関与していると考えられた。

<sup>6)</sup> (*in vitro* 及び *in vivo*)

## 4. 排泄 (外国人のデータ)

健康成人男性 (7 例) に <sup>14</sup>C-オピカポン 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与した放射エネルギーの 70.4% が糞中に、5.3% が尿中に、20.5% が呼気中に排泄された。<sup>7)</sup>

健康成人男性 (12 例) に、オピカポンのカプセル 800 及び 1,200mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与量の 0.02~0.05% が尿中に排泄された。<sup>8)</sup>

(注)本剤の承認された用量は 25mg (錠) である。また、海外では 25mg 及び 50mg (カプセル) が承認され、推奨用量は 50mg である。

## 5. 肝機能障害者 (外国人のデータ)

中等度肝機能障害者 (8 例、Child-Pugh 分類 B) 又は肝機能正常者 (8 例) にオピカポンのカプセル 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能正常者と比べて、中等度肝機能障害者の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 1.89 倍及び 1.84 倍であった。<sup>9)</sup> なお、重度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 C) における使用経験はない。

(注)本剤の承認された用量は 25mg (錠) である。また、海外では 25mg 及び 50mg (カプセル) が承認され、推奨用量は 50mg である。

## 6. 薬物相互作用

(1) オピカポンは OATP1B3、BCRP 及び P-gp の基質である (*in vitro*)。<sup>10)</sup>

(2) ワルファリン (外国人のデータ)

健康成人 (20 例) にオピカポンのカプセルを反復経口投与後 [オピカポンの負荷用量 (475mg) を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与後、オピカポン 50mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与]、オピカポンのカプセル 50mg と CYP2C9 の基質であるワルファリン 25mg を併用投与したとき、ワルファリン単独投与時と比べて、S-ワルファリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は 1.01 倍及び 0.88 倍であり、R-ワルファリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は 0.98 倍及び 0.87 倍であった。<sup>11)</sup>

(3) ラサギリン (外国人のデータ)

健康成人 (24 例) にオピカポンのカプセル 50mg の投与 1 時間後又は同時にラサギリン 1mg を併用投与したとき、ラサギリン単独投与時と比べて、ラサギリンの C<sub>max</sub> は、1.00 倍及び 1.01 倍、AUC<sub>0-∞</sub> は 1.02 倍及び 1.02 倍であった。<sup>12)</sup>

健康成人 (25 例) にラサギリン 1mg の投与 1 時間前又は同時にオピカポンのカプセル 50mg を併用投与したとき、オピカポン単独投与時と比べて、オピカポンの C<sub>max</sub> は、1.12 倍及び 1.00 倍、AUC<sub>0-∞</sub> は 1.07 倍及び 1.05 倍であった。<sup>13)</sup>

(4) キニジン（外国人のデータ）  
健康成人（18例）にオピカポンのカプセル 50mg をキニジン 600mg と併用投与したとき、オピカポン単独投与時と比べて、オピカポンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 0.70 倍及び 0.69 倍であった。<sup>14)</sup>

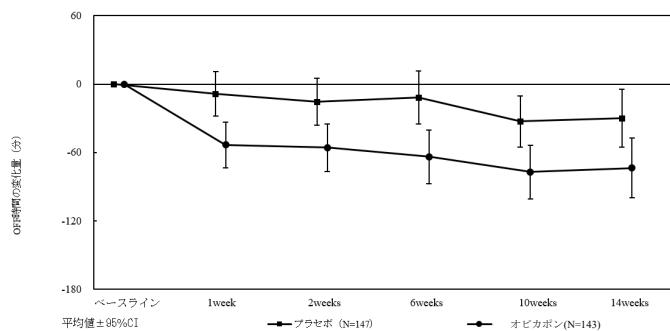
(5) レボドパ DCI  
健康成人男性（20例）にオピカポンの錠剤 25mg を 1日1回 11日間就寝前反復経口投与する前後にレボドパ/カルビドパ 100/10mg を 1日3回経口投与したとき、オピカポン投与前と比べ、オピカポン投与後でのレボドパの AUC<sub>0-t</sub> は 1.51 倍上昇した。<sup>1)</sup>

(注)本剤の承認された用量は 25mg（錠）である。また、海外では 25mg 及び 50mg（カプセル）が承認され、推奨用量は 50mg である。

## 【臨床成績】

### 1. 二重盲検比較試験

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中の wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者 437 例を対象とした二重盲検比較試験において、オピカポンの錠剤 25mg を 1日1回就寝前に 14-15 週間投与した際、プラセボと比較して、1日の症状日誌における OFF 時間を有意に短縮した。<sup>15)</sup>



（各時点におけるベースラインからの OFF 時間変化量）

（最終評価時におけるベースラインからの OFF 時間変化量 (分)）

解析対象集団：FAS	プラセボ N=147	オピカポン 25 mg N=143
LS Mean (SE) <sup>a)</sup>	-25.04 (12.77)	-69.72 (12.94)
[95%CI] <sup>a)</sup>	[-50.14, 0.06]	[-95.16, -44.28]
LS Mean Difference (SE) <sup>a)</sup>		-44.68 (18.20)
[95%CI] <sup>a)</sup>		[-80.45, -8.91]
P 値 <sup>a)・b)</sup>		p=0.0145*

a) 投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。14-15 週間投与後の値が欠測の場合、LOCF 法で最終時の値を補完した。

b)\* : p<0.05

### 2. 非盲検長期投与試験

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中の wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験を完了した被験者のうち、391 例が非盲検長期投与試験に移行した。オピカポンの錠剤 50mg を 1日1回就寝前に 52 週間投与した際の二重盲検期ベースラインからの OFF 時間変化量(平均値(標準偏差))は、52 週時点で -101.89 分(170.84)であり、オピカポン長期投与時も効果が持続した。<sup>15)</sup>

(注)本剤の承認された用量は 25mg（錠）である。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

本剤は、末梢で作用する長時間作用型 COMT 阻害剤であり、血

中でのレボドパから 3-O-メチルドパへの代謝を持続的に阻害し、レボドパの脳内移行を向上させる。

## 2. 薬理作用

### (1) COMT 阻害作用

本剤は、遺伝子組み換えヒト可溶性 COMT を阻害した。<sup>16)</sup> (*in vitro*)

### (2) COMT 阻害作用

本剤は、ラットへの経口投与により肝臓、腎臓及び赤血球の COMT を阻害したが、脳の COMT は阻害しなかった。<sup>17)</sup> 本剤は、ヒト及びサルへの投与により赤血球の COMT を持続的に阻害した。<sup>18~19)</sup>

### (3) レボドパ代謝阻害作用

本剤は、ラット及びサルへの経口投与により、レボドパ・ベンセラジド投与後の血漿中及び脳内レボドパ濃度を持続的に増加させた。<sup>17,20)</sup>

### (4) パーキンソン病モデルにおけるレボドパの作用増強

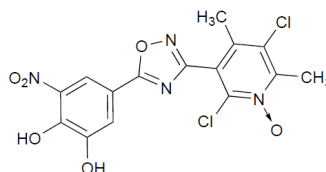
本剤は、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 誘発サルパーキンソン病モデルにおいてレボドパの運動症状改善作用を増強した。<sup>21)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オピカポン (Opicapone)

化学名：2,5-Dichloro-3-[5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,6-dimethylpyridine N-oxide

構造式：



分子式：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

分子量：413.17

性状：黄色の粉末である。ジメチルスルホキシド及び N-メチルピロリドンに溶解やすく、テトラヒドロフランに溶けにくい。

## 【包装】

30 錠 (PTP)、100 錠 (PTP、バラ)

## 【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：国内臨床 (ONO-2370-01) 試験成績 (社内資料)
- 2) 小野薬品工業：海外臨床 (BIA-91067-126) 試験成績 (社内資料)
- 3) 小野薬品工業：国内臨床 (ONO-2370-03) 試験成績 (社内資料)
- 4) 小野薬品工業：国内外の臨床試験における薬物動態の評価 (社内資料)
- 5) 小野薬品工業：In vitro 血漿蛋白結合及び血球移行性 (社内資料)
- 6) 小野薬品工業：In vitro 及び in vivo 代謝 (社内資料)
- 7) 小野薬品工業：海外マスマランス (BIA-91067-130) 試験成績 (社内資料)
- 8) 小野薬品工業：海外臨床 (BIA-91067-101) 試験成績 (社内資料)
- 9) 小野薬品工業：肝機能障害者における海外臨床 (BIA-91067-106) 試験成績 (社内資料)
- 10) 小野薬品工業：トランスポーター基質検討 (社内資料)
- 11) 小野薬品工業：海外臨床 (BIA-91067-127) 試験成績 (社内資料)
- 12) 小野薬品工業：海外臨床 (BIA-91067-112) 試験成績 (社内資料)
- 13) 小野薬品工業：海外臨床 (BIA-91067-113) 試験成績 (社内資料)
- 14) 小野薬品工業：海外臨床 (NBI-OPC-1707) 試験成績 (社内資料)
- 15) 小野薬品工業：国内臨床 (ONO-2370-02) 試験成績 (社内資料)
- 16) 小野薬品工業：オピカポンのヒト COMT 阻害作用 (社内資料)

- 17) Bonifácio MJ. et al. : Br.J.Pharmacol., **172** : 1739, 2015
- 18) Kitajima T. et al. : Neuropharmacology, **143** : 282, 2018
- 19) Rocha JF. et al. : Eur J Clin Pharmacol., **70** : 1059, 2014
- 20) Bonifácio MJ. et al. : Neuropharmacology, **77** : 334, 2014
- 21) 小野薬品工業：オピカポンのパーキンソン病モデルに対する作用  
(社内資料)

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-626-190

**【製造販売】**



®は Bial の登録商標です。

1.9 一般的名称に係る文書  
オピカポン

## **1.9 一般的名称に係る文書**

**小野薬品工業株式会社**

1.9 一般的名称に係る文書  
オピカポン

**1.9 一般的名称に係る文書**

**1.9.1 JAN**

平成 29 年 7 月 18 日付薬生薬審発 0718 第 3 号「医薬品の一般的名称について」により、  
以下のように通知された。

(1) 医薬品一般的名称

日本名：オピカポン

英名：Opicapone

(2) 化学名

日本名：2,5-ジクロロ-3-[5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール  
-3-イル]-4,6-ジメチルピリジン *N*-オキシド

英名：2,5-Dichloro-3-[5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,6-  
dimethylpyridine *N*-oxide

**1.9.2 INN**

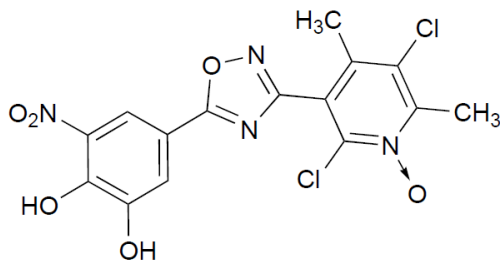
WHO の Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として、  
以下のように掲載されている。

r-INN：opicapone

(r-INN: List 65, WHO Drug Information, Vol.25, No.1, 2011)

**1.9.3 構造式**

(1) 化学構造式



(2) 化学式

$C_{15}H_{10}Cl_2N_4O_6$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
オピカポン

## **1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

**小野薬品工業株式会社**

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
オピカポン

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2,5-ジクロロ-3-[5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-4,6-ジメチルピリジン N-オキシド					
構造式						
効能・効果	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善					
用法・用量	本剤は、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25mg を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：オピカポン 製剤：オンジェンティス錠 25mg（1 錠中にオピカポン 25 mg 含有）					
毒性	急性毒性（単回投与毒性）					
	動物種	投与経路	性	概略の致死量		
	マウス	経口	雌雄	>2000 mg/kg		
	ラット	経口	雌雄	>2000 mg/kg		
		静脈内	雌	10 mg/kg		
	イヌ	経口	雌雄	>1000 mg/kg (用量漸増法の単回投与毒性試験の結果より)		
	ミニブタ	経口	雌雄	>1000 mg/kg (用量漸増法の単回投与毒性試験の結果より)		
	サル	経口	雌雄	>1000 mg/kg (用量漸増法の単回投与毒性試験の結果より)		
	亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性）					
	動物種	投与経路 期間	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	経口 4 週間	雌雄	100, 500, 1000	1000	毒性変化なし
		経口 13 週間	雌雄	100, 500, 1000	1000	毒性変化なし
	ラット	経口 14 日間	雌雄	100, 500, 1000	1000	毒性変化なし
		経口 4 週間	雌雄	100, 500, 1000	1000	毒性変化なし
経口 13 週間		雌雄	100, 500, 1000	1000	毒性変化なし	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
オピカポン

		経口 26 週間	雌雄	100, 500, 1000	500	1000 mg/kg : 雌雄：プロトロン ビン時間の延長 雄：LDH, グロ ブリンの高値, アルブミン, A/G 比, グル コースの低値, 胃の棘細胞増 生, 錯角化症及 び前胃のびらん 雌：総ビリルビ ン, 総蛋白の高 値
	イヌ	経口 7 日間	雌雄	1000	評価せず	毒性変化なし
		経口 4 週間	雌雄	60, 200, 600	600	毒性変化なし
	ミニ ブタ	経口 14 日間	雌雄	1000	評価せず	毒性変化なし
	サル	経口 7 日間	雌雄	1000	評価せず	毒性変化なし
		経口 4 週間	雌雄	100, 300, 1000	1000	毒性変化なし
		経口 13 週間	雌雄	100, 300, 1000	1000	毒性変化なし
		経口 52 週間	雌雄	100, 300, 1000	1000	毒性変化なし
副作用	国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象 428 例中, 215 例 (50.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 (2%以上) は, ジスキネジア 74 例 (17.3%), 便秘 24 例 (5.6%), 幻覚 19 例 (4.4%), 起立性低血圧 18 例 (4.2%), 体重減少 16 例 (3.7%), 悪心 15 例 (3.5%), 幻視 12 例 (2.8%), 口渇 9 例 (2.1%), 傾眠 9 例 (2.1%) であった。(承認時)					
会社	小野薬品工業株式会社		原体：輸入, 製剤：製造			

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬 ( )							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	Nomenclature	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.1.2	Structure	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.1.3	General Properties	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluated	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2	Impurities	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-1	In Silico Toxicology Consultancy Report (CRL010ls)		20 年 月		海外	—	評価
3.2.S.3.2-2	In Silico Toxicology Consultancy Report (CRL011Adrcls)		20 年 月		海外	—	評価
3.2.S.3.2-3	In Silico Toxicology Consultancy Report (CRL011Bdrcls)		20 年 月		海外	—	評価
3.2.S.3.2-4	In Silico Toxicology Consultancy Report (CRL011Cdrcls)		20 年 月		海外	—	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
3.2.S.3.2-5	In Silico Toxicology Consultancy Report (CRL011Dra)		20 年 月		海外	—	評価
3.2.S.3.2-6	In Silico Toxicology Consultancy Report (CRL013drklsra)		20 年 月		海外	—	評価
3.2.S.3.2-7	Evaluation of Genotoxicity of 不純物 L*		20 年 月		海外	—	評価
3.2.S.3.2-8	Derek for Windows Consultancy Report (CRL003drk)		20 年 月		海外	—	評価
3.2.S.3.2-9	Assessment of the Purging Capabilities of the Opicapone Manufacturing Processes on (SRTR 0206)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-10	Assessment of the Purging Capabilities of the Opicapone Manufacturing Processes on (RSTR 0418)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-11	Purging Studies of Impurity 不純物 W* in the BIA 9-1067 (SRSS20 0109)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-12	Purging Studies of Impurity 不純物 N* in the BIA 9-1067 (SRSS20 0119)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-13	Purging Studies of Impurity 不純物 H* in the BIA 9-1067 (SRSS20 0306)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-14	Purging Studies of Impurity 不純物 M* in the BIA 9-1067 (SRSS20 0126)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-15	Purging Studies of Impurity 不純物 E* in the BIA 9-1067 (SRSS20 0106)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-16	Synthesis of 不純物 X* a potential impurity in the BIA 9- 1067 (SRTR20 0602)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-17	Purging Studies of Impurity 不純物 Y* in the BIA 9-1067 (SRSS20 0302)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.3.2-18	Purging Studies of Impurity 不純物 I* in the BIA 9-1067 (SRSS20 0301)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	Specification	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.4.2-1	Appearance	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20 年 月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価



1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
3.2.S.4.3-7	Particle Size Distribution	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.4.3-8	Assay of 不純物 B* and 不純物 D*	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.4.4	Batch Analysis	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specifications	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	Reference Standards and Materials	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	Container Closure System	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.3	General Properties	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluated	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価



1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
3.2.S.7.3	Stability Data	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	20■年■月	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A., Portugal	海外	—	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	製剤開発の経緯	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.2-1	ONO-2370錠 製剤化工程のリスクアセスメント	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.2	製造処方	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.3-1	ONO-2370錠の確認試験(UV法)の分析法バリデーション 最終報告書		20■■年■月		国内	—	評価
3.2.P.5.3-2	ONO-2370錠の純度試験 類縁物質の分析法バリデーション 最終報告書		20■■年■月		国内	—	評価
3.2.P.5.3-3	ONO-2370錠の含量均一性試験及び確認試験(HPLC法)の 分析法バリデーション 最終報告書		20■■年■月		国内	—	評価
3.2.P.5.3-4	ONO-2370錠の溶出性の分析法バリデーション 最終報告書		20■■年■月		国内	—	評価
3.2.P.5.3-5	ONO-2370錠の定量法の分析法バリデーション 最終報告書		20■■年■月		国内	—	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.5.6-1	ONO-2370錠の実測定 最終報告書		20■■年■月		国内	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	小野薬品工業株式会社	20■■年■月	小野薬品工業株式会社	国内	—	評価
3.2.P.8.3-1	ONO-2370錠の長期保存試験 中間報告書2(24箇月)		20■■年■月		国内	—	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載紙	評価/ 参考
3.2.P.8.3-2	ONO-2370錠の加速試験 最終報告書		20■年■月		国内	—	評価
3.2.P.8.3-3	ONO-2370錠の光苛酷試験 最終報告書		20■年■月		国内	—	評価
3.2.A その他							
該当資料なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当資料なし							
3.3 参考文献							
該当資料なし							

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Opicapone Interaction with Human COMT - Mechanistic Considerations	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20●年●月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Opicapone Interaction Studies with Rat COMT	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20●年●月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Pharmacological Profile of Opicapone in the Rat	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20●年●月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Ex vivoサル赤血球中COMT活性に対するONO-2370反復経口投与の効果の予備検討	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-5	「Ex vivoサル赤血球中COMT活性に対するONO-2370反復経口投与の効果の予備検討(試験番号:AL-6507)」における血漿中ONO-2370濃度分析	小野薬品工業株式会社	20●年●月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.1.1-6	カニクイザル赤血球中COMT活性に対するOpicapone反復経口投与の作用	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-7	L-DOPA Pharmacokinetics in Cynomolgus Monkey Following Chronic Administration of BIA 9-1067	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20●年●月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-8	Effect of L-DOPA and Opicapone on Behavioural Defects in MPTP-Treated Cynomolgus Macaques	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20●年●月	●●●●●●●●	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	Evaluation of BIA 9-1103 Effect on Rat S-COMT Activity	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20●年●月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	Screening Program	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	Phosphodiesterase, Phosphatase, and Kinase IC50 Report	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Evaluation of BIA 9-1067 in the Irwin Test in the rat (p.o. Administration)	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	BIA9-1067: Effect on HERG Tail Currents recorded from Stably Transfected HEK 293 cells	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	Evaluation of proarrhythmic risk for BIA 9-1067 in an <i>in vitro</i> model (Purkinje fiber) in the dog	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	Evaluation of arrhythmogenic risk for BIA 9-1067 in an <i>in vitro</i> model (Purkinje fiber) in the dog	●●●●●●●●	20●年●月	●●●●●●●●	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2.1.3-5	Assessment of Cardiovascular risk of BIA 9-1067 in the conscious dog monitored by telemetry (p.o. Administration)		20■■年■■月		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-6	Evaluation of BIA 9-1067 on respiratory function following p.o. Administration in the rat (whole body plethysmography)		20■■年■■月		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-7	Evaluation of BIA 9-1067 on diuresis and urinary electrolyte excretion test in the rat (p.o. Administration)		20■■年■■月		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-8	Evaluation of BIA 9-1067 on gastrointestinal transit test in the rat (p.o. Administration)		20■■年■■月		海外	社内資料	評価
4.2.1.3-9	BIA9-1103: Effect on hERG Tail Currents recorded from Stably Transfected HEK 293 cells	■■■■	20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-10	Evaluation of arrhythmogenic risk for BIA 9-1103 in an <i>in vitro</i> model (Purkinje fiber) in the dog	■■■■	20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-11	Evaluation of BIA 9-1079 in the Irwin Test in the rat (p.o. Administration)	■■■■	20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-12	BIA9-1079: Effect on HERG Tail Currents recorded from Stably Transfected HEK 293 cells	■■■■	20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-13	Evaluation of proarrhythmic risk for BIA 9-1079 in an <i>in vitro</i> model (Purkinje fiber) in the dog	■■■■	20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-14	Evaluation of arrhythmogenic risk for BIA 9-1079 in an <i>in vitro</i> model (Purkinje fiber) in the dog	■■■■	20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-15	Assessment of Cardiovascular risk of BIA 9-1079 in the conscious dog monitored by telemetry (p.o. Administration)		20■■年■■月		海外	社内資料	参考
4.2.1.3-16	Evaluation of BIA 9-1079 on respiratory function following p.o. Administration in the rat (whole body plethysmography)		20■■年■■月		海外	社内資料	参考
4.2.1.3-17	Evaluation of BIA 9-1079 on diuresis and urinary electrolyte excretion test in the rat (p.o. Administration)		20■■年■■月		海外	社内資料	参考
4.2.1.3-18	Evaluation of BIA 9-1079 on gastrointestinal transit test in the rat (p.o. Administration)		20■■年■■月		海外	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation of a Method for the Determination of BIA 9-1067 and Its Metabolite, BIA 9-1079, in Rat Plasma by LC-MS/MS	■■■■	20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2.2.1-2	Validation of a Method for the Determination of BIA 9-1067 and Its Metabolite, BIA 9-1079, in Cynomolgus Monkey Plasma by LC-MS/MS	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	The Disposition of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral and Single Intravenous Administration of [ <sup>14</sup> C] BIA 9-1067	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	The Disposition of Total Radioactivity in the Primate Following Single Oral and Single Intravenous Administration of [ <sup>14</sup> C] BIA 9-1067	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	BIA 9-1067: 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Wistar Rat	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	BIA 9-1067: 52-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 8-Week Recovery Period	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	The Quantitative Tissue Distribution of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C] BIA 9-1067	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	Investigation of Plasma Protein and Blood Cell Binding of [ <sup>14</sup> C] BIA 9-1067 in Rat, Primate and Human and the Effect of Warfarin, Diazepam, Digoxin or Tolbutamide on Human Plasma Protein Binding of [ <sup>14</sup> C] BIA 9-1067 Using Ultrafiltration	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	Plasma Protein Binding of BIA 9-1103 Using Equilibrium Gel Filtration: Interspecies Comparison	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20■■年■月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	Placental Transfer in Pregnant Rats After Single Oral Administration of <sup>14</sup> C-Opicapone	■■■■■	20■■年■月	■■■■■	国内	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	BIA 9-1067 Metabolic Profiling	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20■■年■月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	Opicapone (BIA 9-1067) <i>In Vitro</i> Sulfation by S9 Fraction from Different Species	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20■■年■月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	Opicapone Methylation <i>In Vitro</i>	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20■■年■月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	評価



1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2.3.2-4	BIA 9-1067: 13-Week Oral (Gavage) Toxicokinetic Study in the Wistar Rat	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	BIA 9-1067: 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Wistar Rat	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	BIA 9-1067: 4-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	BIA 9-1067: 4-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 2-Week Recovery Period	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	BIA 9-1067: 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4 Week Recovery Period	■■■■■■■■■■	20■■年■月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	BIA 9-1067: 52-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 8-Week Recovery Period	■■■■■■■■■■	20■■年■月		海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							
4.2.3.3.1-1	BIA 9-1067: Testing for mutagenic activity with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	BIA 9-1067: Chromosomal aberrations assay with human peripheral lymphocyte cultures <i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
4.2.3.3.2-1	BIA 9-1067: Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of CD-1 Mice: 0h+24h Oral Dosing and 48h Sampling with Toxicokinetic Blood Sampling	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	BIA 9-1067: Mouse Plasma Analysis to Support Micronucleus Test: 0h and 24h Oral Dosing and Toxicokinetic Blood Sampling	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	BIA 9-1067: 28-Day Oral Toxicity (Gavage) Study in the CD-1 Mouse	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1-2	BIA 9-1067: 90-Day Oral Toxicity (Gavage) Study in the CD-1 Mouse	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1-3	BIA 9-1067: 104-Week Oncogenicity (Gavage) study in the CD1-Mouse	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-4	BIA 9-1067: 104-Week Oncogenicity (Gavage) Study in the Wistar Rat	■■■■■■■■■■	20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	General Reproductive Performance Dose Range Finding Study in the Rat	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.1-2	Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Dose Range Finding Study in the Rat	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in the Rat	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	Oral (Gavage) Maximum Tolerated Dose (MTD) Study in the Rabbit	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Dose Range Finding Study in the Rabbit	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in the Rabbit	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	Oral (Gavage) Pre- and Post-natal Developmental Toxicity Study in the Rat	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2-1	BIA 9-1067: 28-Day Oral Toxicity (Gavage) Study in the Wistar Rat	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							

1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2.3.7.5-1	BIA 9-1079 Acute Oral Toxicity in Mice		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-2	BIA 9-1079 Acute Oral Toxicity Test in Rats		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-3	BIA 9-1079: Single Dose Intravenous Toxicity Test in Rats		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-4	BIA 9-1103: Bacterial Reverse Mutation Test in <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (OECD 471)		20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5-5	BIA 9-1079: Testing for Mutagenic Activity with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-6	BIA 9-1103: <i>in vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Lymphocytes Cultures		20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5-7	BIA 9-1079 Chromosomal Aberrations Assay with Human Peripheral Lymphocyte Cultures <i>in vitro</i>		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-8	BIA 9-1079: Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of CD-1 Mice: 0h+24h Oral Dosing and 48h Sampling with Toxicokinetic Blood Sampling		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	Thirty One Test Items: Testing for Mutagenic Activity with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (Screening Assay)		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-2	不純物 R*, 不純物 P*, 不純物 Q*, 不純物 O*, BIA 9-1101 and BIA 9-1100: Testing for mutagenic activity with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (Screening Assay)		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-3	不純物 A* : Bacterial reverse mutation test in <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (OECD 471)		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-4	不純物 B* : Bacterial Reverse Mutation Test in <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (OECD 471)		20 年 月		海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2.3.7.6-5	不純物 C*: Bacterial Reverse Mutation Test in <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (OECD 471)		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-6	不純物 D*: Bacterial reverse mutation test in <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (OECD 471)		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-7	不純物 E*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-8	不純物 F*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-9	不純物 G*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-10	不純物 H*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-11	不純物 I*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-12	不純物 J*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-13	不純物 K*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-14	不純物 L*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-15	不純物 L*: Bacterial Reverse Mutation Test in <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (OECD 471)		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-16	不純物 M*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
オピカボン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.2.3.7.6-17	不純物 N*: Mutagenic Activity Study with <i>Salmonella typhimurium</i> TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A (ICH S2(R1))		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-18	不純物 A*: <i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Lymphocytes Cultures		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-19	不純物 B*: <i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Lymphocytes Cultures		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-20	不純物 C*: <i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Lymphocytes Cultures		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-21	不純物 D*: <i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Lymphocytes Cultures		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-22	不純物 B*: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow: 0h and 24h Oral Dosing and 48h Sampling		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-23	不純物 D*: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow: 0h and 24h Oral Dosing and 48h Sampling		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-24	不純物 B* and 不純物 D*: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow: 0h and 24h Oral Dosing and 48h Sampling with Toxicokinetic Blood		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Cytotoxicity assay <i>in vitro</i> with Balb/c 3T3 cells: neutral red (NR) test with BIA 9-1067 during simultaneous irradiation with artificial sunlight		20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	BIA 9-1067: Determination of Photoallergenicity in Albino Guinea Pigs (Including Information about Allergenicity, Photoirritation and Irritation)		20 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	Investigation of Potential Cytotoxicity of Nitrocatechols in Human Hepatocytes and Heparg Cells	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	20 年 月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> , S.A.	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	<i>In Vitro</i> Investigation to Assess the Effects of 3 Test Items on Cell Viability		20 年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	Opicapone (BIA 9-1067): 13-Week Oral (Gavage) Combination Toxicity Study in the Wistar Rat with Levodopa and Carbidopa		20 年 月		海外	社内資料	評価
4.3 参考文献							

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.3-1	ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病	編集:武田 篤	—	—	—	医薬ジャーナル社	—
4.3-2	パーキンソン病診療ガイドライン2018	監修:日本神経学会 編集:「パーキンソン病診療 ガイドライン」作成委員会	—	—	—	医学書院	—
4.3-3	新しい診断と治療のABC 39/神経4 パーキンソン病	西川 典子, 野元 正弘	—	—	—	最新医学社	—
4.3-4	Clinical pharmacokinetics of anti-Parkinsonian drugs.	Cedarbaum JM.	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 1987;13:141-78.	—
4.3-5	Tasmar <sup>®</sup> : European Public Assessment Report: Scientific Discussion	—	—	—	—	—	—
4.3-6	Tolcapone: a review of its use in the management of Parkinson's disease.	Keating GM, Lyseng-Williamson KA.	—	—	—	CNS Drugs. 2005;19:165-184	—
4.3-7	Distribution and functions of catechol- <i>O</i> -methyltransferase proteins: do recent findings change the picture?	Myöhänen TT and Männistö PT.	—	—	—	Int Rev Neurobiol. 2010;95:29-47.	—
4.3-8	ドパストン <sup>®</sup> カプセル250mg ドパストン <sup>®</sup> 散98.5% 医薬品インタビューフォーム. 大原薬品工業株式会社. 2016年4月改訂(第9版)	—	—	—	—	—	—
4.3-9	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン, 厚生労働省, 2018年7月	—	—	—	—	—	—
4.3-10	Introductory remarks: catechol- <i>O</i> -methyltransferase inhibition—an innovative approach to enhance l-dopa therapy in parkinson's disease with dual enzyme inhibition	Nissinen E.	—	—	—	Int Rev Neurobiol. 2010;95:1-5.	—
4.3-11	Drug-target residence time and its implications for lead optimization.	Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD.	—	—	—	Nat Rev Drug Discov. 2006;5:730-9.	—
4.3-12	Translating slow-binding inhibition kinetics into cellular and <i>in vivo</i> effects.	Walkup GK, You Z, Ross PL, Allen EK, Daryae F, Hale MR, et.al.	—	—	—	Nat Chem Biol. 2015;11:416-23.	—
4.3-13	Influence of solvents on Ames II results of different carboxylic acid halides.	Amberg A, Braun K, Kauffmann H, Spirkl H, Stammberger I and Czich A	—	—	—	Toxicol Sci. 2008; 90(1-S): 107.	—

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
4.3-14	Do carboxylic/sulfonic acid halides really present a mutagenic and carcinogenic risk as impurities in final drug products?	Amberg A, Harvery J, Czich A, Spirkel H-P, Robinson S, White A and Elder DP.	—	—	—	Org Process Res Dev. 2015; 19(11): 1495-1506.	—
4.3-15	メネシット®配合錠 100, メネシット®配合錠 250 医薬品インタビューフォーム. MSD株式会社. 2016年4月改訂(第10版)	—	—	—	—	—	—
4.3-16	Preclinical toxicological studies of carbidopa and combinations of carbidopa and levodopa.	Zwickey RE, Peck HM, Bagdon WJ, Bokelman DL, Brown WR, Hite M, et al.	—	—	—	Toxicol Appl Pharmacol. 1974;29:181-95.	—
4.3-17	Inhibitory effect of central dopamine on basal pancreatic secretion in conscious rats.	Masuda M, Kanai S, Miyasaka K.	—	—	—	Am J Physiol. 1998;274:G29-34.	—
4.3-18	The action of dopamine upon glycerol and fatty acid release by rat brown adipose tissue.	Maxwell GM, Crompton S, Smyth C.	—	—	—	Arch Int Pharmacodyn Ther. 1987;287:169-76.	—
4.3-19	Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia.	Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, et.al.	—	—	—	Nature.2008;453:1117-21.	—

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
5.3.1.1-1	ONO-2370臨床薬物動態試験 日本人健康成人男性に最終製剤を単回経口投与したときの薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する非盲検無作為化2群2期クロスオーバー試験 (ONO-2370-03)	小野薬品工業株式会社	2017年5月22日～ 2017年6月27日	国内	国内	社内資料	評価
5.3.1.1-2	Single dose crossover comparative bioavailability study of BIA 9-1067 25 mg capsules in healthy male volunteers following administration of a 50 mg dose (BIA-91067-104)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.1.1-3	Effect of food on opicapone bioavailability and pharmacodynamics in healthy subjects (BIA-91067-128)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書							
5.3.1.2-1	ONO-2370第 I 相試験 生物学的同等性試験及びレボドパ併用試験 (ONO-2370-01)	小野薬品工業株式会社	2014年8月25日～ 2015年6月5日	国内	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-2	Single-dose pharmacokinetics and relative bioavailability of two different formulations of opicapone in healthy volunteers (BIA-91067-120)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-3	Relative Bioavailability and Bioequivalence of Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers (BIA-91067-119)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-4	A comparative, randomized, open-label, fasted, single-dose, 2-way crossover bioavailability and bioequivalence study of two different sources of opicapone in healthy subjects (BIA-91067-129)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.1.2-5	An open-label, randomised, two period, crossover-study to assess bioavailability, bioequivalence and S-COMT activity between two active pharmaceutical ingredient sources of opicapone at two different dosage strengths (50 mg and 25 mg) after single and multiple dose administrations under fasting conditions in healthy volunteers (BIA-91067-131)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3-1	ONO-2370 錠 (PV 製剤) の溶出試験 (P██DA055)	小野薬品工業株式会社	20██年██月██日～ 20██年██月██日	国内	国内	社内資料	評価
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマススペクトロメトリーによるヒト血漿中ONO-2370濃度分析法のバリデーション	██████████	20██年██月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF BIA 9-1067 AND ITS METABOLITE, BIA 9-1079, IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS	██████████	20██年██月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF BIA 9-1067 IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS	██████████	20██年██月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	Partial validation of a method for the determination of BIA 9-1067 and its metabolite, BIA 9-1079, in human plasma by LC-MS/MS	██████████	20██年██月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	Validation of an analytical method for the quantification of BIA 9-1067 and its metabolites BIA 9-1079, BIA 9-1103 (free acid) and BIA 9-1106 in human plasma	██████████	20██年██月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF THE METABOLITES, BIA 9-1100, BIA 9-1101, BIA 9-1103 FREE ACID AND BIA 9-1106, OF BIA 9-1067 IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS	██████████	20██年██月	海外	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.1.4-7	Partial validation of a method for the determination of BIA 9-1103 free acid and BIA 9-1106 in human plasma by LC-MS/MS	■■■■■■■■■■	20■■年■月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-8	Validation of an analytical method for the quantification of BIA 9-1100, BIA 9-1101 and BIA 9-1104 in human plasma	■■■■■■■■■■	20■■年■月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-9	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF BIA 9-1067 AND ITS METABOLITE, BIA 9-1079, IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS	■■■■■■■■■■	20■■年■月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-10	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF THE METABOLITES, BIA 9-1103 FREE ACID AND BIA 9-1106, OF BIA 9-1067 IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS	■■■■■■■■■■	20■■年■月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-11	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF THE METABOLITES, BIA 9-1100 AND BIA 9-1101, OF BIA 9-1067 IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS	■■■■■■■■■■	20■■年■月	海外	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	Plasma Protein Binding of BIA 9-1079 Using Equilibrium Gel Filtration	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	20■■年■月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	海外	社内資料	評価
5.3.2.1-2	Plasma Protein Binding Displacement Study of BIA 9-1103 and [ <sup>14</sup> C] BIA 9-1067 in Human and the Effect of Warfarin, Diazepam, Digoxin or Tolbutamide on Human Plasma Protein Binding of BIA 9-1103 Using Ultrafiltration	■■■■	20■■年■月	■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	Characterisation of Opicapone Sulfation <i>In Vitro</i>	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	20■■年■月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-2	3-O-Sulfate-Opicapone (BIA 9-1103) Stability in Human Cytosolic and S9 Fractions	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	20■■年■月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	海外	社内資料	評価



1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.2.3-4	Opicapone (BIA 9-1067) Transport Using MDCK-II Cells Overexpressing MDR1	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-5	<i>In Vitro</i> Interaction Studies of Opicapone with Human BCRP Efflux (ABC) Transporter, and with Human OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	██████████	20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-6	<i>In Vitro</i> Interaction Studies of BIA 9-1103 with Human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with Human OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	██████████	20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-7	Opicapone and BIA 9-1103 Interaction with Irinotecan Transport by Caco-2 Cells	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-8	P-Glycoprotein Transport Inhibition by Opicapone Using MDCK-II Cells Overexpressing MDR1	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-9	<i>In Vitro</i> Interaction Studies of Opicapone and BIA-9-1103 with Human BSEP Efflux (ABC) Transporter, and with Human MATE1 and MATE2-K Uptake Transporters	██████████	20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	A single oral ascending dose study to investigate the safety, pharmacokinetics and catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition profiles of BIA 9-1067 in healthy male subjects (BIA-91067-101)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-2	A double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising dose regimens of BIA 9-1067 in healthy male volunteers (BIA-91067-102)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-3	An open-label study in healthy male subjects to assess the absorption, distribution, metabolism and excretion of [ <sup>14</sup> C]-labelled BIA 9-1067 and metabolites following a single-dose oral administration (BIA-91067-122)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.3.1-4	An Open-Label, Single-Dose, Single-Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [ <sup>14</sup> C]-BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects (BIA-91067-130)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-5	日本人健康成人におけるONO-2370の薬物動態の用量比例性並びに日本人及び非日本人健康成人における血漿中ONO-2370の薬物動態の民族差の評価(Y██CP004)	小野薬品工業株式会社	20██年██月██日	国内	国内	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	Opicapone Clinical Pharmacokinetics & Pharmacodynamics (BIA-91067-PKPD001)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	日本人健康成人におけるONO-2370の薬物動態の用量比例性並びに日本人及び非日本人健康成人における血漿中ONO-2370の薬物動態の民族差の評価(Y██CP004) ※5.3.3.1-5と同資料	小野薬品工業株式会社	20██年██月██日	国内	国内	社内資料	参考
5.3.3.3-2	Single-dose and steady-state pharmacokinetics of BIA 9-1067 and its metabolites in healthy male elderly subjects compared with those in healthy male young subjects (BIA-91067-105)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-3	Open-label, single-dose, multi-center study, investigating the pharmacokinetics of BIA 9-1067 in subjects with hepatic impairment (BIA-91067-106)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-4	Randomized, double-blinded, placebo-controlled, multiple ascending dose study to compare the pharmacokinetics of BIA 9-1067 in healthy Japanese and Caucasian subjects (BIA-91067-126)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-5	Opicapone Clinical Pharmacokinetics & Pharmacodynamics (BIA-91067-PKPD001) ※5.3.3.2-1と同資料	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.3.4-1	Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomized, fourway crossover, placebo controlled study in healthy male subjects (BIA-91067-107)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-2	Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa: a double-blind, randomized, fourway crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects (BIA-91067-108)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-3	Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between three different single doses of BIA 9-1067 and a single dose of controlled-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomised, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects (BIA-91067-109)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-4	Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single dose of controlled-release 100/25 mg levodopa/carbidopa: a double-blind, randomized, fourway crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects (BIA-91067-110)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-5	Effect of BIA 9-1067 on rasagiline pharmacokinetics in healthy subjects (BIA-91067-112)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-6	Effect of rasagiline on BIA 9-1067 pharmacokinetics in healthy subjects (BIA-91067-113)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.3.4-7	A double-blind, randomised, placebo- and activecontrolled multiple-dose study of BIA 9-1067 to investigate its effect on levodopa pharmacokinetics following a levodopa/carbidopa 100/25 mg single-dose in healthy subjects (BIA-91067-114)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-8	Effect of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics of repaglinide in healthy volunteers (BIA-91067-115)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-9	Effects of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers (BIA-91067-116)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-10	Pharmacokinetic interaction between BIA 9-1067 and standard-release levodopa/carbidopa in healthy subjects (BIA-91067-117)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-11	Effect of BIA 9-1067 at steady-state on the pharmacokinetics of a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa and 100/25mg levodopa/benserazide in healthy subjects (BIA-91067-118)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-12	Effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa pharmacokinetics of a single-dose of immediate-release 100/25mg levodopa/carbidopa and 100/25 mg levodopa/benserazide in healthy subjects (BIA-91067-123)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-13	The effect of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa pharmacokinetics when administered with immediaterelease 100/25 mg levodopa/carbidopa in healthy subjects (BIA-91067-124)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-14	Effect of Paracetamol on opicapone pharmacokinetics in healthy volunteers (BIA-91067-125)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-15	Effect of opicapone at steady state on warfarin pharmacokinetics in healthy volunteers (BIA-91067-127)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	2014年3月10日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-16	Opicapone Clinical Pharmacokinetics & Pharmacodynamics (BIA-91067-PKPD001) ※5.3.3.2-1と同資料	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.3.4-17	国内外の臨床試験における薬物動態の評価 (Y■CP007)	小野薬品工業株式会社	20■年■月■日	国内	国内	社内資料	評価
5.3.3.4-18	ONO-2370 と鉄とのキレート形成に関する検討 (P■PR032)	小野薬品工業株式会社	20■年■月■日～ 20■年■月■日	国内	国内	社内資料	評価
5.3.3.4-19	A phase 1, open-label, one-sequence crossover study to assess the effect of opicapone on the pharmacokinetics of repaglinide in healthy subjects (■-1708)	■	20■年■月■日～ 20■年■月■日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-20	A phase 1, randomized, open-label, two-period crossover study to assess the effect of quinidine on the pharmacokinetics of opicapone in healthy subjects (■-1707)	■	20■年■月■日～ 20■年■月■日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	ONO-2370の母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析(Y■CP005)	小野薬品工業株式会社	20■年■月■日	国内	国内	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled and openlabel active-controlled, 4-period crossover trial to evaluate the effect of BIA 9-1067 on cardiac repolarization in healthy adult men and women (BIA-91067-111)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20■年■月■日～ 20■年■月■日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	A double-blind, randomised, placebocontrolled, crossover study to investigate the tolerability and effect of three single-dose regimens of BIA 9- 1067 on the levodopa pharmacokinetics, motor response, and erythrocyte soluble catechol-o-methyltransferase activity in parkinson's disease patients concomitantly treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor (BIA-91067-201)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> S.A.	20■年■月■日～ 20■年■月■日	海外	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.4.2-2	A double-blind, randomised, placebocontrolled, crossover study to investigate the tolerability and effect of three single-dose regimens of BIA 9- 1067 on the levodopa pharmacokinetics, motor response, and erythrocyte soluble catechol-o-methyltransferase activity in parkinson's disease patients concomitantly treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor (BIA-91067-202)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用下で症状の日内変動 (wearing-off現象) が認められるパーキンソン病患者に対する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験, 及び非盲検非対照長期継続投与試験 (ONO-2370-02)	小野薬品工業株式会社	2016年1月22日～ 2018年8月24日	国内	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study Part II CSR 1.0 / 20AUG20██ (BIA-91067-301 DB Part I)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-3	Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study Part II CSR 1.0 / 20AUG20██ (BIA-91067-301 OL Part II)	Bial-Portela and C <sup>a</sup> . S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.3.5.1-4	Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical study Part II CSR Final / 31JUL20██ (BIA-91067-302 DB Part I)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-5	Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical study Part II CSR Final / 31JUL20██ (BIA-91067-302 OL Part II)	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-6	国内試験事後解析結果	小野薬品工業株式会社	20██年██月	国内	国内	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Opicapone Clinical Pharmacokinetics & Pharmacodynamics (BIA-91067-PKPD001) ※5.3.3.2-1と同資料	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	20██年██月██日	海外	海外	社内資料	参考
5.3.5.3-2	Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies	Bial-Portela and C <sup>ª</sup> S.A.	—	海外	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report #4						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	患者データ一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-2	副作用一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7-5	臨床検査値変動図	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献							

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.4-1	パーキンソン病診療ガイドライン2018	監修: 日本神経学会 編集: 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会	—	—	—	医学書院	—
5.4-2	Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor.	Almeida L, Rocha JF, Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, et al.	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2013 ;52:139-51.	—
5.4-3	Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease.	Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al.	—	—	—	Eur J Neurol. 2015;22:815-25.	—
5.4-4	厚生労働省大臣官房統計情報部編 平成26年患者調査	—	—	—	—	—	—
5.4-5	Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone.	Keränen T, Gordin A, Karlsson M, Korpela K, Pentikäinen PJ, Rita H, et al.	—	—	—	Eur J Clin Pharmacol. 1994;46:151-7.	—
5.4-6	Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome.	Fahn S.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;991:1-14.	—
5.4-7	Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.	Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181-4.	—
5.4-8	厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班 1995 年度研究報告書	柳澤 信夫.	—	—	—	—	—
5.4-9	MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.	Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2015;30:1591-99.	—
5.4-10	Quantitative assessment of oral and pharyngeal function in Parkinson's disease.	Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, Hindfelt B.	—	—	—	Dysphagia. 1996;11:144-150.	—

1.12 添付資料一覧  
オピカポン

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (資料作成年月)	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価/ 参考
5.4-11	パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査	波田野 琢, 服部 信孝.	—	—	—	Pharma Med. 2011;29:157- 62.	—
5.4-12	パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査	波田野 琢, 服部 信孝.	—	—	—	Pharma Med. 2013;31:101-7.	—
5.4-13	Drug adherence in Parkinson's disease.	Leopold NA, Polansky M, Hurka MR.	—	—	—	Mov Disord. 2004;19:513-7.	—
5.4-14	Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease.	Grosset KA, Bone I, Grosset DG.	—	—	—	Mov Disord. 2005;20:1502- 7.	—
5.4-15	Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease.	Bainbridge JL, Ruscin JM.	—	—	—	Drugs Aging. 2009;26:145- 55.	—
5.4-16	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン, 厚生労働省, 2018年7月	—	—	—	—	—	—
5.4-17	Ligand design for selective complexation of metal ions in aqueous solution.	Hancock RD, Martell AE.	—	—	—	Chem Rev. 1989;89:1875- 1914.	—
5.4-18	エンタカポン(コムタン錠100 mg). 2018年8月改訂(第7版)	ノバルティスファーマ株式会 社	—	—	—	—	—
5.4-19	Clinical trial of risedronate in Japanese volunteers: a study on the effects of timing of dosing on absorption.	Ogura Y, Gonsoho A, Cyong JC, Orimo H.	—	—	—	J Bone Miner Metab. 2004;22:120- 126.	—
5.4-20	Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study.	Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2009;24:826- 32.	—