2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 パーキンソン病の病態生理学的／臨床的側面 8
2.5.1.3 wearing-off 現象が認められるパーキンソン病に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景 9
2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.2.1 製剤開発過程の概観 23
2.5.2.2 処方変更製剤間の生物学的同等性（カプセル剤） 24
2.5.2.3 剤形変更製剤間の生物学的同等性 24
2.5.2.4 処方変更製剤間の生物学的同等性（錠剤） 25
2.5.2.5 含量が異なる製剤間の生物学的同等性 25
2.5.2.6 国内市販予定製剤（割線なし）と国内第II相試験（国内 02 試験）で用いた製剤との生物学的同等性 26
2.5.2.7 国内市販予定製剤（割線なし）と食事の影響試験（国内 03 試験）で用いた製剤との生物学的同等性 26
2.5.2.8 食事の影響の評価 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1 オピカポンの臨床薬理試験：概論 28
2.5.3.2 オピカポンの薬物動態 28
2.5.3.3 健康被験者における薬物動態及び薬力学の検討 30
2.5.3.4 患者における薬物動態及び薬力学の検討 32
2.5.3.5 内因性要因の検討 33
2.5.3.6 外因性要因の検討 35
2.5.3.7 母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析 39
2.5.3.8 安全性評価項目の検討 40
2.5.4 有効性の概括評価 40
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 40
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 44
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 46
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 55
2.5.4.5 長期投与における有効性及び耐薬性 56

2.5.4.6 有効性のまとめ 57
2.5.5 安全性の概括評価 57
2.5.5.1 安全性評価の計画 57
2.5.5.2 有害事象 63
2.5.5.3 臨床検査値 79
2.5.5.4 その他の安全性 80
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 81
2.5.5.6 長期投与時の安全性 83
2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用，過量投与，依存性，反跳現象，薬物乱用 84
2.5.5.8 市販後データ 85
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 85
2.5.6.1 治療の背景 86
2.5.6.2 ベネフィット 87
2.5.6.3 リスク 90
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 93
2.5.7 参考文献 94

表

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ 11
表 2.5.1-1 臨床データパッケージ（追加[注]） 19
表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 42
表 2.5.4.3-1 最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期） 48
表 2.5.4.3-2 最終評価時点における ON 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期） 50
表 2.5.4.3-3 最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期） 53
表 2.5.5.1-1 安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の概要 59
表 2.5.5.1-2 有害事象の評価方法（国内第II相試験，海外第III相試験） 63
表 2.5.5.2-1 有害事象及び副作用の発現状況［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 65
表 2.5.5.2-2 有害事象及び副作用の発現状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 66

表 2.5.5.2-3　有害事象の発現状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....68
表 2.5.5.2-4　有害事象の発現状況（海外第III相試験併合成績）.....69
表 2.5.5.2-5　有害事象の発現状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....69
表 2.5.5.2-6　副作用の発現頻度分類（海外第III相試験併合成績）.....71

図

図 2.5.1-1　国内申請データパッケージの概略.....23

用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to infinity	投与前から投与後無限大時間までの AUC
AUClast	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to the time of last quantifiable concentration	投与前から最終定量時点までの AUC
AUCR	Area under the plasma concentration-time curve (AUC) ratio	AUC の比
AUCxh	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUC
AUEC	Area under the effect-time curve	効果－時間曲線下面積
AUEClast	Area under the effect-time curve from pre-dose to the last sampling time	投与前から最終測定時点までの AUEC
AUECxh	Area under the effect-time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUEC
BCRP	Breast cancer resistance protein	－
BEGL	Bioequivalence Guideline	生物学的同等性試験ガイドライン
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	－
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COMT	Catechol-*O*-methyltransferase	カテコール-O-メチル基転移酵素
CPK，CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCI	Dopa decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	Maximum inhibition of S-COMT activity	最大阻害された S-COMT 活性
Emax%	Maximum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emax] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最大阻害率
Emin%	Minimum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emin] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最小阻害率
ENT	Entacapone	エンタカポン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IC_{50}	Median (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
INR	(prothrombin time-) International normalised ratio	プロトロンビン時間国際標準比
Kd	Dissociation constant	平衡解離定数
Ki	Inhibition constant	阻害定数

MAO	Monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MAO-B	Monoamine oxdase type B	モノアミン酸化酵素 B
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制用語集
MedDRA/J ver X	Medical dictionary for regulatory activities/J version X	ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン X
mMIDI	Modified Minnesota impulsive disorders interview	改訂 Minnesota impulsive disorders interview
NMSS	Non-motor Symptoms Scale	非運動症状スケール
OAT	Organic anion transporter	－
OATP	Organic anion transporting polypeptide	－
OL	Open-label	OL
OPC	Opicapone	OPC
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDSS	Parkinson’s Disease Sleep Scale	パーキンソン病睡眠スケール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSUR	Periodic safety update report	PSUR
PT	Preferred term	PT
QTcI	Individually corrected QT interval	被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔
SAF	Safety set, Safety analysis set, Safety population	SAF
S-COMT	Soluble catechol-*O*-methyltransferase	赤血球中 COMT
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象
TEmax	Time to occurrence of Emax	Emax 到達時間
Tmax	Time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
T1/2	Elimination half-life	消失半減期
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	ウリジン 5′-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UKPDS	United Kingdom Pakinson's Disease Society	英国パーキンソン病協会
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale	統一パーキンソン病評価尺度
V	Visit	来院
3-OMD	3-*O*-methyldopa	3-*O*-メチルドパ

臨床試験で使用した製剤一覧

製剤の種類	CTD での表記
海外第Ⅰ／Ⅱ相試験製剤	Cap-A 製剤，未粉砕原薬使用カプセル剤
海外第Ⅲ相試験製剤	Cap-B 製剤，粉砕原薬使用カプセル剤
海外市販製剤	Cap-C 製剤，海外市販カプセル剤
海外市販予定製剤	Cap-C 製剤，海外市販予定カプセル剤
国内第Ⅰ／Ⅱ相試験製剤	Tab-A 製剤，粉砕原薬使用錠剤
国内市販予定製剤*	Tab-B 製剤，国内最終処方錠剤

*オピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠を国内市販予定錠剤とする．

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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）阻害剤であり，L-β-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（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[1)]．

2.5.1.2 パーキンソン病の病態生理学的／臨床的側面

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，睡眠障害に伴う様々な症状，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[2)]．パーキンソン病の経過は，薬物治療が開始されると，治療開始数年は，薬物への反応が良好なハネムーン期が存在する．パーキンソン病の病態が進行するとレボドパを中心としたドパミン補充療法の効果が徐々に減弱し，wearing-off 現象やジスキネジア等の運動合併症が認められるようになる[3)]．

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[2)]．2014 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．

パーキンソン病の診断基準について，世界的には 1992 年に発表された英国パーキンソン病協会（UKPDS） Brain Bank の診断基準[5)]が広く使用されている．この診断基準では，他疾患の可能性を除外したうえで，パーキンソニズムとして運動緩慢がみられることが診断上必須であり，加えて筋強剛，4～6 Hz の静止時振戦，姿勢保持障害のうち少なくとも 1 つがみられること，そして症状に左右差が認められることやレボドパに良い反応性がみられるなどいくつかの補助的な支持要素がみられることがパーキンソン病の基本的な診断条件とされている．なお，国内では 1996 年に発表された厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班の診断基準[6)]があり，UKPDS Brain Bank の診断基準と同様に，神経所見として安静時振戦，筋固縮，動作緩慢及び姿勢反射障害のうち少なくとも 1 つがみられることが挙げられており，レボドパ等の抗パーキンソン病薬への反応性が支持条件となっている．また近年，パーキン

ソン病の病態の解明，画像診断法の進歩などにより新しい診断基準作成への要請が高まり，2015 年に International Parkinson and Movement Disorder Society（MDS）によりパーキンソン病の新たな診断基準 [7]（MDS 診断基準）が発表された．この診断基準では，診断の特異度が 90％以上になることを目標とした厳格な診断基準（臨床的に確実なパーキンソン病：Clinically Established Parkinson's disease）と，感度・特異度の両方が 80％以上となることを目標とした実用的な診断基準（臨床的にほぼ確実なパーキンソン病：Clinically Probable Parkinson's disease）の 2 つのレベルから成っている．この診断基準では，まずパーキンソニズムがあるかどうかの診断を行うが，従来の基準とは異なり，早期のパーキンソン病には認められない姿勢保持障害は除外された．その上で，4 つの支持的基準（Supportive criteria），9 つの絶対的除外基準（Absolute exclusion criteria），10 の相対的除外基準（Red flags）の組合わせにより診断される．

パーキンソン病の治療について，日本神経学会のパーキンソン病診療ガイドライン 2018[2] では，本疾患の最も有効な治療法は，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）の補充療法とされている．レボドパは通常その脳移行率及び効果持続時間の改善を目的として，レボドパの代謝の主経路であるドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）との配合剤として臨床使用される．また，パーキンソン病の病態の進行に伴ってレボドパの効果持続時間が短縮し wearing-off 現象が認められた場合には，レボドパの増量，ドパミンアゴニストの開始，増量又は変更，ドパミン附随薬（COMT 阻害剤，MAO-B 阻害剤，イストラデフィリン，ゾニサミド）の追加が示されている．これらの薬剤による処置によっても wearing-off を十分にコントロールできない場合には，レボドパの頻回投与及びドパミンアゴニストの増量，変更を試みる．さらに，病態が進行すると，デバイス補助療法として脳深部刺激療法やレボドパ持続経腸療法が検討される [2]．

2.5.1.3 wearing-off 現象が認められるパーキンソン病に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景

COMT 阻害剤は，レボドパ代謝の副経路である COMT の活性を抑制し，上記 DCI 同様にレボドパの生物学的利用能を増大することで，wearing-off による OFF 時間を短縮する薬剤である．パーキンソン病診療ガイドライン 2018[2] では，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．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 [8]．

パーキンソン病は比較的高齢で好発する神経変性疾患であり，疾患の進行に伴って高頻度に嚥下障害が認められる[9]．また，高齢者では，嚥下機能が低下してくるにもかかわらず，様々な内服薬を服用しており，服薬の負担が問題と考えられる．実際，本邦の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では，服薬回数の少ない薬剤を望まれていることが明らかとなった[10) 11)]．さらに，服薬アドヒアランスは，パーキンソン病患者の症状の安定には欠かせないにもかかわらず，実際には良好なアドヒアランスが得られていない[10) 12) 13)]．服薬アドヒアランスは治療効果やQOLに影響を及ぼし，良好なアドヒアランスを維持することができれば，治療効果の向上につながるとされている[14)]．

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．

以上より，パーキンソン病患者は服薬回数が少ない薬剤を望んでおり，オピカポンは既存薬に比べて服薬回数／服薬錠数を減少させられる観点で患者のニーズに応えることができる．また，1日1回1錠投与になることで，服薬アドヒアランスの向上・維持に貢献することが期待でき，服薬回数／服薬錠数の軽減及びそれに伴う服薬アドヒアランスの向上の観点から高い医療上の有用性を有すると考えられる．

2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表2.5.1-1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 2.5.1-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （略号） ［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 （国内 03 試験） [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 （国内 01 試験） [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 （国内 02 試験） [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

2.5 臨床に関する概括評価
オピカポン

試験の種類 試験番号 （略号） ［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 BIA-91067-104 （海外 104 試験） [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 （海外 128 試験） [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
第 I 相 BIA-91067-120 （海外 120 試験） [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 （海外 119 試験） [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 （海外 101 試験） [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 （海外 102 試験） [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

試験の種類 試験番号 （略号） ［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-91067-122 （海外 122 試験） [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 （海外 130 試験） [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 （海外 105 試験） [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
第 I 相 BIA-91067-106 （海外 106 試験） [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 （海外 126 試験） [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 （海外 107 試験） [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 （海外 108 試験） [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

2.5 臨床に関する概括評価
オピカポン

試験の種類 試験番号 （略号） ［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-91067-109 （海外 109 試験） [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 （海外 110 試験） [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 （海外 112 試験） [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
第 I 相 BIA-91067-113 （海外 113 試験） [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

2.5 臨床に関する概括評価
オピカポン

試験の種類 試験番号 （略号） ［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-91067-114 （海外 114 試験） [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 （海外 115 試験） [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 （海外 116 試験） [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
第 I 相 BIA-91067-117 （海外 117 試験） [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

2.5 臨床に関する概括評価
オピカポン

試験の種類 試験番号 （略号） ［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-91067-118 （海外 118 試験） [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 （海外 123 試験） [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
第 I 相 BIA-91067-124 （海外 124 試験） [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

2.5 臨床に関する概括評価
オピカポン

試験の種類 試験番号 （略号） ［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-91067-125 （海外 125 試験） [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 （海外 127 試験） [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 （海外 111 試験） [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
第Ⅱ相 BIA-91067-201 （海外 201 試験） [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 （海外 202 試験） [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

2.5 臨床に関する概括評価
オピカポン

試験の種類 試験番号 （略号） ［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-91067-301 （海外 301 試験） （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 （海外 301 試験） （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
第Ⅲ相 BIA-91067-302 （海外 302 試験） （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 （海外 302 試験） （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 2.5.1-1　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 1 時間後にオピカポン 50 mg を単回投与（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．

2.5.1.4.2　臨床開発の経緯

オピカポンは，国内での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が，国内では，2.5.1.3 に述べたように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]について相談した．[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]

[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]）と[redacted]（[redacted]）の[redacted]を目的とした[redacted]試験を実施した．[redacted]試験では[redacted]に，[redacted]と[redacted]の[redacted][[redacted]（[redacted]）[redacted]]の[redacted]を検討し，更に[redacted]が[redacted]に及ぼす影響を検討した．

[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[redacted]に基づいた[redacted]について相談した．[redacted]（[redacted]，[redacted]）に基づき，[redacted]（[redacted]，[redacted]），並びに[redacted]（[redacted]試験に基づく[redacted]及び[redacted]）に関する検討結果を踏まえ，これらの[redacted]に影響を及ぼさないと考えられることを説明した．その上で，[redacted]試験において，[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]試験とし，[redacted]試験を[redacted]試験とした[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]に基づき[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]に[redacted]したとき[redacted]及び[redacted]の影響，並びに[redacted]を確認することを目的とし[redacted]試験を実施した．その結果，[redacted]を対象に[redacted]と同様，[redacted]が認められた．一方で，安全性への影響は認められなかった．

[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た[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]で構成した．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，[redacted]に対して，[redacted]及び[redacted]が認められたが，[redacted]では[redacted]は認められなかった．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]

[redacted]について，[redacted]は，[redacted]であり，その他[redacted]は認められなかった．なお，[redacted]に実施した（3）の解析結果においても，[redacted]したとき（[redacted]），[redacted]までと同様に[redacted]され，また[redacted]であった．

しかし，当[redacted]相談で，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]（[redacted]）解析，[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．その結果，[redacted]試験及び[redacted]試験における[redacted]が認められたものの，[redacted]が示唆された．また，[redacted]については，[redacted]試験及び[redacted]試験で[redacted]は認められなかった．よって，[redacted]に対して，[redacted]とし，[redacted]を利用した[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，PMDA は，[redacted]に関する説明，[redacted]試験及び[redacted]試験の成績等を踏まえ，図 2.5.1-1 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見解を示した．

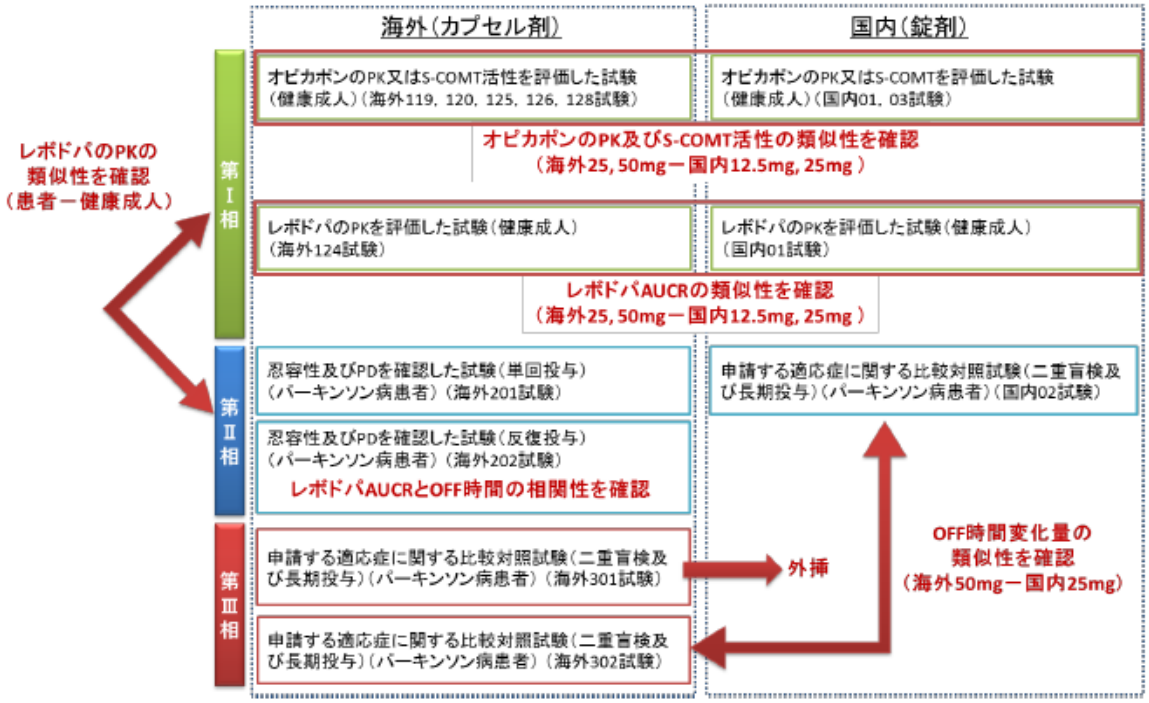


図 2.5.1-1　国内申請データパッケージの概略

以上の経緯を踏まえ，表 2.5.1-1 に示した計 36 試験による臨床データパッケージを構成し，本製造販売承認申請を行う計画とした．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発過程の概観

一般的な経口剤である即放性錠剤として，オピカポン錠 25 mg 及び 50 mg（以下，本品）を開発した．

Bial 社は，オピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤），オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）及びオピカポン海外市販カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）を開発した．

国内第 I 相試験（国内 01 試験）には，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）を使用した．国内第 II 相試験（国内 02 試験）においてもオピカポン Tab-A 製剤を使用し，その後，[redacted]ために，[redacted]のみに軽微な処方変更（[redacted]）を行い，オピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤，割線あり）とした．

欧州にてオピカポン Cap-C 製剤が上市された後，Bial 社はオピカポン原薬の第二製造所（[redacted]社）の追加を目的とした生物学的同等性試験を実施した．当該臨床試験には，オピカポン原薬の第一製造所（[redacted]社）の原薬を使用したオピカポン海外市販カプセル剤

（オピカポン Cap-C 製剤）及び[redacted]社の原薬を使用したオピカポン海外市販予定カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）を使用した．

本品の用法・用量において錠剤を分割して使用することは想定されないため，オピカポン国内市販予定製剤（25 mg 錠）は割線なしの製剤とした．オピカポン国内市販予定製剤（割線なし，25 mg 錠）はオピカポン国内最終処方錠剤（割線あり，25 mg 錠）と同じ処方成分及び分量であり，製造方法も同一である．

2.5.2.2 処方変更製剤間の生物学的同等性（カプセル剤）

オピカポン Cap-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤の処方変更製剤間における生物学的同等性を「EMA；Guideline on the investigation of bioequivalence」（CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1; 20 Jan 2010）に従って評価した．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Cap-A 製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったことから，両製剤（オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤）は生物学的に同等ではないことが示された．また，オピカポン Cap-B 製剤と比べてオピカポン Cap-A 製剤ではオピカポンの曝露量が小さく，これによりオピカポン Cap-A 製剤の S-COMT 活性阻害も低かった［2.7.1.3.1.1］．

2.5.2.3 剤形変更製剤間の生物学的同等性

オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Tab-A 製剤の剤形変更製剤間における生物学的同等性を「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号　別紙 4）に従って評価した．

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Tab-A 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときのオピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，オピカポン 25 及び 50 mg 群のいずれにおいても 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった．Cmax 及び AUClast がともに生物学的同等性の判定基準を満たさなかったため，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Tab-A 製剤の生物学的同等性は検証できなかった．一方，薬力学の評価において，オピカポン 25 mg 群の AUEClast の調整済平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含まず，製剤間で有意な差が認められた．オピカポン 25 mg 群の Emax 並びにオピカポン 50 mg 群の Emax 及び AUEClast の調整済平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含み，これらのパラメータに製剤間で有意な差は認められなかった［2.7.1.3.1.2］．

2.5.2.4　　処方変更製剤間の生物学的同等性（錠剤）

オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤の処方変更製剤間における生物学的同等性を「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号　別紙 3，以下，「処方変更 BEGL」）に従って評価した．処方変更 BEGL より，オピカポン Tab-A 製剤とオピカポン Tab-B 製剤は，同一含量製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）の処方変更水準がそれぞれ[redacted]水準及び[redacted]水準に該当することから，溶出試験により生物学的同等性を評価した．その結果，いずれの試験条件においても判定基準を満たし，両製剤（オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤）が生物学的に同等であると判断した．

2.5.2.5　　含量が異なる製剤間の生物学的同等性

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号　別紙 2，以下，「含量違い BEGL」）より，オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）の処方変更水準は，それぞれ[redacted]水準に該当する．しかし，含量が異なる製剤間で，素錠部（内核）の構成成分は同一成分であり，[redacted]の処方についても軽微な処方変更（[redacted]）のみである．

含量違い BEGL で求められる溶出試験条件下で，溶出挙動を比較した．その結果，いずれの試験条件においても，オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤が溶出挙動の同等性の判定基準を満たすことを確認した．また，オピカポン Tab-A 製剤の薬物動態パラメータを表示量に基づく投与量で補正し，製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）で比較した．その結果，投与量で補正した薬物動態パラメータの比較において，生物学的に同等であると考えられる判定基準を満たした．なお，5～50 mg の投与量範囲においてオピカポンの薬物動態パラメータに用量比例性が確認されている．

以上，オピカポン Tab-A 製剤とオピカポン Tab-B 製剤の溶出挙動が同等であったこと，オピカポン Tab-A 製剤において製剤間の含量の違いがオピカポンの薬物動態に影響を及ぼさなかったこと，また 5～50 mg の投与量範囲においてオピカポンの薬物動態に用量比例性が確認されたことから，オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）は，それぞれ生物学的に同等であると考える［2.7.1.3.1.4］．

2.5.2.6 国内市販予定製剤（割線なし）と国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）で用いた製剤との生物学的同等性

割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）と割線なしのオピカポン Tab-A 製剤の 25 mg 錠（国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）で用いた製剤）について，処方変更 BEGL に従って生物学的同等性を評価した．両製剤の処方変更水準は[redacted]水準に該当するため，溶出試験により生物学的同等性を確認した．溶出挙動の同等性判定に適合する結果であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

2.5.2.7 国内市販予定製剤（割線なし）と食事の影響試験（国内 03 試験）で用いた製剤との生物学的同等性

割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）と割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の 50 mg 錠（食事の影響試験（国内 03 試験）で用いた製剤）は製剤含量と割線の有無が異なる．割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）については生物学的に同等と判断している（2.5.2.5）ことから，割線の有無についての生物学的同等性を処方変更 BEGL に従って評価した．

割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（食事の影響試験（国内 03 試験）で用いた 50 mg 錠の低含量製剤）と割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）の処方は同一であり，処方変更水準は[redacted]水準に該当することから溶出試験により生物学的同等性を確認した．溶出挙動の同等性判定に適合する結果であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

2.5.2.8 食事の影響の評価

[2.7.1.3.2]

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量（2×25 mg カプセル）で空腹時又は食後（高脂肪食）単回経口投与したとき，非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間夜に反復経口投与したとき，日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後（標準食）単回経口投与したとき，いずれにおいても血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）は，食事摂取により低下し，薬物動態に及ぼす食事の影響が認められた．

また，非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間夜に反復経口投与したときの試験（海外 128 試験）において，オピカポンを標準食摂取後に投与したとき，オピカポンの曝露量が減少したにもかかわらず，S-COMT 活性阻害につ

いては，TEmax は遅延したが Emax%に対する影響は認められなかった．AUEC は空腹時投与と比べて食後投与でわずかに高値となったが，Emax%及び Emin%への食事の影響は認められなかったことから，食事摂取は定常状態の S-COMT 活性阻害に影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 オピカポンの臨床薬理試験：概論

海外では，非日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（海外 101 試験，海外 102 試験），ヒトマスバランス試験（海外 122 試験，海外 130 試験），相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（海外 120 試験，海外 119 試験，海外 129 試験，海外 131 試験）及び食事の影響試験（海外 104 試験，海外 128 試験）を実施し，非日本人パーキンソン病患者を対象とした第Ⅱ相試験（海外 201 試験，海外 202 試験）を実施した．特別な集団におけるオピカポンの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす年齢の影響（海外 105 試験），肝機能障害の影響（海外 106 試験）及び民族の影響（海外 126 試験）を検討した．非日本人健康成人を対象とした薬物相互作用試験として，レボドパ／DCI 併用試験（海外 107 試験，海外 108 試験，海外 109 試験，海外 110 試験，海外 117 試験，海外 114 試験，海外 118 試験，海外 123 試験，海外 124 試験）及びその他の薬剤（レボドパ／DCI 以外）の併用による薬物相互作用試験（海外 112 試験，海外 113 試験，海外 115 試験，海外 116 試験，海外 127 試験，海外 125 試験，[redacted]-1708 試験，[redacted]-1707 試験）を実施した．また，非日本人健康成人を対象とした Thorough QT 試験（海外 111 試験）を実施した．国内では，日本人健康成人を対象とした生物学的同等性及びレボドパ／DCI 併用試験（国内 01 試験）及び国内最終処方錠剤での食事の影響試験（国内 03 試験）を実施した．

また，定常状態でのオピカポンの主要代謝物（BIA 9-1103）濃度，オピカポンの薬物動態又は薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす性別，投与時期及び体重の影響，用量比例性及び国内外の用量反応性の位置関係を評価するために，併合解析を実施した．

2.5.3.2 オピカポンの薬物動態

[2.7.2.3.1]

日本人健康成人男性を対象にオピカポン Tab-A 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，オピカポンの Cmax は 970 ng/mL，AUCinf は 2530 ng･h/mL，Tmax は 2.00 時間，T1/2 は 0.729 時間であった．日本人健康成人において，5～50 mg までの投与量範囲においてオピカポンの薬物動態は線形であった．また，日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき，オピカポンの反復投与による累積は認められなかった．

日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき，オピカポン投与 10 日目の分布容積は 14.5 L であった．*In vitro* 試験において，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．ワルファリン，ジアゼパム，ジゴキシン及びトルブタミド存在下で，お互いの血漿蛋白結合

率に影響を及ぼさなかったため，臨床において蛋白結合の置換による相互作用が生じる可能性は低いと考えられた．

ヒト及び動物での *in vitro* 又は *in vivo* 試料において検出されたオピカポンの代謝物は，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体，還元体及びメチル化体であったことから，オピカポンの代謝には SULT，UGT，還元酵素及び COMT が関与していると考えられた．また，オピカポンはヒト CYP 発現系ミクロソームにより代謝されたことから，CYP も代謝に関与していると考えられた．非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン 100 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，血漿中では，オピカポン及び BIA 9-1103 が総放射能に対して 10%以上を占め，それぞれの平均値は 12.1%及び 58.6%であった．なお，オピカポンを含む 13 種類のピークが検出された．

非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン 100 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，投与した放射能のうち 70.4%が糞中に，5.3%が尿中に，20.5%が呼気中に排泄された．また，非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 800 及び 1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，尿中のオピカポンの排泄率は，投与量に対し 0.02～0.05%であった．

In vitro 試験において，オピカポンは CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害し，Ki 値はそれぞれ 0.9 及び 18 μg/mL であった．BIA 9-1103 及び BIA 9-1079 も同様に CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害した．このことから，臨床において CYP2C8 の基質であるレパグリニド及び CYP2C9 の基質であるワルファリンの薬物動態に及ぼすオピカポンの影響を評価した．その結果，オピカポンは CYP2C8 の基質であるレパグリニド及び CYP2C9 の基質であるワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された．*In vitro* 試験において，オピカポンは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった．*In vitro* 試験において，オピカポン及び BIA 9-1103 は OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，MATE2-K 及び BSEP を阻害し，IC_{50} 値は 0.45～約 30 μg/mL であった．薬物相互作用ガイドライン [15] に従い検討した結果，臨床においてオピカポン及び BIA 9-1103 がこれらトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた．オピカポンは OATP1B3，BCRP 及び P-gp の基質であり，*in vivo* におけるこれらトランスポーター阻害剤の影響を受ける可能性は否定できない．臨床において P-gp の阻害剤であるキニジンを用いて，オピカポンの薬物動態に及ぼすキニジンの影響を評価した結果，オピカポンの薬物動態において P-gp の阻害による影響を受けないと考えられたが，キニジンと併用することで血漿中オピカポンの曝露量の低下が認められた．

2.5.3.3 健康被験者における薬物動態及び薬力学の検討

2.5.3.3.1 非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与試験

［2.7.2.3.2.1］

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 10～1200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したとき，検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）において，オピカポンの Cmax 及び AUCinf の増加は用量比を下回った．血漿中において BIA 9-1103 が主要代謝物であることから，少なくとも硫酸抱合がオピカポンの主要代謝経路の一つであることが示唆された．検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）において，代謝物 BIA 9-1106 の尿中排泄率は 2%未満とわずかであり，オピカポン，BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101 及び BIA 9-1103 の尿中濃度は評価時点を通して概ね定量下限未満であった．これらの結果から，オピカポン及びその代謝物の主要排泄経路が腎臓ではないと結論付けることができ，胆汁排泄が主な排泄経路である可能性が考えられた．また，検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）においてオピカポンを単回経口投与したとき，用量依存的かつ長時間持続性の S-COMT 活性阻害作用が認められた．

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 5～30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したとき，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）において，オピカポンの Cmax 及び AUC に概ね用量比例性が認められた．オピカポンの反復投与による影響は認められなかった．オピカポンは尿中にほとんど検出されず，BIA 9-1106 が尿中に認められた．BIA 9-1106 の尿中排泄率は，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）において，3%未満であった．また，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）においてオピカポンを反復経口投与したとき，用量依存的かつ長時間持続性の S-COMT 活性阻害作用が認められた．

2.5.3.3.2 ヒトマスバランス試験

［2.7.2.3.2.2］

非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン 100 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときのマスバランスを検討した．

オピカポンは速やかに吸収され，血漿中オピカポンの Tmax の範囲（最小値～最大値）は 0.75～4.00 時間であった．その後，血漿中オピカポン濃度は低下し，T1/2 の幾何平均値は 1.00 時間であった．血漿中総放射能は投与後速やかに検出され，Tmax の範囲（最小値～最大値）は 1.00～4.00 時間と，血漿中オピカポンとほぼ一致した．

投与した総放射能のうち，平均で 96.1%が回収された．主な放射能の排泄経路は糞中排泄であり，糞中排泄率は総放射能に対し 70.4%であった．尿中排泄率は総放射能に対し 5.3%であり，呼気中排泄率は総放射能に対し 20.5%であった．

血漿中に存在する代謝物の総放射能に対する割合を検討した結果，オピカポン及び BIA 9-1103 が総放射能に対して 10%以上を占め，それぞれの平均値は 12.1%及び 58.6%であった．血漿中ではオピカポンを含む 13 種類のピークが検出された．尿中に存在する代謝物の投与量に対する割合を検討した結果，オピカポン由来のピーク（23 種類）のみが検出され，最も多く認められた BIA 9-1106 の尿中排泄率は，投与された放射能に対し 1.7%であった．尿中ではオピカポンのピークはほとんど検出されず，オピカポンの低い尿中排泄率を反映するものであった．糞中に存在する代謝物の投与量に対する割合を検討した結果，オピカポンの糞中排泄率は，投与された放射能のうち 22.3%を占めた．糞中ではオピカポンを含む 18 種類のピークが検出された．また，糞中では，多段階の代謝が進んでおり，血漿中に認められた代謝物と関連するピークは認められなかった．

2.5.3.3.3 相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

［2.7.2.3.2.3］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Cap-A 製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったことから，オピカポンの両製剤は生物学的に同等ではないことが示された．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Cap-C 製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たしたことから，検討した 3 用量すべてでオピカポンの両製剤は生物学的に同等であることが示された．

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Tab-A 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときのオピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，オピカポン 25 及び 50 mg 群のいずれにおいても 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった．Cmax 及び AUClast がともに生物学的同等性の判定基準を満たさなかったため，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Tab-A 製剤の生物学的同等性は検証できなかった．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）及びオピカポン Cap-C 製剤（海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与

したとき，オピカポン 25 mg 群では，オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）に対するオピカポン Cap-C 製剤（海外市販予定カプセル剤）の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たしたことから，オピカポン 25 mg 群の両製剤は生物学的に同等であることが示された.

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）及びオピカポン Cap-C 製剤（海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき，オピカポン 25 mg 群では，単回経口投与時及び反復経口投与時ともに，オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）に対するオピカポン Cap-C 製剤（海外市販予定カプセル剤）の Cmax 及び AUC（単回経口投与時の AUCinf を除く）の幾何平均値の比の点推定値の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たしたことから，オピカポン 25 mg 群の両製剤は生物学的に同等であることが示された.

2.5.3.3.4 用量比例性の検討

［2.7.2.3.2.4］

日本人健康成人男性を対象にオピカポン Tab-A 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの試験（国内 01 試験）で得られた薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を投与量で補正して投与量間で比較した．50 mg に対する 25 mg の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった.

日本人健康成人を対象にオピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの試験（海外 126 試験）で得られた Day 1 及び Day 10 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を用いて，パワーモデルによる用量比例性の検討を行った．5～50 mg の投与量の範囲において，薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）のパワーモデルの回帰式の β（傾き）の点推定値の 95%信頼区間が 0.7～1.3 に含まれた.

以上より，5～50 mg までの投与量範囲においてオピカポンの薬物動態は線形であると考えられた.

2.5.3.4 患者における薬物動態及び薬力学の検討

2.5.3.4.1 非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者における血漿中オピカポンの薬物動態

［2.7.2.3.3.1］

非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者における血漿中オピカポンの薬物動態の差異を評価するため，オピカポン Cap-A 製剤を健康成人（海外 101 試験及び海外 102 試

験）及びパーキンソン病患者（海外 201 試験及び海外 202 試験）に経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態を比較した．健康成人とパーキンソン病患者の血漿中オピカポンの Cmax 及び AUC の差異に一定の傾向は認められず，Tmax 及び T1/2 も健康成人とパーキンソン病患者で同程度の値を示していたことから，健康成人とパーキンソン病患者の血漿中オピカポンの薬物動態に大きな差異はないと考えられた．

2.5.3.4.2 非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者におけるオピカポンが血漿中レボドパの薬物動態に与える影響

［2.7.2.3.3.2］

非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者とのオピカポンが血漿中レボドパの薬物動態に与える影響の差異を評価するため，オピカポン及びレボドパ製剤を健康成人（海外 114 試験，海外 118 試験及び海外 123 試験）及びパーキンソン病患者（海外 202 試験）に経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態を比較した．健康成人とパーキンソン病患者の比較が可能なオピカポン 5，15 及び 30 mg 投与において，いずれの投与量でも両群間の血漿中レボドパの AUC 及び Cmax の上昇率の違いに明確な傾向はなく，90%信頼区間は大部分が重なっていたことから，オピカポンが血漿中レボドパの薬物動態に及ぼす影響には，健康成人とパーキンソン病患者の間に大きな差異はないと考えられた．

2.5.3.4.3 定常状態での主要代謝物（BIA 9-1103）濃度

［2.7.2.3.3.3］

海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験及び海外 302 試験）で得られた主要代謝物（BIA 9-1103）の血漿中 BIA 9-1103 濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）を用いて，パーキンソン病患者を対象にオピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態を評価した．ベースライン後最大 49 日において，血漿中 BIA 9-1103 の濃度は，定常状態に達していたことが示された．

2.5.3.5 内因性要因の検討

2.5.3.5.1 年齢による影響

［2.7.2.3.4.1］

非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき，健康成人男性と健康高齢男性のオピカポンの曝露量に大きな違いはなく，年齢は薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3.5.2 性別による影響

［2.7.2.3.4.2］

海外第 I 相試験（海外 111 試験，海外 112 試験，海外 113 試験，海外 119 試験，海外 120 試験及び海外 125 試験）で得られた血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）を用いて，非日本人健康成人男性及び非日本人健康成人女性を対象にオピカポン Cap-A 製剤又はオピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したときの製剤ごとの薬物動態に及ぼす性別の影響を評価した．両製剤とも血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）の分布は男性と女性で類似しており，性別は薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3.5.3 肝機能障害による影響

［2.7.2.3.4.3］

非日本人中等度肝機能障害者（Child Pugh 分類 B）及び肝機能が正常な非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，肝機能正常者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，Cmax が 1.89（1.44～2.49），AUClast が 1.87（1.37～2.56），AUCinf が 1.84（1.35～2.50）であり，肝機能正常者に対して中等度肝機能障害者で Cmax 及び AUC が約 2 倍高かった．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第Ⅱ相試験（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，その際，安全性上問題となる事象は認められていないことから，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．

2.5.3.5.4 腎機能障害による影響

［2.7.2.3.4.4］

腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験は実施していない．海外第 I 相試験（海外 101 試験，海外 126 試験及び海外 130 試験）で得られた試験成績をもとに，オピカポン及び代謝物の尿中排泄率が低いこと，オピカポンの代謝は主に肝臓に分布する SULT，UGT，CYP，COMT が関与し，オピカポンの主な消失経路は肝代謝と考えられたことから，腎機能障害において血漿中オピカポンの薬物動態はほとんど影響を受けず，オピカポンの用量調節は必要ないと考えた．

2.5.3.5.5 体重による影響

［2.7.2.3.4.5］

海外第 I 相試験（海外 126 試験）で得られた薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を用いて，日本人健康成人及び白人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）について，薬物動態パラメータ及び体重 1 kg あたりの投与量で補正した薬物動態パラメータを日本人及び白人で比較した．体重補正の有無に関わらず薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間が概ね 1 を含んだことから，体重は薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3.6 外因性要因の検討

2.5.3.6.1 食事の影響

［2.7.2.3.5.1］

食事の影響の検討のため，3 試験（海外 104 試験，海外 128 試験，国内 03 試験）実施した．いずれの試験においてもオピカポン 50 mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）は，食事摂取により低下し，薬物動態に及ぼす食事の影響が認められた．

また，非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間夜に反復経口投与したときの試験（海外 128 試験）において，S-COMT 活性阻害の AUEC は空腹時投与と比べて食後投与でわずかに高値となったが，Emax%及び Emin%への食事の影響は認められなかったことから，標準食摂取は定常状態の S-COMT 活性阻害に影響を及ぼさないと考えられた．したがって，定常状態では，オピカポンを標準食摂取下で投与しても S-COMT 活性阻害に影響を及ぼすことはないと考えられた．

2.5.3.6.2 レボドパ／DCI との薬物相互作用（海外臨床試験成績）

［2.7.2.3.5.2］

非日本人健康成人を対象に，オピカポンとレボドパ／DCI を併用投与（同時併用投与及びオピカポン投与 1～12 時間後併用投与）するとレボドパの曝露量（AUC）が増加することが示された．一方，オピカポンとレボドパ／DCI を同時併用投与あるいはオピカポン投与 1 時間後にレボドパ／DCI を併用投与することで，相互作用が吸収相で生じることにより，レボドパの吸収率を変化させている可能性が示唆されたが，レボドパの Cmax の増加の程度は，同時併用投与したときと比べ，投与 1 時間後の併用投与で小さかった．同時併用投与したと

きと比べて投与間隔を 1 時間おくことによりレボドパの曝露量をさらに増加させるとともに相互作用を回避できることが示された.

2.5.3.6.3 レボドパ／DCI との薬物相互作用（国内臨床試験成績）

［2.7.2.3.5.3］

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Tab-A 製剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ（100/10 mg）製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときのレボドパ及び 3-OMD の薬物動態を評価した．オピカポン投与前後のレボドパの AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1.16（1.10～1.21），1.26（1.23～1.30），1.51（1.44～1.57）及び1.60（1.54～1.66）であり，レボドパ／カルビドパ製剤にオピカポンを併用することで，血漿中レボドパの曝露量が増加することが確認された．オピカポンの用量の増加に伴いレボドパの AUC24h の幾何平均値の比は増加した．また，レボドパから COMT を介して生成する代謝物である 3-OMD のオピカポン投与前後の AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 0.54（0.51～0.57），0.41（0.38～0.44），0.21（0.19～0.22）及び 0.15（0.14～0.17）であった．オピカポンの用量の増加に伴い 3-OMD の AUC24h の幾何平均値の比は減少した.

2.5.3.6.4 ラサギリンとの薬物相互作用

［2.7.2.3.5.4］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg とラサギリン 1 mg を併用単回経口投与したときのラサギリン及びオピカポンの薬物動態に及ぼす影響を評価した.

オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単回経口投与の 1 時間後若しくは同時にラサギリン 1 mg を併用投与したとき，ラサギリンの曝露量は，ラサギリンを単独投与したときと比較して変化がなかった．また，ラサギリン 1 mg を単回経口投与の 1 時間前若しくは同時にオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を併用投与したとき，オピカポンの曝露量は，オピカポン Cap-A 製剤を単独投与したときと比較して，ラサギリン単回経口投与の 1 時間前にオピカポン Cap-A 製剤を併用投与したときにおいて，わずかに増加したものの，ラサギリン単回経口投与と同時にオピカポン Cap-A 製剤を併用投与したときにおいては変化がなかった．以上より，オピカポンと併用投与する場合にラサギリンの用量調節は不要と考えられた.

2.5.3.6.5 レパグリニドとの薬物相互作用

[2.7.2.3.5.5]

非日本人健康成人を対象としたレパグリニドとの薬物相互作用について，オピカポン Cap-A 製剤 25 mg 単回経口投与 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与した試験（BIA-91067-115）とオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg 及びレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与した試験（[redacted]-1708）の 2 試験が実施された．

オピカポンとレパグリニドの薬物相互作用を検討するにあたり，[redacted]-1708 では，[redacted]及び[redacted]を改善した粉砕原薬使用カプセル剤（Cap-B 製剤）を用いて，オピカポンやその代謝物である BIA 9-1103 の定常状態下で検討しており，BIA-91067-115 と比べ，オピカポンの CYP2C8 に対する阻害作用を最大限に評価できたと推察される．

以上より，[redacted]-1708 の結果，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を反復投与後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与したとき，レパグリニド単独投与に対し，レパグリニドの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.80 から 1.25 の範囲内であり，オピカポンが CYP2C8 阻害作用を示さなかったことから，レパグリニドをオピカポン 50 mg と併用投与する場合にレパグリニドの用量調節は不要と考えられた．

2.5.3.6.6 ワルファリンとの薬物相互作用

[2.7.2.3.5.6]

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したとき，オピカポンとワルファリン併用投与時とワルファリン単独投与時とで，S-ワルファリン及び R-ワルファリンの Cmax 及び AUC が生物学的に同等であり，また，薬力学の評価項目である INR についてもオピカポンの影響が認められなかった．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg をワルファリン 25 mg と併用単回経口投与したとき，ワルファリン単独投与時と比較して，S-ワルファリン及び R-ワルファリンの Cmax 及び AUClast に大きな違いがなかった．

以上より，オピカポンが明らかな CYP2C9 阻害作用を示さなかったことから，ワルファリンをオピカポン 25 mg と併用投与する場合にワルファリンの用量調節は不要と考えられた．

2.5.3.6.7 アセトアミノフェンとの薬物相互作用

[2.7.2.3.5.7]

非日本人健康成人を対象に，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 Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したとき，オピカポンを単独投与したときとオピカポンとアセトアミノフェンを併用投与したときとで，オピカポンの薬物動態に違いはなく，薬力学的作用に顕著な差は認められなかった.

2.5.3.6.8 投与時期の影響

［2.7.2.3.5.8］

海外第 I 相試験（海外 118 試験，海外 123 試験及び海外 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 Cap-A 製剤又はオピカポン Cap-B 製剤を 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．S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC12-24h）はいずれも朝と夜の投与の比較において類似していた．したがって，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.

2.5.3.6.9 国内外の臨床試験における薬物動態の評価

［2.7.2.3.5.9］

海外第 I 相試験及び国内第 I 相試験において，オピカポン Cap-A 製剤，オピカポン Cap-B 製剤，オピカポン Tab-A 製剤又はオピカポン Tab-B 製剤を 25 mg 又は 50 mg の用量で投与したときの各臨床試験における薬物動態パラメータを比較した.

日本人及び非日本人を対象にハワイで実施した試験（海外 126 試験）において Cap-B 製剤 25 mg 及び 50 mg を投与したときの日本人と非日本人の薬物動態に大きな民族差は認められなかった．一方，国内外の曝露量を比較するために非日本人（海外 126 試験を除く）に Cap-B 製剤，日本人に Tab-A 製剤を 25 mg 又は 50 mg の用量で投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を比較した結果，非日本人に対する日本人の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，25 mg で 2.23（1.86～2.68）及び 2.11（1.77～2.53），50 mg で 2.57（2.21～2.99）及び 2.26（1.91～2.66）であり，日本人に Tab-A 製剤を投与したときの曝露量は，非日本人に Cap-B 製剤を投与したときの曝露量の約 2 倍であった.

2.5.3.6.10 キニジンとの薬物相互作用

［2.7.2.3.5.10］

非日本人健康成人を対象に，キニジン 600 mg を空腹時単回経口投与の 1 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したとき，オピカポンとキニジン併用投与ではオ

ピカポン単独投与に対し，オピカポンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 0.70（0.60～0.82），AUClast が 0.63（0.54～0.73）及び AUCinf が 0.69（0.55～0.86）であり，いずれも 0.80 から 1.25 の範囲内に含まれなかった．

P-gp 阻害作用を有するキニジンとの併用投与において，オピカポンの血漿中濃度は減少した．オピカポンは P-gp の基質であることから，P-gp トランスポーターの阻害による薬物相互作用が生じた場合，オピカポンの血漿中濃度は増加する可能性があり，P-gp トランスポーターとの相互作用ではないと考えられる．本試験でオピカポンの血漿中濃度が減少したメカニズムは不明であるが，キニジンがオピカポンの薬物動態に対して影響を及ぼすことが示されたことを踏まえ，キニジンと薬物相互作用を生じる可能性があることを考慮する必要がある．

2.5.3.7　　母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析

［2.7.2.3.6］

日本人及び非日本人におけるオピカポンの用量と曝露量の関係（用量－曝露関係），曝露量と反応の関係（曝露－反応関係）を評価し，国内外の用量反応性の位置関係を明らかにするために，国内外の臨床試験成績を用いて母集団薬物動態（PPK）解析及び PPK/PD（S-COMT 活性阻害又はレボドパの曝露量の変化）解析を実施した．また，オピカポンにおける PD マーカー（レボドパの曝露量）とパーキンソン病患者を対象とした臨床試験における有効性の評価指標である OFF 時間との関連性を評価するため，パーキンソン病患者を対象に実施した海外臨床試験におけるレボドパ曝露量と OFF 時間の関係をモデル解析した．

PPK 解析の結果，臨床試験の実施地域（日本，ハワイ，フランス）が薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼし，オピカポンの曝露量には地域差が認められた．最終の PPK モデルを用いて，日本において日本人に錠剤，フランスにおいて非日本人にカプセル剤を空腹時に反復投与したときの定常状態におけるオピカポンの曝露量を予測した結果，薬物動態パラメータ（Cmax，AUC24h）は，日本人に錠剤 12.5 mg，25 mg，非日本人にカプセル剤 25 mg，50 mg を投与したときに同程度となり，非日本人にカプセル剤を投与したときの曝露量を得るために日本人に錠剤を投与する場合の用量は概ね半量であることが示唆された．

構築した PK/PD モデルを用いて，日本において日本人に錠剤，フランスにおいて非日本人にカプセル剤を空腹時に反復投与したとき定常状態における S-COMT 活性阻害率の PD パラメータを算出した結果，S-COMT 活性阻害率の AUEC は，日本人に錠剤 12.5 mg，25 mg，非日本人にカプセル剤 25 mg，50 mg を投与したときに同程度になることが示唆された．また，レボドパの薬物動態パラメータ（AUC24h）の投与前後の比（AUCR，投与後の AUC24h／投

与前の AUC24h）を推定した結果，日本人（国内）に 12.5 mg，25 mg，非日本人（欧州）に 25 mg，50 mg を投与したときのレボドパの AUCR が同程度になることが示唆された．

オピカポンにおけるレボドパ曝露量と OFF 時間の関連性を評価した結果，レボドパ曝露量の上昇（AUCR）の増加に伴い，OFF 時間は短縮することが示唆された．

2.5.3.8 安全性評価項目の検討

2.5.3.8.1 Thorough QT 試験

［2.7.2.3.7.1］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 又は 800 mg を空腹時単回経口投与したとき，いずれの用量投与時でも，すべての評価時点で，プラセボ投与時との差（ΔΔQTcI の推定値）の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を下回ったことから，オピカポンが QT 延長作用を示さないことが確認された．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.4.1-1 に示した．

オピカポンのパーキンソン病に伴う運動障害に対する有効性及び安全性を国内外で比較するため，レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）の併用下で wearing-off 現象が認められる非日本人のパーキンソン病患者を対象にオピカポン 25 及び 50 mg を投与したときの有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（海外 302 試験）をブリッジング対象試験として，日本人の同患者を対象に同用量を投与したときの有効性及び安全性を検討する国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験，ブリッジング試験）を計画した．そして，海外 301 試験を外挿するブリッジング戦略を用いた臨床データパッケージで承認申請を行う計画とした．国内 02 試験と海外 302 試験のデザインは可能な限り同一とし，主に主要評価項目の用量反応関係及び有害事象発現頻度の観点から，国内 02 試験成績と海外 302 試験成績を比較することにより，海外臨床データの日本人への外挿可能性について検討した．

国内 02 試験では，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，プラセボ群に対して，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で有意な改善がみられ，50 mg 群では 25 mg 群を上回る有効性がみられなかったのに対して，ブリッジング対象試験である海外 302 試験では，プラセボ群に対して 50 mg 群のみ有意な改善が認められており，両試験において用量反応関係が異なる傾向が認められた．

そこで，日本人及び非日本人を対象に実施した複数の国内外臨床試験における薬物動態を評価するとともに，用量－曝露の関係を評価するための母集団薬物動態解析，国内外の曝露

反応関係を評価するための母集団薬物動態／薬力学［赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性阻害及びレボドパ曝露量の変化］解析及びレボドパの曝露量と OFF 時間の関係を評価するための解析を実施した［2.7.2.3.6］．その結果，ブリッジング試験（国内 02 試験）及びブリッジング対象試験（海外 302 試験）における用量反応関係は異なる傾向が認められたものの，曝露反応関係は国内外で類似していることが示唆され，海外の推奨用量 50 mg に対して，国内の推奨用量を 25 mg とし，海外第Ⅲ相試験データを利用したブリッジング戦略を用いた臨床データパッケージの構築が可能と考えた．

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	対象患者	投与期間
国内試験						
第Ⅱ相試験 ONO-2370-02 （評価資料）	有効性 安全性	二重盲検期 437 名 プラセボ群 147 名 オピカポン 25 mg 群 145 名 オピカポン 50 mg 群 145 名 非盲検期 391 名	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	粉砕原薬使用 25 及び 50 mg 錠剤 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	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 （移行期除く） 14～15 週間 非盲検期 52 週間
海外試験						
第Ⅲ相試験 BIA-91067-302 （評価資料）	有効性 安全性 忍容性	二重盲検期 427 名 プラセボ群 144 名 オピカポン 25 mg 群 129 名 オピカポン 50 mg 群 154 名 非盲検期 367 名	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	粉砕原薬使用 25 及び 50 mg カプセル剤 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（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	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 14～15 週間 非盲検期 52 週間

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	対象患者	投与期間
第Ⅲ相試験 BIA-91067-301 （評価資料）	有効性 安全性 忍容性	二重盲検期 600 名 プラセボ群 121 名 オピカポン 5 mg 群 122 名 オピカポン 25 mg 群 119 名 オピカポン 50 mg 群 116 名 エンタカポン群 122 名 非盲検期 495 名	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 非盲検期 多施設共同，非盲検，継続投与	粉砕原薬使用 5，25 及び 50 mg カプセル剤 二重盲検期 エンタカポン群：エンタカポン 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 非盲検期 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 5，25 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	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 14～15 週間 非盲検期 52 週間

DCI＝ドパ脱炭酸酵素阻害剤.

2.5.4.1.1 試験デザインの概略

各試験の試験デザインを比較した［表 2.7.3.1-2］.

二重盲検期は，国内 02 試験及び海外 302 試験はプラセボ対照試験，海外 301 試験はプラセボ及び実薬（エンタカポン）対照試験として実施した．国内 02 試験では，非盲検期前に最大 4 週間の移行期を設定したが，海外 302 試験及び海外 301 試験では移行期は設定されていない.

投与群は，国内 02 試験及び海外 302 試験ではプラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群，海外 301 試験ではプラセボ群，オピカポン 5 mg 群，25 mg 群，50 mg 群及びエンタカポン群とした．オピカポンの製剤は，国内 02 試験では錠剤，海外 302 試験及び海外 301 試験ではカプセル剤を用いた.

各試験の有効性評価項目を比較した［表 2.7.3.1-3］.

有効性評価項目は試験間で全体的に類似していた．異なる評価項目として，パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）及び非運動症状スケール（NMSS）は，海外 302 試験及び海外 301 試験では評価したが，国内 02 試験では評価しなかった.

各試験の主要な解析手法を比較した［表 2.7.3.1-4］．なお，統計的手法の詳細は 2.7.6 項に記載した.

主要評価項目である二重盲検期の最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量について，国内 02 試験では投与群を因子とし，OFF 時間のベースライン値を共変量とした共分散分析，海外 302 試験及び海外 301 試験では投与群及び地域を因子とし，OFF 時間のベースライン値を共変量とした共分散分析によって群間比較を行った．多重性の調整には，国内 02 試験では閉手順，海外 302 試験では Dunnett 型の調整，海外 301 試験では sequential gatekeeping procedure を適用した．有意水準は国内 02 試験及び海外 302 試験では両側 5%，海外 301 試験では片側 2.5%（両側 5%に相当）とした．OFF 時間の値は，いずれの試験でも来院前 3 日分の平均値を用いた.

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

［2.7.3.3.1.1］

性別は，女性被験者の割合が 58.6%～61.9%といずれの投与群でも高かった．年齢の平均値は 67.4 歳～68.5 歳であった．体格指数（BMI）の平均値は 22.70 kg/m^2～23.02 kg/m^2 であった.

パーキンソン病罹病期間の平均値は 7.50 年～7.68 年，運動症状日内変動の発現からの期間の平均値は 3.30 年～3.68 年であった．人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかっ

た．

ベースライン時の OFF 時間の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 375.31±153.90 分，オピカポン 25 mg 群で 355.28±137.74 分，50 mg 群で 361.41±140.40 分であり，プラセボ群が最も高く，オピカポン 25 mg 群が最も低かった．

ベースライン時の ON 時間（合計）の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 595.37±159.14 分，オピカポン 25 mg 群で 626.59±160.21 分，50 mg 群で 630.24±140.23 分であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で高い傾向にあった．日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間及び日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の平均値は，いずれもプラセボ群及びオピカポン 25 mg 群に比べて 50 mg 群で高かったが，ジスキネジアを伴わない ON 時間の平均値は，投与群間で大きな違いはなかった．

各投与群の統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）合計スコアの平均値は 23.8～25.3，UPDRS Ⅰスコアは 0.8～1.1，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアは 12.7～13.3，UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアは 4.6～5.5 及び UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアは 18.4～18.6 と投与群間で大きな違いはなかった．

2） 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-302 試験）

［2.7.3.3.1.2］

性別は，男性被験者の割合が 52.6%～65.6%といずれの投与群でも高かった．年齢の平均値は 61.5 歳～65.5 歳であった．人種は，いずれの投与群も白人の割合が 65.9%～78.2%と高かった．アジア人の割合は，21.1%～31.1%であった．黒人／アフリカ系アメリカ人はいなかった．身長の平均値は 1.65 m～1.67 m，体重の平均値は 71.61 kg～75.35 kg，BMI の平均値は 25.79 kg/m^2～26.79 kg/m^2 であり，投与群間で同程度であった．

パーキンソン病の特性に，投与群間で意味のある差は認められなかった．パーキンソン病の罹病期間の平均値は 7.7 年～8.5 年，運動症状の日内変動の発現からの期間の平均値は 3.0 年～3.2 年であった．OFF 時間の平均値は 6.12 時間～6.32 時間であった．ジスキネジアが認められた被験者はいずれの投与群でも 50%を超えており，日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間の平均値は 0.53 時間～0.58 時間であった．UPDRS 合計スコアの平均値は 30.8～31.7，UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの平均値は 21.5～22.5 であった．

3） 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験）

［2.7.3.3.1.3］

性別は，男性被験者の割合が約 60%といずれの投与群でも高かった．年齢の平均値は 63.3 歳～64.5 歳，約 70%が 70 歳未満であった．すべての被験者が白人であった．BMI の平均値

は 26.5 kg/m^2～27.2 kg/m^2 であった．

パーキンソン病の特性では，ほとんどの特性に投与群間で意味のある差は認められなかった．各投与群のパーキンソン病の罹病期間の平均値は 7.0 年～7.7 年，運動症状の日内変動の発現からの期間の平均値は 2.2 年～2.3 年であった．

各投与群の OFF 時間の平均値は 6.2 時間～6.9 時間であった．ジスキネジアが認められた被験者の割合は 41.7%～47.1%で，そのほとんどが日常生活に支障がないジスキネジアであり，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の平均値は 0.9 時間～1.1 時間であった．UPDRS 合計スコアの平均値は 35.4～40.1，UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの平均値は 25.8～29.0 であった．

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

1） OFF 時間のベースラインからの変化量

［2.7.3.3.2.1］

二重盲検期の Full Analysis Set（FAS）を対象として，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較の結果を表 2.5.4.3-1 に示した．

国内 02 試験では，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量について，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で-44.68 分，50 mg 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）．

海外 302 試験では，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量について，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で-37.21 分，50 mg 群で-54.31 分であり，50 mg 群では統計学的に有意であったが（p=0.0081），25 mg 群では統計学的に有意ではなかった（p=0.1061）．

なお，海外 301 試験では，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量について，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で-29.9 分，50 mg 群で-60.8 分であり，50 mg 群では統計学的に有意であったが（p=0.0015），25 mg 群では統計学的に有意ではなかった（p=0.0796）．最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量の Per Protocol set のオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群とエンタカポン群との投与群間差（最小二乗平均値）はそれぞれ-4.4 分及び-26.2 分であり，オピカポン 50 mg 群ではエンタカポン群に対する非劣性が示された（p=0.00518）［5.3.5.1-2，Table 16］．

以上より，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群では，国内 02 試験においてはプラセボ群に対して有意に大きかったが，海外 301 試験及び海外 302 試験においては数値上上回ったのみであった．一方で，

オピカポン 50 mg 群では一貫してプラセボ群に比べ有意に大きく，またエンタカポン群に対する非劣性が示された．

表 2.5.4.3-1　最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期）

	ONO-2370-02 試験			BIA-91067-302 試験			BIA-91067-301 試験		
	プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg
	N = 147	N = 143	N = 145	N = 135	N = 125	N = 147	N = 120	N = 116	N = 115
LS Mean (SE)[a)]	-25.04 (12.77)	-69.72 (12.94)	-62.51 (12.84)	-64.46 (14.35)	-101.67 (14.86)	-118.77 (13.81)	-56.0 (13.37)	-85.9 (13.69)	-116.8 (13.97)
LS Mean Difference (SE)[a)]		-44.68 (18.20)	-37.47 (18.11)		-37.21 (19.64)	-54.31 (18.86)		-29.9 (18.54)	-60.8 (18.52)
[95%CI][a)]		[-80.45, -8.91]	[-73.07, -1.87]		[-80.82, 6.40]	[-96.18, -12.44]		[-66.3, 6.5]	[-97.2, -24.4]
調整済み p 値 [a)，b)]		p=0.0145 *	p=0.0392 *		p=0.1061	p=0.0081 *		p=0.0796	p=0.0015 *

a）ONO-2370-02 試験では，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．BIA-91067-302 試験及び BIA-91067-301 試験では，投与群及び地域を因子とし，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．

b）* : 両側 p<0.05（ONO-2370-02 試験及び BIA-91067-302 試験）又は片側 p<0.025（BIA-91067-301 試験），BIA-91067-302 試験では Dunnett 型の多重比較（主評価項目のみ）を行った．

単位（分）

CI＝信頼区間，FAS＝最大の解析対象集団，LS mean＝最小二乗平均値，SE＝標準偏差

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.1-1，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 16，Table 14.9.2］

2） ON 時間のベースラインからの変化量

［2.7.3.3.2.2］

二重盲検期の FAS を対象として，最終評価時点における ON 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較の結果を表 2.5.4.3-2 に示した.

国内 02 試験では，最終評価時点における ON 時間（合計）のベースラインからの変化量について，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で 45.9 分，50 mg 群で 42.2 分であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0118 及び p=0.0204）.

海外 302 試験では，最終評価時点における ON 時間（合計）のベースラインからの変化量について，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で 45.42 分，50 mg 群で 52.59 分であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0204 及び p=0.0051）.

海外 301 試験では，最終評価時点における ON 時間（合計）のベースラインからの変化量について，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で 39.0 分，50 mg 群で 71.9 分であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0383 及び p=0.0001）．また，エンタカポン群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-13.6 分，50 mg 群で 19.3 分であった［5.3.5.1-2，Table 20］.

いずれの試験でも，最終評価時点における ON 時間（合計）のベースラインからの変化量は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群に比べ統計学的に有意であった.

表 2.5.4.3-2　最終評価時点における ON 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期）

	ONO-2370-02 試験			BIA-91067-302 試験			BIA-91067-301 試験		
	プラセボ N = 147	オピカポン 25 mg N = 143	オピカポン 50 mg N = 145	プラセボ N = 135	オピカポン 25 mg N = 125	オピカポン 50 mg N = 147	プラセボ N = 120	オピカポン 25 mg N = 116	オピカポン 50 mg N = 115
ON 時間（合計）（分）									
LS Mean (SE)[a)]	22.6 (12.8)	68.5 (12.9)	64.8 (12.8)	58.67 (14.21)	104.09 (14.71)	111.26 (13.67)	47.1 (13.56)	86.1 (13.88)	119.0 (14.15)
LS Mean Difference (SE)[a)]		45.9 (18.2)	42.2 (18.1)		45.42 (19.51)	52.59 (18.69)		39.0 (18.79)	71.9 (18.80)
[95%CI][a)]		[10.2, 81.7]	[6.6, 77.8]		[7.06, 83.77]	[15.84, 89.34]		[2.1, 75.9]	[35.0, 108.8]
p 値 [a)，b)]		p=0.0118 *	p=0.0204 *		p=0.0204 *	p=0.0051 *		p=0.0383 *	p=0.0001 *
ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）（分）									
LS Mean (SE)[a)]	23.1 (12.7)	66.7 (12.8)	60.0 (12.7)	48.16 (15.36)	84.11 (15.94)	85.59 (14.80)	46.5 (14.24)	84.7 (14.58)	109.1 (14.86)
LS Mean Difference (SE)[a)]		43.6 (18.0)	36.9 (18.0)		35.95 (21.13)	37.42 (20.23)		38.2 (19.74)	62.6 (19.74)
[95%CI][a)]		[8.1, 79.0]	[1.6, 72.2]		[-5.59, 77.48]	[-2.35, 77.20]		[-0.6, 77.0]	[23.8, 101.4]
p 値 [a)，b)]		p=0.0161 *	p=0.0406 *		p=0.0897	p=0.0651		p=0.0535	p=0.0016 *
ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間）（分）									
LS Mean (SE)[a)]	33.4 (14.8)	41.4 (15.0)	39.6 (14.8)	47.36 (18.43)	49.13 (19.09)	46.51 (17.77)			
LS Mean Difference (SE)[a)]		8.0 (21.0)	6.2 (20.9)		1.77 (25.27)	-0.85 (24.24)			
[95%CI][a)]		[-33.4, 49.4]	[-34.9, 47.4]		[-47.91, 51.45]	[-48.51, 46.81]			
p 値 [a)，b)]		p=0.7038	p=0.7662		p=0.9442	p=0.9721			
ON 時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）（分）									
LS Mean (SE)[a)]	-8.7 (8.9)	25.4 (9.0)	18.6 (8.9)	-2.24 (15.70)	37.31 (16.21)	38.60 (15.09)			
LS Mean Difference (SE)[a)]		34.1 (12.6)	27.3 (12.6)		39.55 (21.53)	40.84 (20.59)			
[95%CI][a)]		[9.3, 58.9]	[2.6, 52.1]		[-2.791, 81.88]	[0.35, 81.32]			
p 値 [a)，b)]		p=0.0071 *	p=0.0305 *		p=0.0670	p=0.0480 *			
ON 時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）（分）									
LS Mean (SE)[a)]	-0.5 (3.0)	2.0 (3.0)	4.6 (3.0)	11.20 (8.65)	19.40 (8.97)	25.61 (8.33)	0.6 (6.01)	1.4 (6.15)	9.9 (6.27)
LS Mean Difference (SE)[a)]		2.4 (4.3)	5.0 (4.3)		8.20 (11.86)	14.41 (11.38)		0.8 (8.33)	9.3 (8.33)
[95%CI][a)]		[-6.0, 10.8]	[-3.3, 13.4]		[-15.11, 31.51]	[-7.96, 36.78]		[-15.5, 17.2]	[-7.0, 25.7]
p 値 [a)，b)]		p=0.5736	p=0.2372		p=0.4898	p=0.2060		p=0.9219	p=0.2635

a）ONO-2370-02 試験では，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．BIA-91067-302 試験及び BIA-91067-301 試験では，投与群及び地域を因子とし，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．

b）* : $p<0.05$

CI＝信頼区間，FAS＝最大の解析対象集団，LS mean＝最小二乗平均値，SE＝標準偏差

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-3，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 17，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.1.15，Table 14.11.1.27，Table 14.11.1.39］

3） OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合

［2.7.3.3.2.3］

ベースラインと比べて OFF 時間が 60 分以上減少した被験者を OFF 時間レスポンダー（60 分）とし，ON 時間（合計）が 60 分以上増加した被験者を ON 時間レスポンダー（60 分）とした．二重盲検期の FAS を対象として，最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合のプラセボ群との比較結果を表 2.5.4.3-3 に示した．

国内 02 試験では，最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群で 42.2%，オピカポン 25 mg 群で 52.4%，50 mg 群で 52.4%であり，プラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で高かったものの，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.0799 及び p=0.0798）．最終評価時点における ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群で 39.5%，オピカポン 25 mg 群で 55.2%，50 mg 群で 51.7%であり，プラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0071 及び p=0.0353）．

海外 302 試験では，最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群で 50.4%，オピカポン 25 mg 群で 62.4%，50 mg 群で 66.0%であり，プラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0405 及び p=0.0088）．最終評価時点における ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群で 45.2%，オピカポン 25 mg 群で 63.2%，50 mg 群で 61.9%であり，プラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0040 及び p=0.0061）．

海外 301 試験では，最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群で 47.5%，オピカポン 25 mg 群で 60.3%，50 mg 群で 69.6%であり，プラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0464 及び p=0.0011）．最終評価時点における ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群で 45.8%，オピカポン 25 mg 群で 56.9%，50 mg 群で 65.2%であり，プラセボ群と比べてオピカポン 50 mg 群で統計学的に有意に高かった（p=0.0028）．エンタカポン群では，最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は 58.3%，ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は 57.5%であった［5.3.5.1-2，Table 19］．

以上より，最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，国内 02 試験の OFF 時間レスポンダー及び海外 301 試験のオピカポ

ン 25 mg 群での ON 時間レスポンダーを除き，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群に比べ統計学的に有意であった.

表 2.5.4.3-3　最終評価時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期）

	ONO-2370-02 試験			BIA-91067-302 試験			BIA-91067-301 試験		
	プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg
	N = 147	N = 143	N = 145	N = 135	N = 125	N = 147	N = 120	N = 116	N = 115
OFF 時間レスポンダー（60 分）[a]									
n（%）	62 (42.2)	75 (52.4)	76 (52.4)	68 (50.4)	78 (62.4)	97 (66.0)	57 (47.5)	70 (60.3)	80 (69.6)
p 値 [b]		p=0.0799	p=0.0798		p=0.0405 *	p=0.0088 *		p=0.0464 *	p=0.0011 *
ON 時間レスポンダー（60 分）[c]									
n（%）	58 (39.5)	79 (55.2)	75 (51.7)	61 (45.2)	79 (63.2)	91 (61.9)	55 (45.8)	66 (56.9)	75 (65.2)
p 値 [b]		p=0.0071 *	p=0.0353 *		p=0.0040 *	p=0.0061 *		p=0.0947	p=0.0028 *

a）ベースラインと比べて OFF 時間が 60 分以上減少した被験者を OFF 時間レスポンダー（60 分）とした．

b）ONO-2370-02 試験では，χ^2 検定を用いて推定した．BIA-91067-302 試験及び BIA-91067-301 試験では，地域を層別因子とした CMH 検定を用いて推定した．* : $p<0.05$

c）ベースラインと比べて ON 時間（合計）が 60 分以上増加した被験者を ON 時間レスポンダー（60 分）とした．

FAS＝最大の解析対象集団

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-1，表 11.4.1.2.1-2，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 16，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 19］

4） UPDRS

［2.7.3.3.2.4］

国内 02 試験では，UPDRS 合計スコア［Ⅰ，Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）］のベースラインからの変化量のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 50 mg 群で改善傾向がみられ（p=0.0742），UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，50 mg 群で統計学的に有意であった（p=0.0400）．オピカポン 25 mg 群では UPDRS 合計スコア［Ⅰ，Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）］のベースラインからの変化量及び UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアのベースラインからの変化量は統計学的に有意ではなかった（p=0.5732，p=0.3301）．また，最終評価時点における UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意であった（p=0.0184，p=0.0098）．海外 302 試験及び海外 301 試験では，最終評価時点における UPDRS 合計スコア［Ⅰ，Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）］，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコア及び UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアのベースラインからの変化量は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれにおいても，プラセボ群に比べ統計学的に有意ではなかった．

5） 全般症状の変化

［2.7.3.3.2.5］

国内 02 試験では，最終評価時点における全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）及び全般症状の変化（被験者の評価）について，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが，50 mg 群ではいずれの評価においても改善傾向が認められた（治験責任医師又は治験分担医師の評価：それぞれ p=0.1589 及び p=0.0637，被験者の評価：それぞれ p=0.0530 及び p=0.0646）［表 2.7.3.3-18，表 2.7.3.3-19］．

海外 301 試験では，最終評価時点における全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）及び全般症状の変化（被験者の評価）について，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（治験責任医師又は治験分担医師の評価：それぞれ p=0.0339 及び p=0.0005，被験者の評価：それぞれ p=0.0055 及び p=0.0008）［表 2.7.3.3-18，表 2.7.3.3-19］．

海外 302 試験では，最終評価時点における全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）及び全般症状の変化（被験者の評価）について，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（治験責任医

師又は治験分担医師の評価：それぞれ p=0.1091 及び p=0.8310，被験者の評価：それぞれ p=0.0835 及び p=0.8167）［表 2.7.3.3-18，表 2.7.3.3-19］.

6） 海外データの外挿性の検討

オピカポン 25 mg 群，50 mg 群及びプラセボ群を設定して実施したブリッジング試験（国内 02 試験）では，有効性の主要評価項目（最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量）において，オピカポン 25 mg 及び 50 mg のいずれの用量群においてもプラセボ群に対する有意差が認められたが，50 mg 群では 25 mg 群を上回る有効性が認められなかった．ブリッジング対象試験（海外 302 試験）では，同主要評価項目において 25 mg 群と比べて 50 mg 群で用量に応じた絶対値の増加に加えて，50 mg 群でのみプラセボ群に対する有意差が認められた．このことから，国内外でオピカポンの用量反応関係に異なる傾向が認められた.

一方，母集団薬物動態／薬力学解析の結果，日本人と非日本人の曝露－反応関係（反応：S-COMT 活性阻害，レボドパの曝露量の変化）には違いがないことが示された．この結果から，非日本人にオピカポンのカプセル剤（Cap-B 製剤）を 25 mg 及び 50 mg の用量で投与したときと同程度のレボドパの曝露量の変化を得るためには，日本人に錠剤（Tab-A 製剤）を 12.5 mg 及び 25 mg の用量で投与する必要があることが示唆された．また，パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において，オピカポン投与におけるレボドパ曝露量と OFF 時間の関連性を評価した結果，レボドパの曝露量の変化率と OFF 時間の短縮に有意な関係が認められた．これら母集団薬物動態／薬力学解析及びレボドパ曝露量と OFF 時間の関係の評価結果は，プラセボ群に対する優越性が認められた最小用量が，海外 302 試験では 50 mg であったのに対して，国内 02 試験では 25 mg であったことを説明し得るものと考えられた.

上記に示したとおり，国内外で用量反応関係は異なる傾向が認められたが，曝露－反応関係は類似しており，海外 302 試験で認められた主要評価項目である最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量における，オピカポン 25 mg 及び 50 mg の用量反応関係は，国内においてはオピカポン 12.5 mg 及び 25 mg の用量反応関係と同様であると推察された．このことから，海外の推奨用量 50 mg に対して，国内の推奨用量を 25 mg とし，海外第Ⅲ相試験データを利用したブリッジング戦略に基づき，国内臨床データパッケージを構築可能と考えた.

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

［2.7.3.3.3］

有効性の主要評価項目である最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量

について，背景因子の中から取り上げた項目を層別因子として，サブグループ解析を行った．

国内 02 試験では，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量について，サブグループごとの群間比較の結果，被験者数が極めて少なかった抗パーキンソン病薬併用が「無」の層を除くすべての層で，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの減少量はプラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で大きく，主たる解析結果と同様であった．

海外 302 試験では，サブグループ解析の結果は，全体的に主たる解析結果と同様であった．このことから，オピカポンは，年齢，性別，罹病期間，疾患の重症度，又はレボドパ以外の抗パーキンソン病薬の使用状況に関係なく，OFF 時間の減少に有効であることが示唆された．

海外 301 試験では，サブグループ解析の結果から，年齢，性別，地域，罹病期間，疾患の重症度，又はレボドパ以外の抗パーキンソン病薬の使用状況に関係なく，オピカポンは OFF 時間の減少に有効であることが示され，これらのいずれの因子でも投与群との交互作用は認められなかった．

2.5.4.5 長期投与における有効性及び耐薬性

［2.7.3.5］

国内 02 試験で，日本人にオピカポン 50 mg 錠を投与した際の OFF 時間短縮効果は V8（非盲検期ベースライン）以降も二重盲検期ベースラインを下回ることなく V22（V8 後 52 週目）まで持続している．また，二重盲検期において，投与開始からどの評価時点においても 50 mg 群は 25 mg 群と同程度の OFF 時間短縮効果を示していることから，日本人に 25 mg 錠を 52 週間投与した際の OFF 時間短縮効果は投与期間中，長期にわたって持続するものと考えられた．

国内 02 試験の非盲検期ではすべての被験者がオピカポン 50 mg の投与を受けたが，海外 302 試験の非盲検期ではすべての被験者がオピカポン 25 mg から開始し，開始後 1 週間以降は被験者の反応に応じて 25 mg 又は 50 mg に用量調節した．母集団薬物動態解析の結果から，日本人に 25 mg 錠を投与した際のオピカポンの血中曝露は，非日本人に 50 mg カプセルを投与した際の血中曝露と同程度であることが示唆された．海外 302 試験における全体の被験者集団で，オピカポンの OFF 時間短縮効果は二重盲検期ベースラインを下回ることなく 52 週間持続していた．また，非盲検期に 1 回以上 50 mg カプセルを投与した被験者集団及び非盲検期開始から終了まで 25 mg カプセルのみを投与した被験者集団で見た場合，いずれも全体の被験者集団同様に有効性は 52 週間持続しており，オピカポンの 25 mg～50 mg の用量変更に関わらず，有効性は一定の持続を示した．

以上より，日本人に 25 mg 錠を 1 年間投与した際の有効性データは存在しないが，国内外

の長期投与試験結果において，25 mg 錠を投与した際の血中曝露近傍の効果持続性に大きな違いはないことが示されており，日本人に 25 mg 錠を投与した際の有効性は持続すると考えられた.

2.5.4.6 有効性のまとめ

オピカポン 25 mg 群，50 mg 群及びプラセボ群を設定して実施したブリッジング試験（国内 02 試験）では，有効性の主要評価項目（最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量）において，オピカポン 25 mg 及び 50 mg のいずれの用量群においてもプラセボ群に対する有意差が認められた．ブリッジング対象試験（海外 302 試験）では，同主要評価項目において 50 mg 群でのみプラセボ群に対する有意差が認められており，国内外でオピカポンの用量反応関係に異なる傾向が認められた.

国内外で用量反応関係は異なる傾向が認められたが，曝露－反応関係は類似しており，海外 302 試験で認められた同主要評価項目におけるオピカポン 25 mg 及び 50 mg の用量反応関係は，国内においてはオピカポン 12.5 mg 及び 25 mg の用量反応関係と同様であると推察された．このことから，海外の推奨用量 50 mg に対して，国内の推奨用量を 25 mg とし，海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験及び 302 試験）データを利用したブリッジング戦略に基づき，国内臨床データパッケージを構築可能と考えた.

オピカポンの国内臨床推奨用量を 25 mg とする場合，日本人における 25 mg 錠の長期投与に関する有効性データはないが，国内外の長期投与試験結果において，25 mg 錠を投与した際の血中曝露近傍の効果持続性に大きな違いはないことが示されており，日本人に 25 mg 錠を投与した際の有効性は持続すると考えられた.

海外 301 試験において，最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量について，オピカポン 50 mg カプセルのエンタカポン 200 mg に対する非劣性が示された.

以上より，オピカポン 25 mg 錠は，レボドパ及び DCI の併用下で wearing-off 現象が認められる日本人パーキンソン病患者に対して有効であると判断した.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の計画

2.5.5.1.1 安全性評価の計画

オピカポンの安全性は，国内で健康成人又はパーキンソン病患者を対象に実施した 3 試験及び海外で健康成人又はパーキンソン病患者を対象に実施した 5 試験を「評価資料」とし，海外で健康成人，中等度慢性肝障害者又はパーキンソン病患者を対象に実施した 28 試験を「参考資料」として評価した.

安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の概要を表 2.5.5.1-1 に示した．

本 2.5.5 項では，「評価資料」8 試験のうち，パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）及び海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験及び海外 302 試験）の 3 試験の安全性データを中心に検討した．海外第Ⅲ相試験では，海外 301 試験及び海外 302 試験の安全性データ（いずれもプラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群のデータ）を併合した結果（以下，海外第Ⅲ相試験併合成績）を安全性評価の主要データとした．これら国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験併合成績の二重盲検期の安全性データから，オピカポン 25 及び 50 mg とプラセボとを比較した．また，これら 3 試験の非盲検期の安全性データから，オピカポンの長期投与時の安全性を検討した．さらに，海外臨床データの日本人への外挿を目的として，国内 02 試験をブリッジング試験，海外 302 試験をブリッジング対象試験と位置付け，安全性を比較検討した．

「評価資料」の残り 5 試験は，健康成人を対象とした国内第 I 相試験 2 試験（国内 01 試験及び国内 03 試験）及び海外第 I 相試験 3 試験（海外 124 試験，海外 126 試験及び海外 128 試験）であり，これら 5 試験の安全性データを 2.5.5.2.7 臨床薬理試験における有害事象に要約するとともに，2.7.4 項及び 2.7.6 項に提示した．

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の概要

試験の種類 試験番号	対象 試験デザイン	用法・用量 投与期間 [a]	安全性評価例数
国内			
第Ⅱ相試験 ONO-2370-02	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： 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 非対照 長期継続投与	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 投与期間：最大 19 週間（治療期：14～15 週間，移行期：最大 4 週間） 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 投与期間：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 オピカポン 50 mg 群 145 名 非盲検期： 391 名
第 I 相試験 ONO-2370-01	日本人健康成人男性 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	パート I： 第 1 期及び第 2 期： オピカポン（25 又は 50 mg）の錠剤及びカプセル剤を，28 日間以上の休薬期間をおいて，それぞれ単回投与 10 時間の絶食後に投与 パートⅡ： 第 1 期（オピカポン錠の初回投与前日）： レボドパ／カルビドパ 100/10 mg を 1 日 3 回投与 第 2 期： オピカポン錠（5，10，25 又は 50 mg）を 1 日 1 回 11 日間投与 第 3 期［オピカポン錠の投与開始 12 日目（最終投与 1 日後）］： レボドパ／カルビドパ 100/10 mg を 1 日 3 回投与 投与期間：11 日間 オピカポンは 2 時間の絶食後に投与 レボドパ／カルビドパは 1 回目が 10 時間の絶食後に投与，2 回目，3 回目は 2 時間の絶食後に投与	パート I： 48 名 コホート S1（25 mg） 錠剤先行投与群 12 名 カプセル剤先行投与群 12 名 コホート S2（50 mg） 錠剤先行投与群 12 名 カプセル剤先行投与群 12 名 パートⅡ： 80 名 コホート M1（25 mg）20 名 コホート M2（50 mg）20 名 コホート M3（5 mg）20 名 コホート M4（10 mg）20 名
第 I 相試験 ONO-2370-03	日本人健康成人男性 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	第 1 期投与期及び第 2 期投与期：オピカポン 50 mg を，空腹時（治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで水以外の飲食物の摂取を禁止）及び食後（治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで規定の食事及び水以外の飲食物の摂取を禁止）に単回投与	12 名

DCI＝ドパ脱炭酸酵素阻害剤.
a　反復投与の場合のみ，投与期間を示した.

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の概要（続き 1）

試験の種類 試験番号	対象 試験デザイン	用法・用量 投与期間 [a]	安全性評価例数
海外			
第Ⅲ相試験 BIA-91067-301	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： 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 非盲検期： 多施設共同 非盲検 継続投与	二重盲検期： プラセボ群：プラセボをレボドパ/DCI 配合剤の日中の各投与（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 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 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与 エンタカポン群：エンタカポン 200 mg をレボドパ/DCI 配合剤の日中の各投与（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 投与期間：14～15 週間 非盲検期： 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 5，25 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 投与期間：1 年間（52 週間）	二重盲検期： 599 名 プラセボ群 121 名 オピカポン 5 mg 群 122 名 オピカポン 25 mg 群 119 名 オピカポン 50 mg 群 115 名 エンタカポン群 122 名 非盲検期： 495 名
第Ⅲ相試験 BIA-91067-302	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： 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群 非盲検期： 多施設共同 非盲検 継続投与	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（就寝前投与と考えられる）に投与 1 時間絶食後に投与 投与期間：14～15 週間 非盲検期： 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（就寝前投与と考えられる）に投与 1 時間絶食後に投与 投与期間：1 年間（52 週間）	二重盲検期： 411 名 プラセボ群 136 名 オピカポン 25 mg 群 125 名 オピカポン 50 mg 群 150 名 非盲検期： 353 名

DCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤.
a　反復投与の場合のみ，投与期間を示した.

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の概要（続き 2）

試験の種類 試験番号	対象 試験デザイン	用法・用量 投与期間 [a]	安全性評価例数
海外（続き）			
第 I 相試験 BIA-91067-124	健康成人 （海外） 単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	プラセボ群： プラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，プラセボ 1 日 3 回とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回を 1 日間併用投与 オピカポン 25，50 及び 75 mg 群： それぞれオピカポン 25，50 及び 75 mg 1 日 1 回 11 日間投与後に，プラセボ 1 日 3 回とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回を 1 日間併用投与 エンタカポン 200 mg 群： プラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，エンタカポン 200 mg 1 日 3 回とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回を 1 日間併用投与 Day 1～Day 11 のオピカポン又はプラセボは 2 時間以上絶食後に夜投与 Day 12 のエンタカポン又はプラセボとレボドパ／カルビドパの併用投与 1 回目は 8 時間以上絶食後に，2 及び 3 回目は 2 時間以上絶食後に，5 時間間隔で同時投与 投与期間：11 日間	80 名 プラセボ群 16 名 オピカポン 25 mg 群 16 名 オピカポン 50 mg 群 16 名 オピカポン 75 mg 群 16 名 エンタカポン 200 mg 群 16 名
第 I 相試験 BIA-91067-126	日本人健康成人及び白人健康成人 （海外） 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	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 8 時間以上絶食後に投与 投与期間：10 日間	105 名 プラセボ群 29 名 （日本人 14 名，白人 15 名） オピカポン 5 mg 群 27 名 （日本人 14 名，白人 13 名） オピカポン 25 mg 群 26 名 （日本人 14 名，白人 12 名） オピカポン 50 mg 群 23 名 （日本人 12 名，白人 11 名）
第 I 相試験 BIA-91067-128	健康成人 （海外） 単一施設 非盲検 単一群	オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間投与 Day 1：6 時間以上絶食後に投与 Day 2～Day 8：2 時間以上絶食後に投与 Day 9：6 時間以上絶食後に投与 Day 10：標準食を摂取させ（食前 6 時間は絶食），食事開始 30 分後に投与 Day 11～Day 12：2 時間以上絶食後に投与 投与期間：12 日間	28 名

a　反復投与の場合のみ，投与期間を示した．

「評価資料」8 試験の安全性の解析対象集団（各試験の総括報告書での表記は Safety Set, OL Safety Set, Safety analysis set 又は Safety population；本 2.5.5 項では，すべての試験で「SAF」と表記）には，海外 302 試験を除き，治験薬が投与されたすべての被験者を採用した．海外 302 試験では，1 施設（治験実施施設 [redacted]）でデータの妥当性が疑わしかったため，当該施設から参加した被験者（二重盲検期 15 名，非盲検期 14 名）すべてを安全性の解析対象集団から除外した（詳細は［5.3.5.1-4，9.6.3，11.1 及び 5.3.5.1-5，9.6.3，11.1］参照）．「評価資料」8 試験の安全性の解析対象集団及びその定義は［表 2.7.4.1-2］に示した．

国内 02 試験の安全性の評価項目は，有害事象，副作用，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び血液凝固検査），血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍数，体重，12 誘導心電図，理学的検査［メラノーマの検査（治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は，皮膚専門医による問診）を含む］及び神経学的検査，並びにコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）とした．海外 301 試験及び海外 302 試験の安全性の評価項目は，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）（重篤な有害事象を含む），臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査，血清及び尿妊娠検査，並びに尿検査），理学的検査及び神経学的検査，メラノーマのスクリーニングのための皮膚検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，C-SSRS，並びに改訂 Minnesota impulsive disorders interview（mMIDI）とした．なお，バイタルサイン，理学的検査及び神経学的検査，並びに mMIDI の結果は 2.7.4 項（2.7.4.4）及び 2.7.6 項（2.7.6.33.4，2.7.6.34.4，2.7.6.35.4，2.7.6.36.4）に提示した．

安全性の解析は有害事象を中心に行った．国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における有害事象の評価方法を表 2.5.5.1-2 に示した．

有害事象の評価について，本 2.5.5 項では TEAE を対象に行った．各試験の総括報告書及び 2.7.6 項では，TEAE を国内試験で「有害事象」，海外試験で「TEAE」と表記し，本 2.5.5 項では，以下，すべての試験で「有害事象」と表記した．

医薬品規制用語集（MedDRA）基本語（PT）「Dyskinesia」の日本語用語は，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver 20.1（国内 02 試験）及び ver 17.0（海外第Ⅲ相試験併合成績）では「ジスキネジア」，ver 14.0（海外 301 試験）及び ver 16.0（海外 302 試験）では「ジスキネジー」であるが，本 2.5.5 項では「ジスキネジア」の表記に統一した．

表 2.5.5.1-2　有害事象の評価方法（国内第Ⅱ相試験，海外第Ⅲ相試験）

	国内第Ⅱ相試験 （ONO-2370-02 試験）	海外第Ⅲ相試験 （BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）
有害事象の集計期間	二重盲検期：二重盲検期治験薬初回投与時から V7［二重盲検期（移行期除く）終了時］又は後観察期［二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ］まで 非盲検期：非盲検期治験薬初回投与時から後観察期まで（二重盲検期に発現した有害事象が非盲検期まで持ち越し増悪した場合は，増悪した事象についても集計対象とした．）	二重盲検期：治験薬初回投与後から二重盲検期での治験薬最終投与後 2 週間まで（非盲検期に移行しない被験者）又は二重盲検期終了時まで（非盲検期に移行する被験者） 非盲検期：非盲検期の治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 週間まで
有害事象の程度	「軽度」，「中等度」及び「高度」の 3 段階で判定した．	
治験薬との因果関係判定基準	治験薬との因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．	治験薬との因果関係は，「関連なし（not related）」，「多分関連なし（unlikely）」，「関連ないともいえない（possible）」，「多分関連あり（probable）」，「明らかに関連あり（definite）」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」若しくは「明らかに関連あり」と判定された場合又は因果関係がデータ欠測（missing）の場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
使用した MedDRA のバージョン	MedDRA/J ver 20.1	BIA-91067-301：MedDRA ver 14.0 BIA-91067-302：MedDRA ver 16.0[a] 海外第Ⅲ相試験併合成績：MedDRA ver 17.0
有害事象の解析	発現者数は，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には 1 名として集計した．	

V = Visit ; MedDRA = 医薬品規制用語集．
a　BIA-91067-302 試験では，当初 MedDRA ver 15.0 を使用していたが，20[redacted]年[redacted]月にデータベースのロックを解除した後に，MedDRA ver 16.0 を使用して再コーディングを行った．

2.5.5.1.2　国内外の安全性データの比較検討

国内外における安全性の類似性を評価するため，国内 02 試験並びに海外 301 試験及び海外 302 試験の安全性データについて，二重盲検期（移行期除く）に発現した有害事象を対象に比較検討した．国内外の安全性データの比較検討結果は，2.5.5.2.6 国内外の安全性データの比較検討に提示した．

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　比較的よく見られる有害事象

2.5.5.2.1.1　国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

［2.7.4.2.1.1］

1）　有害事象の要約

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における有害事象及び副作用の発現状況を表

2.5.5.2-1 に示した.

有害事象は，プラセボ群で 48.3%（71/147 名），オピカポン 25 mg 群で 60.0%（87/145 名），50 mg 群で 54.5%（79/145 名）に認められ，このうち副作用は，プラセボ群で 19.7%（29/147 名），オピカポン 25 mg 群で 33.8%（49/145 名），50 mg 群で 35.2%（51/145 名）に認められた．副作用の発現頻度は，プラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高かったが，オピカポン 25 mg 群と 50 mg 群で大きな違いはなかった.

有害事象及び副作用の程度は，多くの被験者で軽度であった.

死亡は認められなかった.

重篤な有害事象は，プラセボ群で 1.4%（2/147 名），オピカポン 25 mg 群で 5.5%（8/145 名），50 mg 群で 2.1%（3/145 名）に認められ，このうち重篤な副作用は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群の各 1.4%（2/145 名）であった.

投与中止に至った有害事象は，プラセボ群で 2.0%（3/147 名），オピカポン 25 mg 群で 4.1%（6/145 名），50 mg 群で 6.2%（9/145 名）に認められ，このうち投与中止に至った副作用は，プラセボ群で 1.4%（2/147 名），オピカポン 25 mg 群で 2.1%（3/145 名）及び 50 mg 群で 4.8%（7/145 名）であった.

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び副作用について，すべての投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった.

表 2.5.5.2-1　有害事象及び副作用の発現状況［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：SAF

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
有害事象発現者数	71 (48.3)	87 (60.0)	79 (54.5)
重篤な有害事象発現者数	2 (1.4)	8 (5.5)	3 (2.1)
投与中止に至った有害事象発現者数	3 (2.0)	6 (4.1)	9 (6.2)
休薬の原因となった有害事象発現者数	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現者数	29 (19.7)	49 (33.8)	51 (35.2)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.4)
投与中止に至った副作用発現者数	2 (1.4)	3 (2.1)	7 (4.8)
休薬の原因となった副作用発現者数	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
死亡に至った副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.1.2.1-1］

国内 02 試験の非盲検期における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.2-2 に示した．

有害事象は 86.4%（338/391 名）に認められ，このうち副作用は 39.9%（156/391 名）であった．

有害事象及び副作用の程度は，多くの被験者で軽度であった．

死亡は 0.3%（1/391 名）に認められ，この 1 名で認められた死亡に至った有害事象は治験薬との因果関係が否定された．

重篤な有害事象（死亡を含む）は 14.6%（57/391 名）に認められ，このうち重篤な副作用は 2.6%（10/391 名）であった．

投与中止に至った有害事象は 5.9%（23/391 名）に認められ，このうち投与中止に至った副作用は 2.8%（11/391 名）であった．

表 2.5.5.2-2　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：SAF

	ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
有害事象発現者数	338 (86.4)
重篤な有害事象発現者数	57 (14.6)
投与中止に至った有害事象発現者数	23 (　5.9)
休薬の原因となった有害事象発現者数	8 (　2.0)
死亡に至った有害事象発現者数	1 (　0.3)
副作用発現者数	156 (39.9)
重篤な副作用発現者数	10 (　2.6)
投与中止に至った副作用発現者数	11 (　2.8)
休薬の原因となった副作用発現者数	5 (　1.3)
死亡に至った副作用発現者数	0 (　0.0)
死亡者数	1 (　0.3)

非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.2.1-1］

2）　比較的よく見られる有害事象及び副作用

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）において，いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は，ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷であった．このうち，プラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で発現率が 5%以上高かった有害事象はジスキネジアであり，その発現頻度はプラセボ群で 2.7%（4/147 名），オピカポン 25 mg 群で 9.0%（13/145 名），50 mg 群で 12.4%（18/145 名）であった．このうち副作用は，ジスキネジア全例及びプラセボ群で認められた挫傷 0.7%（1/147 名）であった［表 2.7.4.2-2］．

国内 02 試験の非盲検期において，発現率が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎 16.9%（66/391 名），ジスキネジア 12.0%（47/391 名），挫傷 9.0%（35/391 名），便秘 7.2%（28/391 名），転倒 6.4%（25/391 名），背部痛 5.9%（23/391 名）及び体重減少 5.4%（21/391 名）であった．このうち副作用は，上咽頭炎 0.3%（1/391 名），ジスキネジア 11.5%（45/391 名），挫傷 1.8%（7/391 名），便秘 3.6%（14/391 名）），転倒 1.3%（5/391

名），背部痛 0.3%（1/391 名）及び体重減少 3.8%（15/391 名）に認められた［表 2.7.4.2-5］.

2.5.5.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

［2.7.4.2.1.1］

1） 有害事象の要約

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況を表 2.5.5.2-3 に示した.

有害事象は，海外 301 試験のプラセボ群で 49.6%（60/121 名），エンタカポン群で 56.6%（69/122 名），オピカポン 5 mg 群で 51.6%（63/122 名），25 mg 群で 54.6%（65/119 名），50 mg 群で 53.9%（62/115 名），海外 302 試験のプラセボ群で 64.0%（87/136 名），オピカポン 25 mg 群で 69.6%（87/125 名），50 mg 群で 72.0%（108/150 名）に認められ，いずれの試験でもプラセボ群に比べて実薬群で発現頻度が高かった.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，海外 301 試験のプラセボ群で 24.0%（29/121 名），エンタカポン群で 33.6%（41/122 名），オピカポン 5 mg 群で 27.9%（34/122 名），25 mg 群で 29.4%（35/119 名），50 mg 群で 32.2%（37/115 名），海外 302 試験のプラセボ群で 33.8%（46/136 名），オピカポン 25 mg 群で 51.2%（64/125 名），50 mg 群で 50.7%（76/150 名）であった.

死亡は，海外 302 試験のプラセボ群 1 名に認められた.

重篤な有害事象（死亡を含む）は，海外 301 試験ではプラセボ群で 5.0%（6/121 名），エンタカポン群で 6.6%（8/122 名），オピカポン 5 mg 群で 3.3%（4/122 名），25 mg 群で 0.8%（1/119 名），50 mg 群で 3.5%（4/115 名）に，海外 302 試験ではプラセボ群で 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群で 3.2%（4/125 名），50 mg 群で 6.0%（9/150 名）に認められ，すべての投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった.

投与中止に至った有害事象は，海外 301 試験の二重盲検期ではプラセボ群で 6.6%（8/121 名），エンタカポン群で 6.6%（8/122 名），オピカポン群で 50 mg 群 4.3%（5/115 名）～25 mg 群 6.7%（8/119 名），海外 302 試験の二重盲検期ではプラセボ群で 7.4%（10/136 名），オピカポン 25 mg 群で 4.0%（5/125 名），50 mg 群で 12.0%（18/150 名）に認められ，最も発現頻度の高かった海外 302 試験のオピカポン 50 mg 群を除き，すべての投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった.

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現状況を表 2.5.5.2-4 に示した.

海外第Ⅲ相試験併合成績では，有害事象はプラセボ群で 57.2%（147/257 名），オピカポン 25 mg 群で 62.3%（152/244 名），50 mg 群で 64.2%（170/265 名）に認められ，このうち

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群で 29.2%（75/257 名），オピカポン 25 mg 群で 40.6%（99/244 名），50 mg 群で 42.6%（113/265 名）であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，プラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高かったが，オピカポン 25 mg 群と 50 mg 群で大きな違いはなかった．

海外第Ⅲ相試験併合成績では，重篤な有害事象，高度の有害事象又は投与中止に至った有害事象が認められた被験者は，いずれの投与群でも少なかった．重篤な有害事象はプラセボ群で 4.3%（11/257 名），オピカポン 25 mg 群で 2.0%（5/244 名），50 mg 群で 4.9%（13/265 名），高度の有害事象はプラセボ群で 6.2%（16/257 名），オピカポン 25 mg 群で 4.1%（10/244 名），50 mg 群で 6.4%（17/265 名），投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 7.0%（18/257 名），オピカポン 25 mg 群で 5.3%（13/244 名），50 mg 群で 8.7%（23/265 名）に認められた．重篤な有害事象，高度の有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現頻度は，いずれもすべての投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.5.5.2-3　有害事象の発現状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：SAF

Type of event	Number (%) of subjects							
	Study 301					Study 302		
	Placebo N=121	ENT N=122	OPC 5 mg N=122	OPC 25 mg N=119	OPC 50 mg N=115	Placebo N=136	OPC 25 mg N=125	OPC 50 mg N=150
Any TEAE	60 (49.6)	69 (56.6)	63 (51.6)	65 (54.6)	62 (53.9)	87 (64.0)	87 (69.6)	108 (72.0)
Any related TEAE	29 (24.0)	41 (33.6)	34 (27.9)	35 (29.4)	37 (32.2)	46 (33.8)	64 (51.2)	76 (50.7)
Any TESAE	6 (5.0)	8 (6.6)	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.5)	5 (3.7)	4 (3.2)	9 (6.0)
Deaths	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
TEAEs causing discontinuation	8 (6.6)	8 (6.6)	7 (5.7)	8 (6.7)	5 (4.3)	10 (7.4)	5 (4.0)	18 (12.0)
Any severe TEAE	6 (5.0)	2 (1.6)	5 (4.1)	4 (3.4)	7 (6.1)	10 (7.4)	6 (4.8)	10 (6.7)

N = number of subjects; OPC = opicapone; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event

ENT = エンタカポン.

出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.1.1］

表 2.5.5.2-4　有害事象の発現状況（海外第Ⅲ相試験併合成績）
解析対象集団：SAF

Type of event	Number (%) of subjects			
	Placebo N=257	OPC 25 mg N=244	OPC 50 mg N=265	Total OPC N=509
Any TEAE	147 (57.2)	152 (62.3)	170 (64.2)	322 (63.3)
Any related TEAE	75 (29.2)	99 (40.6)	113 (42.6)	212 (41.7)
Any TESAE	11 (4.3)	5 (2.0)	13 (4.9)	18 (3.5)
Deaths	1 (0.4)	0	0	0
TEAEs causing discontinuation	18 (7.0)	13 (5.3)	23 (8.7)	36 (7.1)
Any severe TEAE	16 (6.2)	10 (4.1)	17 (6.4)	27 (5.3)

N = number of subjects; OPC = opicapone; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.1.2］

海外 301 試験及び海外 302 試験の非盲検期における有害事象の発現状況を表 2.5.5.2-5 に示した．

有害事象は，海外 301 試験で 68.1%（337/495 名），海外 302 試験で 75.9%（268/353 名）に認められ，このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，海外 301 試験で 35.8%（177/495 名），海外 302 試験で 46.5%（164/353 名）であった．

非盲検期における重篤な有害事象（死亡を含む）は，海外 301 試験で 9.7%（48/495 名），海外 302 試験で 11.0%（39/353 名）に認められ，このうち死亡した被験者の発現頻度は海外 301 試験で 2.2%（11/495 名），海外 302 試験で 1.4%（5/353 名）であった．

投与中止に至った有害事象は，海外 301 試験で 5.5%（27/495 名），海外 302 試験で 8.2%（29/353 名）に認められた．

表 2.5.5.2-5　有害事象の発現状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，非盲検期）
解析対象集団：SAF

Type of event	Number (%) of subjects	
	Study 301 OL (N=495)	Study 302 OL (N=353)
Any TEAE	337 (68.1)	268 (75.9)
Any related TEAE	177 (35.8)	164 (46.5)
Any TESAE	48 (9.7)	39 (11.0)
Deaths	11 (2.2)	5 (1.4)
TEAEs causing discontinuation	27 (5.5)	29 (8.2)
Any severe TEAE	48 (9.7)	40 (11.3)

OL = 非盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.1，総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 12 改変］

2） 比較的よく見られる有害事象

海外第Ⅲ相試験併合成績で，いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は，プラセボ群でジスキネジア 6.2%（16/257 名），オピカポン 25 mg 群でジスキネジア 16.0%（39/244 名），不眠症 7.0%（17/244 名）及び口内乾燥 6.6%（16/244 名），50 mg 群でジスキネジア 20.4%（54/265 名）及び便秘 6.4%（17/265 名）であった．このうち，発現頻度がプラセボ群に比べてオピカポン群で 5%以上高かった有害事象は，オピカポン 25 mg 群でジスキネジア，不眠症及び口内乾燥，50 mg 群でジスキネジアであった［表 2.7.4.2-15］．

非盲検期では，海外 301 試験及び海外 302 試験で最も発現頻度の高かった有害事象はいずれもジスキネジアであり，その発現頻度はそれぞれ 14.5%（72/495 名）及び 21.5%（76/353 名）であった．その他の発現率が 5%以上の有害事象は，海外 301 試験で薬効低下及びパーキンソン病，海外 302 試験でパーキンソン病，転倒，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，不眠症及び起立性低血圧であった．パーキンソン病及び薬効低下は，二重盲検期に比べて非盲検期で 5%以上高く発現したが，治験薬の投与よりも疾患の進行が原因である可能性が高いと考えられた［表 2.7.4.2-21，表 2.7.4.2-22］．

3） 比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象

海外第Ⅲ相試験併合成績では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，プラセボ群で 29.2%（75/257 名），オピカポン 25 mg 群で 40.6%（99/244 名），50 mg 群で 42.6%（113/265 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高かったが，オピカポン 25 mg 群と 50 mg 群で大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-18］．

海外第Ⅲ相試験併合成績で，いずれかの投与群で発現率が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群でジスキネジア 6.2%（16/257 名），オピカポン 25 mg 群でジスキネジア 15.6%（38/244 名）及び口内乾燥 6.1%（15/244 名），50 mg 群でジスキネジア 19.6%（52/265 名）であった．このうち，発現頻度がプラセボ群に比べてオピカポン群で 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でいずれもジスキネジアのみであった［表 2.7.4.2-18］．

非盲検期では，発現率が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，海外 301 試験でジスキネジアのみ 13.1%（65/495 名）であり［5.3.5.1-3，Table 14.12.8］，海外 302 試験でジスキネジアが 19.5%（69/353 名），パーキンソン病が 5.9%（21/353 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 5.4%（19/353 名）であった［5.3.5.1-5，Table 14.3.1.3］．

4） 海外第Ⅲ相試験におけるオピカポンの副作用の発現頻度分類（海外第Ⅲ相試験併合成績）

海外第Ⅲ相試験併合成績における治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち，発現頻度がプラセボ群に比べて，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上高く，かつ 2 名以上の被験者に発現したすべての事象を副作用とし，海外第Ⅲ相試験の二重盲検期における副作用の発現頻度を分類した．発現頻度の分類は以下のように定義した：極めて高頻度（≥ 1/10），高頻度（≥ 1/100～< 1/10），低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100）．海外第Ⅲ相試験併合成績における副作用の発現頻度分類を表 2.5.5.2-6 に示した．

表 2.5.5.2-6　副作用の発現頻度分類（海外第Ⅲ相試験併合成績）
解析対象集団：SAF

System Organ Class	Preferred Term		
	極めて高頻度	高頻度	低頻度
心臓障害			動悸
耳および迷路障害			耳閉
眼障害			眼乾燥
胃腸障害		便秘，口内乾燥，嘔吐	腹部膨満，腹痛，上腹部痛，消化不良
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	体重減少
代謝および栄養障害			食欲減退，高トリグリセリド血症
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮	筋攣縮，筋骨格硬直，筋肉痛，四肢痛
神経系障害	ジスキネジア	浮動性めまい，頭痛，傾眠	味覚異常，運動過多，失神，振戦
精神障害		異常な夢，幻覚，幻視，不眠症	不安，うつ病，幻聴，悪夢，睡眠障害
腎および尿路障害			着色尿，夜間頻尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難
血管障害		起立性低血圧	高血圧，低血圧

事象名：MedDRA/J ver 17.0
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.4.2 改変］

2.5.5.2.2 特定の有害事象

オピカポンはレボドパの効果を増強することから，国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験では，レボドパに起因する既知の事象及びパーキンソン病患者によくみられる合併症として，「ジスキネジア」，「精神病および精神病性障害に分類される事象」，「起立性低血圧」，「衝動制御の障害に分類される事象」，「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」，「睡眠障害に分類される事象」，「事故および損傷に分類される事象」，「うつ病および自殺／自

傷に分類される事象」，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「皮膚癌に分類される事象」，「前立腺がん」及び「悪性症候群」に着目した．

また，他のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（以下，COMT）阻害剤に伴う事象として，「虚血性心疾患に分類される事象」，「下痢」及び「肝機能に分類される事象」に注目した．

これら特定の有害事象の MedDRA カテゴリーは［表 2.7.4.1-6］に示した．

2.5.5.2.2.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

［2.7.4.2.1.5］

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）で，いずれかのオピカポン群で 5%以上認められ，かつプラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した特定の有害事象は「ジスキネジア」のみであった．その他，いずれかのオピカポン群でプラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した特定の有害事象は「精神病および精神病性障害に分類される事象」，「起立性低血圧」，「睡眠障害に分類される事象」及び「肝機能に分類される事象」であった［表 2.7.4.2-50］．

「ジスキネジア」の有害事象は，プラセボ群で 2.7%（4/147 名），オピカポン 25 mg 群で 9.0%（13/145 名），50 mg 群で 12.4%（18/145 名）に認められた．すべてが副作用と判断され，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で発現頻度が高い傾向にあった［表 2.7.4.2-50］．

「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で 4.1%（6/145 名），50 mg 群で 3.4%（5/145 名）に認められた．副作用は，プラセボ群で 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で 3.4%（5/145 名），50 mg 群で 3.4%（5/145 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で発現頻度が高い傾向にあった［表 2.7.4.2-50］．

「起立性低血圧」の有害事象は，プラセボ群で 0%（0/147 名），オピカポン 25 mg 群で 2.8%（4/145 名），50 mg 群で 2.8%（4/145 名）に認められた．すべてが副作用と判断され，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で発現頻度が高い傾向にあった［表 2.7.4.2-50］．

「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で 0.7%（1/145 名），50 mg 群で 2.8%（4/145 名）に認められた．副作用は，プラセボ群で 0%（0/147 名），オピカポン 25 mg 群で 0.7%（1/145 名），50 mg 群で 0.7%（1/145 名）であり，すべての投与群で大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-50］．

「肝機能に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で 0%（0/145 名），50 mg 群で 2.8%（4/145 名）に認められた．副作用は，プラセ

ボ群で 0.7%（1/147 名），50 mg 群で 2.1%（3/145 名）であり，すべての投与群で大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-50］.

以上，国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）で，いずれかのオピカポン群で 5%以上に認められ，かつプラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した特定の副作用は，「ジスキネジア」のみであった．その他，プラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した特定の副作用は，「精神病および精神病性障害に分類される事象」及び「起立性低血圧」であった.

国内 02 試験の非盲検期では，5%以上に認められた特定の有害事象は，「事故および損傷に分類される事象」，「ジスキネジア」及び「精神病および精神病性障害に分類される事象」であった．「事故および損傷に分類される事象」の有害事象及び副作用の発現頻度は 23.0%（90/391 名）及び 3.6%（14/391 名），「ジスキネジア」の有害事象及び副作用の発現頻度は 12.0%（47/391 名）及び 11.5%（45/391 名），並びに「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象及び副作用の発現頻度は 6.6%（26/391 名）及び 5.4%（21/391 名）であり，二重盲検期に比べ非盲検期でオピカポン投与により顕著に増加したものはなかった［表 2.7.4.2-51］.

2.5.5.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

海外 301 試験の二重盲検期で，オピカポン 25 mg 群又は 50 mg 群で 5%以上認められ，かつプラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した特定の有害事象は「ジスキネジア」，「精神病および精神病性障害に分類される事象」，「睡眠障害に分類される事象」及び「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」であった［表 2.7.4.2-52］.

「ジスキネジア」の有害事象は，プラセボ群で 4.1%（5/121 名），オピカポン 25 mg 群で 7.6%（9/119 名），50 mg 群で 15.7%（18/115 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群の全例，オピカポン 50 mg 群の 14.8%（17/115 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で高かった［表 2.7.4.2-52］.

「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 1.7%（2/121 名），オピカポン 25 mg 群で 6.7%（8/119 名），50 mg 群で 5.2%（6/115 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群の全例，オピカポン 50 mg 群の 4.3%（5/115 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で高い傾向にあった［表 2.7.4.2-52］.

「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 5.0%（6/121 名），オピカポン 25 mg 群で 8.4%（10/119 名），50 mg 群で 7.8%（9/115 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 3.3%（4/121 名），オピカポン 25 mg 群の

5.9%（7/119 名），50 mg 群の 5.2%（6/115 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で発現頻度が高い傾向にあった［表 2.7.4.2-52］．

「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 2.5%（3/121 名），オピカポン 25 mg 群で 4.2%（5/119 名），50 mg 群で 5.2%（6/115 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.8%（1/121 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/119 名），50 mg 群の 0.9%（1/115 名）であり，すべての投与群で大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-52］．

海外 302 試験の二重盲検期で，オピカポン 25 mg 群又は 50 mg 群で 5%以上に認められ，かつプラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した特定の有害事象は「ジスキネジア」，「睡眠障害に分類される事象」，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「虚血性心疾患に分類される事象」であった．なお，「虚血性心疾患に分類される事象」で認められた有害事象は，すべて血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．その他，プラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した特定の有害事象は，「精神病および精神病性障害に分類される事象」及び「起立性低血圧」であった［表 2.7.4.2-53］．

「ジスキネジア」の有害事象は，プラセボ群で 8.1%（11/136 名），オピカポン 25 mg 群で 24.0%（30/125 名），50 mg 群で 24.0%（36/150 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の全例，オピカポン 25 mg 群の 23.2%（29/125 名），50 mg 群の 23.3%（35/150 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で高かった［表 2.7.4.2-53］．

「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 4.4%（6/136 名），オピカポン 25 mg 群で 12.8%（16/125 名），50 mg 群で 4.0%（6/150 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 2.2%（3/136 名），オピカポン 25 mg 群の 8.0%（10/125 名），50 mg 群の 3.3%（5/150 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で高い傾向にあった［表 2.7.4.2-53］．

「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」の有害事象は，プラセボ群で 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群で 4.0%（5/125 名），50 mg 群で 8.0%（12/150 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群の全例，オピカポン 50 mg 群の 4.7%（7/150 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-53］．

「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で 0.7%（1/136 名），オピカポン 25 mg 群で 4.0%（5/125 名），50 mg 群で 3.3%（5/150 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群で 0.7%（1/136 名），

オピカポン 25 mg 群で 3.2%（4/125 名），オピカポン 50 mg 群の 2.0%（3/150 名）であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で高い傾向にあった［表 2.7.4.2-53］．

「起立性低血圧」の有害事象は，プラセボ群で 0%（0/136 名），オピカポン 25 mg 群で 1.6%（2/125 名），50 mg 群で 2.0%（3/150 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 25 mg 群の全例，50 mg 群の 1.3%（2/150 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-53］．

以上，海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期で，両試験に共通して，オピカポン 25 mg 群又は 50 mg 群で 5%以上に認められ，かつプラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した治験薬との因果関係が否定できない特定の有害事象は，「ジスキネジア」及び「睡眠障害に分類される事象」であった．その他，両試験に共通して，プラセボ群より高い（≧2%）発現頻度を示した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，「精神病および精神病性障害に分類される事象」であった．

海外 301 試験及び海外 302 試験の非盲検期で，5%以上にみられた特定の有害事象は，「ジスキネジア」が海外 301 試験で 14.5%（72/495 名）及び海外 302 試験で 21.5%（76/353 名），「精神病および精神病性障害に分類される事象」が海外 302 試験で 5.7%（20/353 名），「虚血性心疾患に分類される事象」が海外 302 試験で 7.9%（28/353 名），「起立性低血圧」が海外 302 試験で 5.4%（19/353 名），「睡眠障害に分類される事象」が海外 301 試験で 8.5%（42/495 名）及び海外 302 試験で 8.2%（29/353 名），「事故および損傷に分類される事象」が海外 302 試験で 13.6%（48/353 名），「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」が海外 302 試験で 7.6%（27/353 名），「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が海外 302 試験で 7.4%（26/353 名）であった［表 2.7.4.2-54，表 2.7.4.2-55］．

以上，海外 301 試験及び 302 試験で，5%以上にみられた特定の有害事象のうち，両試験で共通に認められた事象は，「ジスキネジア」及び「睡眠障害に分類される事象」であり，これらの特定の有害事象で二重盲検期に比べ非盲検期でオピカポン投与により顕著に増加した事象は認められなかった．海外 302 試験では，二重盲検期で 5%未満であったが，非盲検期で 5%以上に認められた特定の有害事象に，「起立性低血圧」及び「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」があった．なお，海外 301 試験では，二重盲検期で 5%未満であったが，非盲検期で 5%以上に認められた特定の有害事象はなかった．

2.5.5.2.3 死亡

［2.7.4.2.1.2］

国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験において，死亡に至った有害事象は合計 18 名に認められた．その内訳は，国内 02 試験の非盲検期に 1 名（硬膜下血腫），海外 301 試験の非盲検期

に 11 名（肺障害，死亡，肺炎，心血管不全，心筋梗塞，塞栓症，肺塞栓症，脊椎転移，「小細胞肺癌、病期不明」，多臓器不全及び突然死が各 1 名），海外 302 試験の二重盲検期にプラセボ群で 1 名（肺炎），海外 302 試験の非盲検期に 5 名［頭蓋脳損傷，頭蓋底骨折及び脳出血が 1 名（同一被験者に発現），敗血症性ショック，死亡（オピカポン最終投与 1 カ月後に発現，non-treatment emergent），脳出血，並びに小細胞肺癌が各 1 名］であった．このうち，海外 302 試験の非盲検期で同一被験者 1 名に発現した頭蓋脳損傷，頭蓋底骨折及び脳出血は，いずれも治験薬（オピカポン）との因果関係が否定されなかったが，それ以外の死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された．

2.5.5.2.4 重篤な有害事象

［2.7.4.2.1.3］

2.5.5.2.4.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）において，重篤な有害事象は，プラセボ群で 1.4%（2/147 名），オピカポン 25 mg 群で 5.5%（8/145 名），50 mg 群で 2.1%（3/145 名）に認められた．その内訳は，プラセボ群で，上腕骨骨折，橈骨骨折及び挫傷が各 0.7%（1/147 名）（上腕骨骨折及び橈骨骨折は同一被験者に発現），オピカポン 25 mg 群で胆管結石，肺炎，大腿骨骨折，硬膜下血腫，上肢骨折，骨壊死，胃癌第 1 期，失神，パーキンソン病及び末梢動脈閉塞性疾患が各 0.7%（1/145 名）（硬膜下血腫及び末梢動脈閉塞性疾患，並びに失神及びパーキンソン病はそれぞれ同一被験者に発現），50 mg 群で蜂巣炎，ジスキネジア，血腫及び起立性低血圧が各 0.7%（1/145 名）（蜂巣炎及び血腫は同一被験者に発現）であった．PT 別で，2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった．重篤な副作用は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で各 1.4%（2/145 名）に認められた．その内訳は，オピカポン 25 mg 群で肺炎及び失神が各 0.7%（1/145 名），50 mg 群でジスキネジア及び起立性低血圧が各 0.7%（1/145 名）であった［表 2.7.4.2-36，表 2.7.4.7-20］．

国内 02 試験の非盲検期において，重篤な有害事象（死亡を含む）は 14.6%（57/391 名）に認められた．PT 別で，2 名以上に発現した重篤な有害事象は，パーキンソン病が 1.8%（7/391 名），誤嚥性肺炎が 1.0%（4/391 名），肺炎が 0.8%（3/391 名），イレウス，脊椎圧迫骨折，良性前立腺肥大症及び胸膜炎が各 0.5%（2/391 名）であった．重篤な副作用は 2.6%（10/391 名）に認められた．その内訳は，完全房室ブロック，イレウス，腸の軸捻転，大腸ポリープ，活動性低下，発熱，肺炎，乳癌，前立腺癌，ジスキネジア，パーキンソン病及び幻視が各 0.3%（1/391 名）（活動性低下及び肺炎，並びに大腸ポリープ及び前立腺癌はそれぞれ同一被験者に発現）であった［表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.7-20］．

2.5.5.2.4.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

海外第Ⅲ相試験併合成績では，重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は，プラセボ群で 4.3%（11/257 名），オピカポン 25 mg 群で 2.0%（5/244 名），50 mg 群で 4.9%（13/265 名）と，投与群間で大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-40］．

海外 301 試験の非盲検期では，重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は 9.7%（48/495 名）であった．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，腸閉塞，悪性黒色腫（表皮内悪性黒色腫を含む）及び馬尾症候群が各 0.6%（3/495 名），心房細動，気管支炎，肺炎，足関節部骨折，基底細胞癌，坐骨神経痛，良性前立腺肥大症及び高血圧が各 0.4%（2/495 名）であった．海外 302 試験の非盲検期では，重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は 11.0%（39/353 名）であった．さらに，非盲検期の治験薬最終投与後 2 週間より後に認められた（non-treatment emergent）死亡が 1 名に発現した（2.5.5.2.3 死亡参照）．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，発熱，転倒，頭部損傷，背部痛，脳出血及び錯乱状態が各 0.6%（2/353 名）であった［表 2.7.4.2-41，表 2.7.4.2-42］．

2.5.5.2.5 その他の重要な有害事象

［2.7.4.2.1.4］

2.5.5.2.5.1 投与中止に至った有害事象

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）において，投与中止に至った有害事象は，プラセボ群で 2.0%（3/147 名），オピカポン 25 mg 群で 4.1%（6/145 名），50 mg 群で 6.2%（9/145 名）に認められた．PT 別で，2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，ジスキネジア，幻覚及び幻視であり，投与群別の内訳は，ジスキネジアがプラセボ群 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群 0.7%（1/145 名），50 mg 群 1.4%（2/145 名），幻覚がオピカポン 25 mg 群 1.4%（2/145 名），50 mg 群 0.7%（1/145 名），幻視がオピカポン 25 mg 群 0.7%（1/145 名），50 mg 群 1.4%（2/145 名）であった．投与中止に至った副作用は，プラセボ群で 1.4%（2/147 名），オピカポン 25 mg 群で 2.1%（3/145 名），50 mg 群で 4.8%（7/145 名）に認められた．その内訳は，プラセボ群で倦怠感及びジスキネジアが各 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で幻覚が 1.4%（2/145 名），ジスキネジア，幻視，頻尿及び潮紅が各 0.7%（1/145 名）（幻覚，幻視，頻尿及び潮紅は同一被験者に発現），50 mg 群でジスキネジア及び幻視が各 1.4%（2/145 名），譫妄，幻覚，故意の自傷行為，発疹及び血圧変動が各 0.7%（1/145 名）（幻視及び譫妄，並びに幻視及び故意の自傷行為はそれぞれ同一被験者に発現）であった［表 2.7.4.2-43，表 2.7.4.7-26］．

国内 02 試験の非盲検期において，投与中止に至った有害事象は 5.9%（23/391 名）に認められた．PT 別で，2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，パーキンソン病が 1.0%（4/391 名），幻覚が 2/391 名（0.5%）であった．投与中止に至った副作用は 2.8%（11/391 名）に認められた．その内訳は，幻覚が 2/391 名（0.5%），悪心，活動性低下，発熱，乳癌，浮動性めまい，パーキンソン病，激越，湿疹及び蕁麻疹が各 0.3%（1/391 名）であった［表 2.7.4.2-44，表 2.7.4.7-26］．

2） 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

海外第Ⅲ相試験併合成績で，投与中止に至った有害事象は，プラセボ群で 7.0%（18/257 名），オピカポン 25 mg 群で 5.3%（13/244 名），50 mg 群で 8.7%（23/265 名）に認められ，投与群間で大きな違いはなかった．最も発現頻度が高かった投与中止に至った有害事象はジスキネジアであり，その発現頻度はプラセボ群で 0.4%（1/257 名），全オピカポン群で 2.0%（10/509 名）［25 mg 群 0.8%（2/244 名），50 mg 群 3.0%（8/265 名）］であった［表 2.7.4.2-47］．

海外 301 試験の非盲検期では，投与中止に至った有害事象の発現頻度は 5.5%（27/495 名）であった．このうち，2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，ジスキネジアが 0.8%（4/495 名）であった．海外 302 試験の非盲検期では，投与中止に至った有害事象の発現頻度は 8.2%（29/353 名）であった．このうち，2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）が 1.1%（4/353 名），脳出血，ジスキネジア及び幻覚が各 0.6%（2/353 名）であった［表 2.7.4.2-48，表 2.7.4.2-49］．

2.5.5.2.6 国内外の安全性データの比較検討

二重盲検期のオピカポン 25 mg 及び 50 mg 群で発現した有害事象，副作用／治験薬との因果関係が否定できない有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び特定の有害事象について，国内 02 試験並びに海外 301 試験及び海外 302 試験との間で比較した結果，一貫してプラセボに対して発現頻度が高かった有害事象は，レボドパの副作用に関連する既知の事象であるジスキネジアのみであり，その他発現状況に注目すべき違いは認められなかった．以上，国内外の安全性結果に大きな違いはなく，オピカポンの 25 mg 及び 50 mg はいずれの用量でも安全であり，忍容性は良好であった［2.7.4.2.2］．

2.5.5.2.7 臨床薬理試験における有害事象

「評価資料」の第 I 相試験 5 試験（国内 01 試験，国内 03 試験，海外 124 試験，海外 126 試験及び海外 128 試験）では，有害事象及び副作用／治験薬との因果関係が否定できない有

害事象の発現頻度に用量依存性は認められなかった．これら 5 試験で認められた有害事象は，いずれも程度は軽度又は中等度であり，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．治験中止に至った有害事象は，国内 01 試験で 1 名に 1 件のみ認められた．当該事象は，パートⅡ（日本人健康成人男性を対象に，オピカポン錠を 1 日 1 回 11 日間反復投与）のオピカポン 50 mg 群の第 2 期に認められた中等度の感染性腸炎であり，オピカポンとの因果関係は否定された［2.7.4.2.1.1］．

2.5.5.3 臨床検査値

2.5.5.3.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

［2.7.4.3.1.1，2.7.4.3.1.2，2.7.4.3.2.1，2.7.4.3.2.2］

国内 02 試験では，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び血液凝固検査の定量値の平均値の推移には，クレアチンホスホキナーゼ［CK（CPK）］を除いて，特筆すべき変化は認められなかった．また，尿検査の定性値の分布の推移に，特筆すべき変化は認められなかった．

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）では，CK（CPK）の実測値の平均値は，ベースラインから V7［二重盲検期（移行期除く）終了時］までにすべての投与群で上昇し，V7 におけるベースラインからの変化量は，プラセボ群の 4.9 U/L に比べて，オピカポン 25 mg 群で 21.0 U/L 及び 50 mg 群で 20.1 U/L であり，オピカポンの各用量群で大きかった．一方，CK（CPK）の異常値を示した被験者の割合は，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でベースライン時にそれぞれ 13.6%（20/147 名），14.5%（21/145 名）及び 16.6%（24/145 名）であったのに対し，V7 ではそれぞれ 14.2%（20/141 名），14.3%（19/133 名）及び 18.9%（24/127 名）であり，いずれの投与群でもベースライン時と比較して同程度であった．

国内 02 試験の非盲検期では，CK（CPK）の非盲検期ベースラインからの変化量の平均値は，V10 で 6.3 U/L，V11 で-1.9 U/L，V13 で 0.3 U/L，V16 で-3.4 U/L，V19 で-5.4 U/L，V22 で-0.4 U/L であり，非盲検期間中に大きな変化は認められなかった．

個々の被験者の臨床検査値の変化では，オピカポン投与に伴うリスク増大を裏付ける明らかな傾向は認められなかった．国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期では，臨床検査異常値の発現頻度の推移に，特筆すべき変化は認められなかった．また，二重盲検期治験薬投与後の肝機能異常の発現頻度は，いずれの投与群でも低く，投与群間で大きな違いはなかった．非盲検期治験薬投与後の肝機能異常の発現頻度も低かった．

2.5.5.3.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

［2.7.4.3.1.3，2.7.4.3.1.4，2.7.4.3.2.3，2.7.4.3.2.4］

全体として，海外第Ⅲ相試験では，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び血液凝固検査の平均値の推移には，いずれの投与群でも臨床的に重要な経時的な変化は認められなかった．ただし，注目すべき変化として，血中 CPK 濃度の上昇が認められた．

海外第Ⅲ相試験併合成績では，最終評価時点における血中 CPK 濃度のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群の 4.0 U/L に比べて，オピカポン 25 mg 群で 6.3 U/L，50 mg 群で 34.9 U/L と，50 mg 群で大きかった．

海外 301 試験の非盲検期では，血中 CPK 濃度（非盲検期最終評価時点における二重盲検期ベースラインからの平均変化量：9.6 U/L）を含む特定の検査項目に，一定の傾向は認められなかった．海外 302 試験の非盲検期では，V14（非盲検期最終評価時点）での血中 CPK 濃度の二重盲検期ベースラインからの変化量は 25.0 IU/L であった．

個々の被験者の臨床検査値の変化では，オピカポン投与に伴うリスク増大を裏付ける明らかな傾向は認められなかった．特に，オピカポン群では Hy’s Law に該当する被験者は認められず，また，肝機能異常が認められた被験者はわずかのみで，その発現頻度はプラセボ群と大きな違いはなかった．

2.5.5.4 その他の安全性

2.5.5.4.1 心電図

2.5.5.4.1.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

［2.7.4.4.2.1，2.7.4.4.2.2］

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）の 12 誘導心電図の結果から，オピカポンの 25 mg 及び 50 mg の用量は，心電図に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された．また，国内 02 試験の非盲検期の 12 誘導心電図の結果から，オピカポン 50 mg の長期投与は，心電図に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された．

2.5.5.4.1.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

［2.7.4.4.2.3，2.7.4.4.2.4］

海外 301 試験及び海外 302 試験の 12 誘導心電図の結果から，オピカポンの 25 mg 及び 50 mg の用量は，心電図に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された．

2.5.5.4.2 C-SSRS

［2.7.4.4.4］

国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験のいずれでも，ベースライン後に自殺傾向が認められた被験者はほとんどいなかった．認められた自殺傾向は，国内 02 試験の非盲検期の 0.3%（1/391 名）で自殺念慮及び自殺行動が認められ，その他はいずれも自殺念慮のみであった．

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

国内 02 試験では，二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対して，海外第Ⅲ相試験では，海外第Ⅲ相試験併合成績での有害事象の発現頻度に対して，それぞれ背景因子を層別因子としたサブグループ解析を行った．

2.5.5.5.1 内因性要因

2.5.5.5.1.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

［2.7.4.5.1.1］

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度について，年齢，パーキンソン病罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類に関連した特定の傾向は認められなかった．性別については，二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度は，プラセボ群では性別のサブグループ間で大きな違いはなかったものの，オピカポンのいずれの用量群でも男性の層に比べて女性の層で有害事象及び副作用が高い傾向にあった．一方，非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，性別のサブグループ間で大きな違いはなかった．

その他，パーキンソン病罹病期間が 8 年未満の層に比べて 8 年以上の層で，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度が，オピカポン 25 mg 群で高い傾向にあったが，50 mg 群では，パーキンソン病罹病期間に関連した特定の傾向は認められなかった．

二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現が無の層に比べて有の層では，二重盲検期（移行期除く）のオピカポン各用量群及び非盲検期のオピカポン群で一貫して，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向にあった．このことから，国内 02 試験で認められたジスキネジアの有害事象及び副作用の大部分が，治験期間中に新たに発現したものではなく，既存のジスキネジアの悪化であることが示唆された．

2.5.5.5.1.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

［2.7.4.5.1.2］

海外第Ⅲ相試験併合成績での有害事象のプロファイルについて，性別，年齢，海外第Ⅲ相試験の対象集団の人種及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類に関連した特定の傾向は認められなかった．

一方で，体格指数（BMI）について，オピカポン 50 mg 群では，BMI が 18～30 kg/m^2 の層で 30 kg/m^2 超の層に比べて，有害事象の発現頻度が高い傾向にあった．しかし，最も発現頻度が高かった有害事象は，いずれの層でもジスキネジアであり，その発現頻度に BMI に関連した特定の傾向は認められなかった．

2.5.5.5.2 外因性要因

2.5.5.5.2.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

［2.7.4.5.2.1，2.7.4.5.3.1］

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における有害事象及び副作用の発現頻度について，レボドパ／カルビドパ併用又はレボドパ／ベンセラジド併用の有無，及び併用薬（イストラデフィリン，セレギリン）の有無に関連した特定の傾向は認められなかった．一方で，レボドパ 1 日投与回数（5 回未満の層＜5 回以上の層），レボドパ 1 日投与量（500 mg 未満の層＜500 mg 以上の層），前治療の COMT 阻害剤の使用の有無（無の層＜有の層），併用薬［ゾニサミド（有の層＜無の層），ドパミンアゴニスト（有の層＜無の層）及びアマンタジン（有の層＜無の層）］の有無に関するサブグループ間で，オピカポンの投与群で有害事象又は副作用の発現頻度に差が認められた．

国内 02 試験の非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度について，レボドパ 1 日投与回数（5 回未満の層＜5 回以上の層），レボドパ 1 日投与量（500 mg 未満の層＜500 mg 以上の層）及び前治療の COMT 阻害剤使用の有無（無の層＜有の層）に関するサブグループ間で，オピカポン投与群での有害事象又は副作用の発現頻度に差が認められた．その他，レボドパ／カルビドパ併用又はレボドパ／ベンセラジド併用の有無及び併用薬（イストラデフィリン，ゾニサミド，セレギリン，ドパミンアゴニスト，アマンタジン）の有無に関連した特定の傾向は認められなかった．

2.5.5.5.2.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

［2.7.4.5.3.2］

海外第Ⅲ相試験併合成績において，ドパミンアゴニストの併用の有無での有害事象の発現頻度は，オピカポン 50 mg 群で，ドパミンアゴニストの使用が無の層で有の層に比べて高い傾向にあった．

モノアミンオキシダーゼ（MAO）-B 阻害剤の併用の有無での有害事象の発現頻度は，プラセボ群を含むすべての投与群で，MAO-B 阻害剤の使用が無の層に比べて，有の層で高い傾向にあった．よって，MAO-B 阻害剤の併用により全般的に有害事象の発現頻度はやや上昇したものの，オピカポン投与との関連はなかった．

2.5.5.6 長期投与時の安全性

［2.7.4.2.1.1］

国内 02 試験は，最大 19 週間の二重盲検期（移行期含む）において，プラセボ錠，オピカポン 25 mg 錠，50 mg 錠のいずれかを投与し，二重盲検期を完了した被験者のみ，50 mg 錠を 52 週間投与する非盲検期に移行した．非盲検期に治験薬が 1 回以上投与された被験者の非盲検期 52 週の成績を用いて長期投与時の安全性を評価した．

国内 02 試験の二重盲検期（移行期を除く）では，有害事象はプラセボ群で 48.3%（71/147 名），オピカポン 25 mg 群で 60.0%（87/145 名），50 mg 群で 54.5%（79/145 名），副作用はプラセボ群で 19.7%（29/147 名），オピカポン 25 mg 群で 33.8%（49/145 名），50 mg 群で 35.2%（51/145 名）に認められ，有害事象及び副作用の発現頻度はプラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高かったが，オピカポンの用量群間では大きな違いはなかった．なお，いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は，ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷であった．ジスキネジアの発現頻度は，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）と高い傾向にあった．また，ジスキネジアはすべてが副作用と判断された．上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は投与群間で大きな違いはなかった．これら PT 別で発現頻度の高かった有害事象のうち，上咽頭炎はすべてが治験薬との因果関係を否定され，挫傷はプラセボ群の 0.7%（1/147 名）のみが副作用と判断された．

国内 02 試験の非盲検期（52 週まで）では，有害事象は二重盲検期にプラセボ群であった被験者（以下，DB プラセボ群）で 89.1%（123/138 名），二重盲検期にオピカポン 25 mg 群であった被験者（以下，DB 25 mg 群）で 85.4%（111/130 名），二重盲検期に 50 mg 群であった被験者（以下，DB 50 mg 群）で 84.6%（104/123 名），副作用は DB プラセボ群で

40.6%（56/138 名），DB 25 mg 群で 40.0%（52/130 名），DB 50 mg 群で 39.0%（48/123 名）に認められ，有害事象及び副作用の発現頻度は各投与群間で大きな違いはなかった．なお，非盲検期に DB 50 mg 群で発現率が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎，ジスキネジア，転倒，挫傷，便秘及び背部痛であった．このうち，転倒の発現頻度は，DB プラセボ群で 7.2%（10/138 名），DB 25 mg 群で 2.3%（3/130 名），DB 50 mg 群で 9.8%（12/123 名）であり，DB 50 mg 群で DB 25 mg 群に比べて高い傾向にあったが，DB プラセボ群との間で大きな違いはなかった．上咽頭炎，ジスキネジア，挫傷，便秘及び背部痛の発現頻度は，投与群間で大きな違いはなかった．非盲検期に DB 50 mg 群で発現率が 5%以上の副作用は，ジスキネジアのみであり，その発現頻度はそれぞれ DB プラセボ群で 14.5%（20/138 名），DB 25 mg 群で 9.2%（12/130 名）及び DB 50 mg 群で 10.6%（13/123 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．.

以上より，二重盲検期でのオピカポン 25 mg 群と 50 mg 群の安全性の内容，並びに非盲検期（52 週間）における DB 25mg 群と DB 50 mg 群の安全性の内容に大きな違いはなく，いずれも高頻度に認められた有害事象及び副作用はレボドパに起因する既知の事象のジスキネジアのみであった.

オピカポンの国内臨床推奨用量を 25 mg とする場合，日本人における 25 mg 錠の長期投与に関する安全性データはないが，上記の結果から臨床推奨用量 25 mg における長期投与時の遅発性の安全性に関して，50 mg の長期投与時のデータで説明が可能と考えられた.

2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用，過量投与，依存性，反跳現象，薬物乱用

［2.7.4.5.4，2.7.4.5.5，2.7.4.5.6，2.7.4.5.7］

オピカポンは，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が胎児への潜在的危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，オピカポンを投与中の女性が妊娠した場合，又は妊娠を計画した場合，オピカポンの使用を慎重に再評価することが望ましいと考えられる.

授乳婦の女性には，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必要がある.

オピカポンの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．オピカポン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，支持療法を実施する必要があると考えられる.

オピカポンの依存の可能性を検討する特別な試験は実施していない.

オピカポンの離脱症状及び反跳現象を検討した試験は実施していない.

2.5.5.8 市販後データ

オピカポンは国内では未承認のため，市販後データはない．海外では，オピカポンの経口剤である Ongentys®25 及び 50 mg 硬カプセルが，レボドパ／ドパ脱炭酸酵素阻害剤（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 24 日（国際誕生日）に欧州委員会により承認された．最新の定期的安全性最新報告（Periodic safety update report；以下，PSUR，調査期間：2017 年 12 月 25 日～2018 年 6 月 24 日）の集計時点で，オピカポンは欧州の 32 カ国で承認され，50 mg の用量では 2016 年 10 月から 2 カ国（ドイツ及び英国）で，2017 年 5 月から 1 カ国（スペイン）で販売されている［5.3.6-1］．最新の PSUR の調査期間中（2017 年 12 月 25 日～2018 年 6 月 24 日）及び最新の PSUR のデータロックから固定（2018 年 8 月 3 日）までの期間に報告された安全性データからは，新たな安全性に関する問題又は新たなリスクは特定されなかった．また，安全性の理由から設定した措置はなく，安全性参照情報の変更又は他のリスク最小化も提言されていない．オピカポンは，引き続き十分な安全性及び忍容性プロファイルを示し，ベネフィット・リスク比は概ね良好であった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

オピカポンは，Bial 社により創製された COMT 阻害剤であり，レボドパ及び 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-OMD への代謝経路を阻害し，血漿中のレボドパ濃度を増加させる [1)]．欧州では，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 月に販売承認されている．Bial 社によるオピカポンの海外臨床試験で使用された製剤及びオピカポンの欧州での市販製剤（商品名：Ongentys®）はいずれも 1 号サイズの硬カプセル剤であるが，本邦では，当社が導入するにあたり，製剤の大きさは，好発年齢が高齢のパーキンソン病患者にとって服薬時の負担となるため，患者の服薬利便性の向上を目指して小型の錠剤での開発を進めた．

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を対象としたオピカポンの国内 02 試験は，治験薬投与期間としてプラセボ対照の二重盲検期［プラセボ又はオピカポンを最大 15 週間投与（移行期除く）］と非盲検期（オピカポンを 52 週間投与）を含む．これまでに得られた国内外の薬物動態試験，海外 302 試験及び国内 02 試験の成績から，ブリッジング戦略による海外第Ⅲ相試験データを利用した国内臨床データパッケージの構築が可能と考えられた（2.5.1.4）．ブリッジング戦略に基づき外挿する海外 301 試験も踏まえ，これら 3 つの国内外の臨床試験成績に基づき，目的とする適応症の治療の背景を踏まえてオピカポンのベネフィットとリスクを以下に考察する．

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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，睡眠障害に伴う様々な症状，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[2)]．パーキンソン病の経過は，薬物治療が開始されると，治療開始数年は，薬物への反応が良好なハネムーン期が存在する．病態が進行するとレボドパを中心としたドパミン補充療法の効果が徐々に減弱し，wearing-off 現象やジスキネジア等の運動合併症が認められるようになる[3)]．

本邦での有病率は 100～180 人/10 万人とされている[2)]．2014 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．

2.5.6.1.2 現行の治療

パーキンソン病診療ガイドライン 2018[2)] では，本疾患の最も有効な治療法は，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）の補充療法とされている．レボドパは通常その脳移行率及び効果持続時間の改善を目的として，レボドパの代謝の主経路であるドパ脱炭酸酵素の阻害剤（DCI）との配合剤として臨床使用されるが，それでも半減期が短く，1 日複数回の服用が必要となる．また，症状の進行に伴いレボドパの効果持続時間が短縮し，wearing-off が発現する．本邦のガイドラインの治療アルゴリズムとして，1 日 3 回のレボドパ/DCI 配合剤を服用中の wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者において，レボドパの増量（4～5 回／日），ドパミンアゴニストの開始又は増量，ドパミン附随薬の追加が示されている[2)]．ドパミン附随薬の 1 つである COMT 阻害剤は，上記 DCI 同様にレボドパ代謝の副経路である COMT の活性を抑制し，レボドパの生物学的利用能を増大することで，wearing-off による OFF 時間を短縮する薬剤である．また，ドパミン附随薬の中で COMT 阻害剤は最もエビデンスレベルが高いことが示されており，現在，本邦ではエンタカポンのみが臨床使用されている[2)]．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[8]．一方，本邦パーキンソン病患者における抗パーキンソン病薬への服薬回数の負担が報告されており[10]，また服薬アドヒアランスの低下が治療効果に影響を及ぼすことが報告されている[14]．

2.5.6.2 ベネフィット

1） 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の OFF 時間を短縮する．

国内 02 試験の有効性の主要な解析の結果，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を対象に，服用中のレボドパ/DCI配合剤に加えてオピカポン 25 mg 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，14～15 週間併用投与したとき，二重盲検期（移行期除く）の最終時点でのベースライン（治験薬投与前）からのOFF時間の短縮は，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 44.68 分及び 37.47 分大きく（最小二乗平均値），オピカポンのいずれの用量群でもプラセボ群に対する優越性が検証された（2.5.4.3）．サブグループ解析の結果，患者の人口統計学的特性（性別及び年齢），疾患特性（パーキンソン病罹病期間，レボドパの 1 日投与回数及び 1 日投与量並びに改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類），レボドパ/DCI 配合剤の種類（レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジド），COMT 阻害剤による前治療経験の有無及び各種抗パーキンソン病薬の併用（イストラデフィリン，ゾニサミド，セレギリン，ドパミンアゴニスト又はアマンタジン）は，オピカポンによる OFF 時間の短縮に影響しなかった（2.5.4.4）．

ブリッジング対象試験とした海外 302 試験の有効性の主要な解析の結果，二重盲検期の最終時点でのベースラインからのOFF時間の短縮は，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 37.21 分及び 54.31 分大きく（最小二乗平均値），オピカポン 50 mg ではプラセボに対する優越性が検証された（2.5.4.3）．また，海外 301 試験の有効性の主要な解析の結果，二重盲検期の最終時点でのベースラインからのOFF時間の短縮は，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 29.9 分及び 60.8 分大きく（最小二乗平均値），オピカポン 50 mg ではプラセボに対する優越性が検証され，更にオピカポン 50 mg では，エンタカポン 200 mg との差（-26.2 分）に基づくとオピカポン 50 mg で OFF 時間の短縮は大きい傾向にあり，エンタカポン群に対する非劣性が検証された（2.5.4.3）．

また，国内 02 試験の有効性の副次的な解析の結果，二重盲検期（移行期除く）の最終時点でのベースラインからの ON 時間（合計）の延長は，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 45.9 分及び 42.2 分大きく（最小二乗平均値），オピカポンのいずれの用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であり，ベースラインからの ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時

間の合計）の延長についても同様の結果が認められた（2.5.4.3）．ON 時間増加分のほとんどは，ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計であった［2.7.3.3.2.2］．

海外 302 試験及び海外 301 試験において，ON 時間（合計）の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，海外 302 試験では，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 45.42 分及び 52.59 分大きく，海外 301 試験では，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 39.0 分及び 71.9 分大きく，いずれの試験及び用量群でもプラセボ群との差は統計学的に有意であった（2.5.4.3）．また，ON 時間増加分のほとんどは，ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計であり，国内 02 試験と同様であった［2.7.3.3.2.2］．

以上，オピカポンは，国内外の 3 つの検証的位置付けの試験において，様々な背景を持つパーキンソン病患者の OFF 時間を短縮する効果が明らかとなり，その効果は既存の COMT 阻害剤であるエンタカポンに非劣性であった．また，合計 ON 時間のうち，ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計時間を延長させたことから，日常生活に支障となるジスキネジアを増やすことなく，パーキンソン病患者にとって有益な ON 時間を増やすと考えられた．

2） OFF 時間の短縮及び ON 時間の延長は投与開始後早期から認められ，長期投与時も維持される．

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）におけるベースラインからの OFF 時間の短縮は，最初の評価時点（治験薬投与 1 週間後）から最終時点（治験薬投与 14～15 週間後）までのすべての評価時点で，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で大きかった（2.5.4.3，2.7.3.2.1）．また，ベースラインからの ON 時間（合計）の延長及びベースラインからの ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）の延長は，治験薬投与 1 週間後から最終時点（治験薬投与 14～15 週間後）までのすべての評価時点で，いずれもプラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で大きかった（2.5.4.3，2.7.3.2.1）．非盲検期には，レボドパ/DCI 配合剤に加えてオピカポン 50 mg を 1 日 1 回，52 週間併用投与した．非盲検期に移行したすべての被験者の非盲検期 52 週終了後のデータを用いた解析の結果，OFF 時間短縮効果は非盲検期ベースライン（非盲検期のオピカポン投与開始時）以降非盲検期 52 週後までのすべての評価時点で非盲検期ベースラインを下回ることはなかった（2.5.4.5，2.7.3.2.1）．また，ON 時間（合計）及び ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）の延長効果は非盲検期ベースライン以降非盲検期 52 週後までのすべて

の評価時点で非盲検期ベースラインを下回ることはなく（2.7.3.2.1，5.3.5.1-1），オピカポンを52週間長期投与したときのOFF時間の短縮及びON時間の延長の維持が確認されている．

海外302試験及び海外301試験においても国内02試験と同様に，二重盲検期におけるベースラインからのOFF時間の短縮及びON時間（合計）の延長は，治験薬投与1週間後から最終時点（治験薬投与 14～15 週間後）までのすべての時点で，プラセボ群に比べてオピカポン25 mg群及び50 mg群で大きかった（2.7.3.2.2，2.7.3.2.3，5.3.5.1-2，5.3.5.1-4）．また，海外 302 試験の非盲検期では，オピカポンを25～50 mg の用量範囲で 52 週間，海外 301 試験の非盲検期ではオピカポンを5～50 mg の用量範囲で52週間，レボドパ/DCI配合剤に加えて長期投与したときのOFF時間の短縮及びON時間の延長の維持が確認されている（2.5.4.5, 2.7.3.2.2，2.7.3.2.3，5.3.5.1-3，5.3.5.1-5）．

以上，オピカポンは国内外の3つの検証的試験において，二重盲検期の投与1週後の評価時点よりプラセボ群よりも大きなOFF時間の短縮効果及びON時間の延長効果が認められ，14～15 週間の評価期間中，有効性は一定に維持された．また，二重盲検期（国内 02 試験は移行期含む）完了後にオピカポンの投与を 52 週間延長したとき，最終評価時点までOFF時間の短縮効果及びON時間の延長効果は維持された．

3） 服薬負担の軽減及び服薬アドヒアランスの向上・維持が見込まれる.

パーキンソン病は比較的高齢で好発する神経変性疾患であり，疾患の進行に伴って高頻度に嚥下障害が認められる[9]．また高齢者では嚥下機能が低下してくるにもかかわらず，様々な内服薬を服用しており，服薬の負担が問題と考えられる．実際，回答者 3,046 名を対象とした本邦の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[10]によると，設問の“パーキンソン病のお薬で，「あればいいな」と思われるお薬の特徴があればお知らせください”に対して回答者の 64%（複数回答）が“1 日の服用回数が少ない薬”を，回答者の59%（複数回答）が“1 日の服用量が少ない薬”を選択し，設問の“現在服用されているパーキンソン病のお薬のひとつが「1 日 1 回の服用」になった場合のご意見をお知らせください”に対する回答は“1 種類でも「1 日 1 回」になれば助かる”が 73%（単数回答）を占め，服用回数が少ない薬剤がパーキンソン病患者に望まれている．また，1 日 1 回投与の抗パーキンソン病薬は，複数回投与のそれに比べて有意に良好な服薬アドヒアランスを示したことが報告されており[16]，服薬アドヒアランスの向上が期待される．服薬アドヒアランスは，パーキンソン病患者の症状の安定には欠かせないにもかかわらず，実際には良好なアドヒアランスが得られていない[10),12),13)]．服薬アドヒアランスは治療効果やQOLに影響を及ぼし，良好なアドヒアランスを維持することができれば，治療効果の向上につながるとされている[14]．前述のとおり，オピカポンは1日1回1錠投与により，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の OFF 時間の短縮及び ON 時間の延長に有効であり，その効果は 1 日複数回／複数錠投与のエンタカポンと非劣性を示した．

以上，パーキンソン病患者は服薬回数が少ない薬剤を望んでおり，オピカポンは既存薬に比べて，効果が劣ることなく服薬回数／服薬錠数を減少させられる観点で患者のニーズに応えることができる．また 1 日 1 回投与になることで，服薬アドヒアランスの向上・維持に貢献することが期待でき，服薬回数／服薬錠数の軽減及びそれに伴う服薬アドヒアランスの向上の観点から高い医療上の有用性を有すると考えられる．

2.5.6.3 リスク

オピカポン投与時に考慮すべき事象として，レボドパに関連するドパミン作用に起因する既知の事象，パーキンソン病患者によくみられる合併症，及び他の COMT 阻害剤に伴う事象に基づき特定された事象を挙げ，国内 02 試験［2.7.4.2.1.5］，海外第Ⅲ相試験併合成績の結果［2.7.4.7，表 2.7.4.7-37］に基づき，リスク評価を行った．

1） レボドパに起因する既知の事象及びパーキンソン病患者によくみられる合併症に関連するリスク

オピカポンはレボドパの効果を増強することから，レボドパに起因する既知の事象及びパーキンソン病患者によくみられる合併症として「ジスキネジア」，「精神病および精神病性障害に分類される事象」，「起立性低血圧」及び「衝動制御の障害に分類される事象」，並びに「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」，「睡眠障害に分類される事象」，「事故および損傷に分類される事象」，「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」，「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」，「皮膚癌に分類される事象」，「前立腺がん」及び「悪性症候群」に注目した．

国内 02 試験の二重盲検期においていずれかのオピカポン群で 5%以上の発現頻度を示し，かつプラセボ群に比べて高い（≧2%）発現頻度を示した副作用は，「ジスキネジア」のみであり，オピカポンの用量に応じた発現頻度の増加が認められたが，その多くは軽度であった．その他，プラセボ群に比べていずれかのオピカポン群で発現頻度の高い（≧2%）事象は，「精神病および精神病性障害に分類される事象」，「起立性低血圧」であったが，いずれも副作用の発現頻度は，いずれのオピカポン群においても 3%前後であった．

海外第Ⅲ相試験併合成績の二重盲検期で，いずれかのオピカポン群で 5%以上の発現頻度を示し，かつプラセボ群に比べて高い（≧2%）発現頻度を示した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，「ジスキネジア」及び「睡眠障害に分類される事象」であった．その他，プラセボ群に比べて高い（≧2%）発現頻度を示した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，「精神病および精神病性障害に分類される事象」であった．

以上より，国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験併合成績に共通して認められた事象として，「ジスキネジア」及び「精神病および精神病性障害に分類される事象」があった．その他，国内 02 試験又は海外第Ⅲ相試験併合成績で，プラセボ群に比べ，いずれかのオピカポン群で発現頻度の高い傾向を示した事象に，「起立性低血圧」及び「睡眠障害に分類される事象」があった（2.5.5.2.2）．

「ジスキネジア」は，国内 02 試験，海外 302 試験及び海外 301 試験の二重盲検期で最も発現頻度が高かった有害事象であった．二重盲検期におけるプラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のジスキネジアの有害事象発現頻度は，国内 02 試験（移行期除く）ではそれぞれ 2.7，9.0 及び 12.4%，海外第Ⅲ相試験併合成績ではそれぞれ 6.2，16.0 及び 20.4%であり，プラセボ群に比べてオピカポン群で 5%以上高かった．また，非盲検期におけるオピカポン群のジスキネジアの有害事象発現頻度は，国内 02 試験（非盲検期 52 週終了時点，以下同様）で 12.0%，海外 302 試験で 21.5%及び海外 301 試験で 14.5%（いずれも非盲検期 52 週終了時点，以下同様）であり，それぞれの試験の二重盲検期におけるオピカポン群での発現頻度と大きな違いはなかった．高度なジスキネジアは，国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）でオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で各 0.7%，海外第Ⅲ相試験併合成績の二重盲検期でオピカポン 25 mg 群 1.2%及び 50 mg 群 1.1%であり，国内 02 試験の非盲検期で 0.3%，海外 302 試験で 2.3%，海外 301 試験で 1.0%と，二重盲検期，非盲検期ともにいずれの試験においても少なかった．投与中止の原因となったジスキネジアの発現頻度も低く，国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）ではプラセボ群 0.7%，オピカポン 25 mg 群 0.7%及び 50 mg 群 1.4%，海外第Ⅲ相試験併合成績の二重盲検期でオピカポン 25 mg 群 0.8%及び 50 mg 群 3.0%であり，国内 02 試験の非盲検期では発現せず，海外 302 試験で 0.6%，海外 301 試験で 0.8%であった．これらのことから，オピカポン投与によりジスキネジアが一定の割合で発現するが，その多くは軽度であり，また投与期間の延長により発現割合が増える傾向は見られなかった．

また，国内 02 試験のジスキネジアの副作用発現頻度に対するサブグループ解析の結果，二重盲検期（移行期除く）におけるプラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のジスキネジアの副作用発現頻度は，二重盲検期のベースラインにおけるジスキネジアの発現が無の層（それぞれ 1.0，3.8 及び 8.4%）に比べて有の層（それぞれ 6.5，22.5 及び 20.0%）で高く，非盲検期におけるオピカポン群のジスキネジアの副作用発現頻度も，二重盲検期のベースラインにおけるジスキネジアの発現が無の層（5.1%）に比べて有の層（26.1%）で高かった．したがって，オピカポン投与前に既にジスキネジアが認められている患者ではオピカポン投与中にジスキネジアがより高頻度に発現する可能性を考慮する必要があると考えられる．

以上，国内外の臨床試験で共通に認められた事象として「ジスキネジア」及び「精神病および精神病性障害に分類される事象」が挙げられたため，オピカポンの医薬品リスク管理計画でも「ジスキネジア」，「幻覚，幻視，幻聴，譫妄」を重要な特定されたリスクに設定し，添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」にて注意喚起することとした．また，国内外のいずれかの臨床試験で認められた事象として「睡眠障害に分類される事象」，「起立性低血圧」が挙げられたため，添付文書の「重要な基本的注意」に記載した．

2） 他の COMT 阻害剤に起因するリスク

他の COMT 阻害剤に伴う事象として「下痢」，「肝機能に分類される事象」及び「虚血性心疾患に分類される事象」に注目した．国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験併合成績で，これらの事象のうち，オピカポン群で 5%以上の発現頻度を示し，かつプラセボ群に比べて高い発現頻度を示した副作用／治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった．

海外 302 試験で，オピカポン 50 mg 群で「虚血性心疾患に分類される事象／血中クレアチンホスホキナーゼの増加」が高い傾向にあった．一般的に，血中クレアチニンホスホキナーゼ増加はパーキンソン病による筋病変及びジスキネジアなどの運動障害に関連すると考えられ，原疾患に関連するものであると考えられた．国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験併合成績の結果から，オピカポンの投与による虚血性心疾患の発現リスクは低いと思われるため，添付文書での注意喚起は行わないが，医薬品リスク管理計画では重要な潜在的リスクに設定することとした．

3） 薬物相互作用に関連するリスク

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における有害事象及び副作用の発現頻度に対するサブグループ解析の結果，各種抗パーキンソン病薬の使用（イストラデフィリン，ゾニサミド，セレギリン，ドパミンアゴニスト又はアマンタジン）は，オピカポン群の有害事象及び副作用の発現頻度に大きな影響を及ぼさなかった（2.5.5.5.2.1）．一方，ゾニサミド，セレギリンを併用した際，プラセボ群に比べてオピカポン 50 mg 群で，ジスキネジアの発現頻度が高い傾向が認められ，これら薬剤を服用中の患者にオピカポン 50 mg 錠を投与する際，ジスキネジアの発現リスクが増加する可能性が示唆された．しかし，二重盲検期に比べて非盲検期では，これら薬剤併用の有無によるジスキネジア発現頻度が顕著でなく，ジスキネジアにより投与を中止した被験者も極めて少ないことから，レボドパ製剤の用量を調節することでコントロール可能と考えられた．また，国内で上市されている抗パーキンソン病薬である選択的 MAO-B 阻害剤とオピカポンを併用したときの安全性上の懸念は認められていないが，抗パーキンソン病薬以外の非選択的 MAO 阻害剤をオピカポンと併用する場合には，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．そのため，オピカポンの欧州添付文書では，抗パーキンソン病薬以外の MAO 阻害剤との併用を禁忌としている．ただし，日本にはこれに該当する非選択 MAO 阻害剤は存在しない．

オピカポンは P-gp の基質である．健康成人を対象とした海外第 I 相試験（[redacted]-1707 試験）で，P-gp の阻害剤であるキニジンとオピカポンを併用投与したとき，オピカポンの血漿中濃度は減少した（2.5.3.6.10）．オピカポンは P-gp の基質であることから，P-gp トランスポーターの阻害による薬物相互作用が生じた場合，オピカポンの血漿中濃度は増加する可能性があり，本試験で得られた結果は，P-gp トランスポーターとの相互作用ではないと考えられる．一方で，キニジンがオピカポンの薬物動態に対して影響を及ぼすことが示されたことを踏まえ，添付文書では，「相互作用」にてキニジンとの併用投与に注意喚起をしている．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

臨床試験成績に基づくベネフィット・リスクの評価より，オピカポンはレボドパ/DCI 配合剤との併用下，wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者に対する有用な薬剤であることが示された．オピカポンは，1 日 1 回投与で，既存の COMT 阻害剤であるエンタカポンと同等の OFF 時間短縮効果を示し，投与早期から最終評価時点まで有効性は一定に持続した．安全性については，オピカポン投与により，レボドパの副作用に関連する既知の事象として，特にジスキネジアが認められたが，多くは軽度であった．オピカポンは，1 日 1 回の COMT 阻害剤として，本邦のパーキンソン病患者に期待された医療ニーズを十分に満たすと考える．

2.5.7 参考文献

1） 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.

2） パーキンソン病診療ガイドライン 2018.

3） Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2003;991:1-14.

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） Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181-4.

6） 柳澤 信夫. パーキンソン病. 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.

7） Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30:1591-99.

8） 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.

9） Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, Hindfelt B. Quantitative assessment of oral and pharyngeal function in Parkinson's disease. Dysphagia. 1996;11:144-150.

10） 波田野　琢, 服部　信孝.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. Pharma Med. 2011;29:157-62.

11） 波田野　琢, 服部　信孝.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. Pharma Med. 2013;31:101-7.

12） Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. Mov Disord. 2004;19:513-7.

13） Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20:1502-7.

14） Bainbridge JL, Ruscin JM. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. Drugs Aging. 2009;26:145-55.

15） 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

16） Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. Mov Disord. 2009;24:826-32.