2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 試験デザイン 12
2.7.3.1.2 有効性評価項目 14
2.7.3.1.3 統計的手法 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 国内第II相試験（ONO-2370-02 試験） 18
2.7.3.2.2 海外第III相試験（BIA-91067-302 試験） 21
2.7.3.2.3 海外第III相試験（BIA-91067-301 試験） 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.3.3.1 試験対象集団 30
2.7.3.3.1.1 国内第II相試験（ONO-2370-02 試験） 30
2.7.3.3.1.2 海外第III相試験（BIA-91067-302 試験） 43
2.7.3.3.1.3 海外第III相試験（BIA-91067-301 試験） 49
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.1 OFF 時間のベースラインからの変化量 56
2.7.3.3.2.2 ON 時間のベースラインからの変化量 59
2.7.3.3.2.3 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 61
2.7.3.3.2.4 UPDRS 63
2.7.3.3.2.5 全般症状の変化 73
2.7.3.3.2.6 海外データの外挿性の検討 77
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 81
2.7.3.3.3.1 国内第II相試験（ONO-2370-02 試験） 81
2.7.3.3.3.2 海外第III相試験（BIA-91067-302 試験） 81
2.7.3.3.3.3 海外第III相試験（BIA-91067-301 試験） 81
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 82

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 10
表 2.7.3.1-2 試験デザインの比較 13

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目の比較 15
表 2.7.3.1-4　主要な解析手法の比較 17
表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期） 33
表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 44
表 2.7.3.3-3　ベースライン時のパーキンソン病の特性（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 45
表 2.7.3.3-4　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 47
表 2.7.3.3-5　ベースライン時，V4 及び V7 のレボドパ 1 日用量（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 48
表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 50
表 2.7.3.3-7　ベースライン時のパーキンソン病の特性（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 54
表 2.7.3.3-8　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 55
表 2.7.3.3-9　レボドパの平均 1 日用量（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 56
表 2.7.3.3-10　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） 58
表 2.7.3.3-11　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） 60
表 2.7.3.3-12　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） 62
表 2.7.3.3-13　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）］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） 64
表 2.7.3.3-14　最終評価時点における UPDRS Ⅰスコア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） 66
表 2.7.3.3-15　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比較（FAS）（二重盲検期） 68
表 2.7.3.3-16　最終評価時点における UPDRS Ⅱ（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比較（FAS）（二重盲検期） 70

表 2.7.3.3-17　最終評価時点における 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比較（FAS）（二重盲検期）.....72
表 2.7.3.3-18　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）のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期）.....74
表 2.7.3.3-19　最終評価時点における全般症状の変化（被験者の評価）のプラセボ群との比較（FAS）（二重盲検期）.....76
表 2.7.3.3-20　各時点における 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）（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）.....78
表 2.7.3.3-21　各時点における 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）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....79

図

図 2.7.3.1-1　国内申請データパッケージの概略.....9
図 2.7.3.3-1　症状日誌の記載に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量の推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）.....78
図 2.7.3.3-2　症状日誌の記載に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量の推移（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....79
図 2.7.3.5-1　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の推移（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....84
図 2.7.3.5-2　OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の推移（52 週間）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....85

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ADL	日常生活活動	Activities of daily living
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC24h	AUC over 24 h	投与後 24 時間までの AUC
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to infinity	投与後無限大時間までの AUC
AUCR	AUC ratio	AUC24h の幾何平均値の比
BMI	Body Mass Index	体格指数
Cmax	Maximum 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
DCI	Dopa decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
NMSS	Non-motor Symptoms Scale	非運動症状スケール
PDQ-39	Parkinson’s Disease Questionnaire	パーキンソン病質問票
PDSS	Parkinson’s Disease Sleep Scale	パーキンソン病睡眠スケール
RND	Randomized Set	無作為化された被験者の集団
S-COMT	Soluble catechol-*O*-methyltransferase	赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale	統一パーキンソン病評価尺度
V	Visit	来院

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

オピカポンは，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，パーキンソン病治療に用いられるレボドパの脳移行率の上昇及び作用持続時間の延長によりパーキンソン病での wearing-off 現象の改善を目的として，ポルトガル BIAL（Portela & C[a], S.A.）社（以下，Bial 社）により創製された．本邦では 20[redacted] 年に小野薬品工業株式会社が導入し，開発を開始した．

海外では，第Ⅰ相試験 31 試験（日本人／非日本人におけるオピカポンの薬物動態及び薬力学作用を比較した試験 1 試験を含む），非日本人パーキンソン病患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験が終了している（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）．欧州では，Bial 社がレボドパとドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）の併用療法で症状が安定しない，運動症状の日内変動が認められる成人パーキンソン病患者でのレボドパ補助療法としてオピカポンを承認申請し，2016 年 6 月に欧州委員会に承認された．国内では，日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（生物学的同等性試験及びレボドパ併用試験，食事の影響試験）2 試験が終了している．

オピカポンの開発過程では，Cap-A 製剤（未粉砕原薬使用カプセル剤），Cap-B 製剤（粉砕原薬使用カプセル剤），Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）及び Tab-A 製剤（粉砕原薬使用錠剤）及び Tab-B 製剤（国内最終処方錠剤）の 5 つの経口固形製剤を開発した．海外では，まず Cap-A 製剤を開発した後，製剤の安定性を改善し，さらに原薬を未粉砕原薬から粉砕原薬へ変更した Cap-B 製剤を開発した．その後，海外市販用製剤として製造性を改善した Cap-C 製剤を開発した．一方，オピカポンの投与対象となる患者は，パーキンソン病の病態及び高齢により嚥下機能の低下が認められることから，国内ではこれらの患者での服薬利便性の改善のために錠剤を開発した．まず，粉砕原薬を用いて Tab-A 製剤を開発し，その後国内市販予定製剤として Tab-A 製剤の[redacted]の処方のみを変更した Tab-B 製剤を開発した．なお，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．

ハワイで実施した健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-126 試験）で，日本人及び非日本人健康成人にて Cap-B 製剤 25 mg 及び 50 mg を投与したとき，民族間でオピカポンの薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いが認められなかった．一方，ハワイ以外の海外で実施した非日本人を対象とする複数の海外第Ⅰ相試験（Cap-A 製剤及び Cap-B 製剤を使用）における薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］と比べて，国内で実施した健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-2370-01 試験）（以下，国内 01 試験）（Cap-B 製剤及び Tab-A 製剤を使用）における Cmax 及び AUC は高い傾向が認められた．また，国内 01 試験で Cap-B 製剤及び Tab-A 製剤の薬物

動態パラメータを比較した際，Cap-B 製剤に比べて Tab-A 製剤で Cmax は 1.24 倍～1.42 倍，AUC は 1.18 倍～1.28 倍高かった．しかし，国内 01 試験及び海外でオピカポンのレボドパ併用時の血漿中レボドパの薬物動態に与える影響を評価した海外第 I 相試験（BIA-91067-124 試験）の試験間比較において，オピカポンが血漿中レボドパの薬物動態に与える影響に違いが認められなかったことより，民族間差及び剤形間差がオピカポンの有効性評価に及ぼす影響は小さいことが考えられた．

そこで，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（BIA-91067-302 試験）（以下，海外 302 試験）をブリッジング対象試験として，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のパーキンソン病患者での有効性及び安全性を検討する国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）（以下，国内 02 試験）を計画した．そして，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した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．以下の条件を満たした場合にブリッジングが成立したと判断することとした．

【有効性】

[redacted]

【安全性】

国内 02 試験で発現した有害事象の内容が海外 302 試験と大きな違いが認められていないこと．

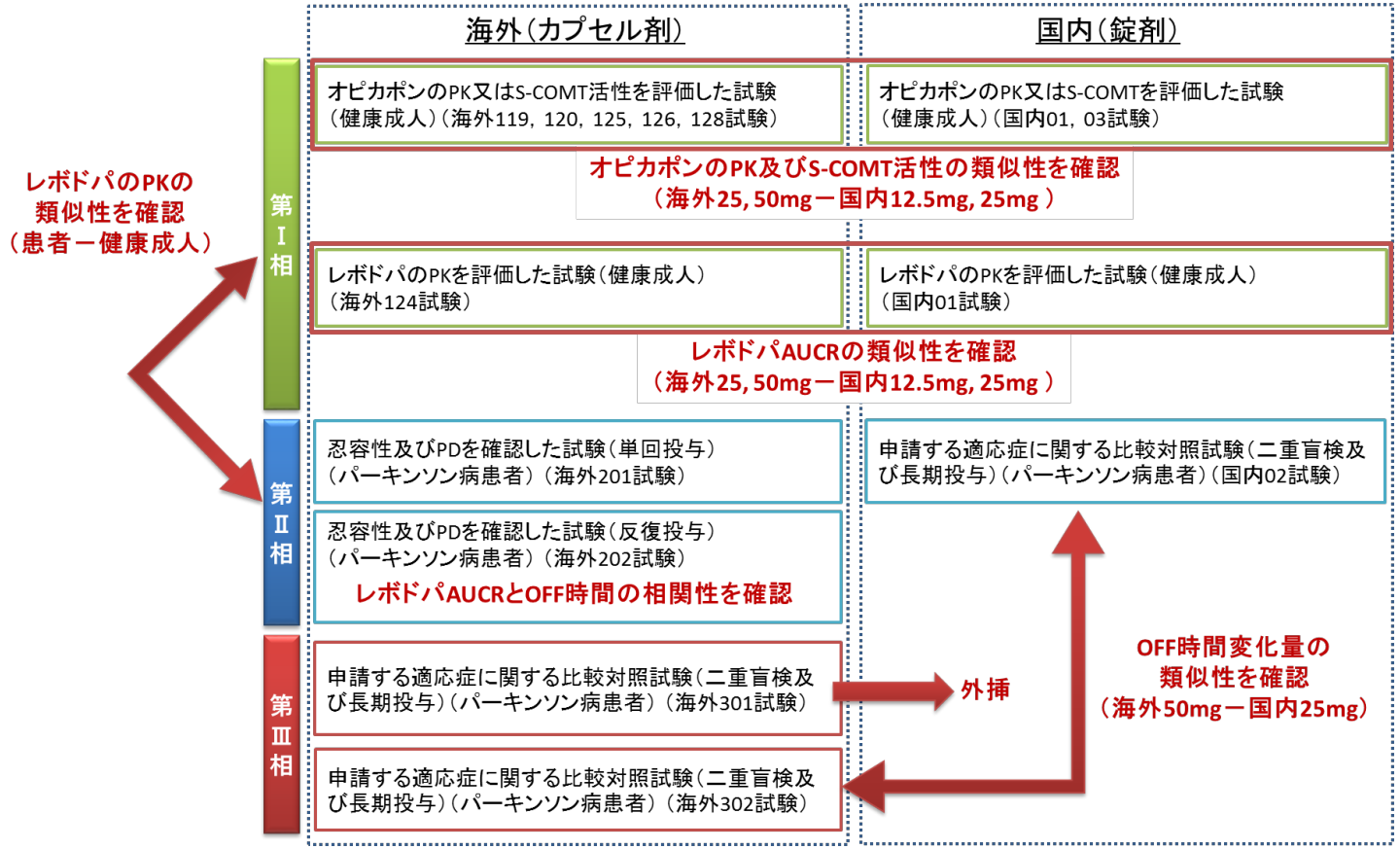
国内 02 試験の結果，主要評価項目である OFF 時間のベースラインからの変化量において，プラセボ群に対して，オピカポン 25 mg 及び 50 mg 群で有意な改善がみられ，50 mg 群では 25 mg 群を上回る有効性がみられなかったのに対して，ブリッジング対象試験である海外 302 試験では，プラセボ群に対して 50 mg 群でのみ有意な改善が認められており，両試験において用量反応関係が異なる傾向が認められた．

一方，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］．これらの解析結果を踏まえると，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ており，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られた．

国内申請データパッケージの概略を図 2.7.3.1-1 に，有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した．

図 2.7.3.1-1　国内申請データパッケージの概略



AUCR＝投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積の幾何平均値の比，PD＝薬力学，PK＝薬物動態，S-COMT＝赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素．

表 2.7.3.1-1　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 最大 19 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 2.7.3.1-1　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	<u>二重盲検期</u> 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 <u>非盲検期</u> 495 名	<u>二重盲検期</u> 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 <u>非盲検期</u> 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 <u>二重盲検期</u> 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 <u>非盲検期</u> 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	<u>二重盲検期</u> 14～15 週間 <u>非盲検期</u> 52 週間

DCI＝ドパ脱炭酸酵素阻害剤.

2.7.3.1.1 試験デザイン

各試験の試験デザインの比較を表 2.7.3.1-2 に示した．試験間の主な違いを以下に示す．

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 試験では二重盲検期と非盲検期の間に最大 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しなかった．

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．

表 2.7.3.1-2　試験デザインの比較

	ONO-2370-02 試験	BIA-91067-302 試験	BIA-91067-301 試験
対象	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	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	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
試験デザイン	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	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	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
試験期間	本治験は，治験薬を投与しない最大 2 週間の観察期，二重盲検下で治験薬を投与する最大 19 週間の二重盲検期，非盲検下でオピカポンを投与する 52 週間の非盲検期及び治験薬を投与しない 2 週間の後観察期で構成された．二重盲検期は 14～15 週間の治療期及び最大 4 週間の移行期から構成され，また治療期は 2～3 週間のレボドパ用量調整期及び 12 週間のレボドパ用量維持期から構成された．	本治験は，治験薬を投与しない 1～2 週間のスクリーニング期，二重盲検下で治験薬を投与する 14～15 週間の二重盲検期，非盲検下でオピカポンを投与する 52 週間の非盲検期及び治験薬を投与しない約 2 週間の後観察期で構成された．二重盲検期は 14～15 週間の治療期から構成され，また治療期は 2～3 週間のレボドパ用量調整期及び 12 週間のレボドパ用量維持期から構成された．	本治験は，治験薬を投与しない最大 2 週間のスクリーニング期，二重盲検下で治験薬を投与する 14～15 週間の二重盲検期，非盲検下でオピカポンを投与する 52 週間の非盲検期及び治験薬を投与しない約 2 週間の後観察期で構成された．二重盲検期は 14～15 週間の治療期から構成され，また治療期は 2～3 週間のレボドパ用量調整期及び 12 週間のレボドパ用量維持期から構成された．
投与群	被験者は，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付された．	被験者は，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付された．	被験者は，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（実薬対照群）のいずれかに 1：1：1：1：1 の比で無作為割付された．
投与方法	二重盲検期はプラセボ又はオピカポン 25 若しくは 50 mg を，非盲検期はオピカポン 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した．なお，オピカポン投与前 1 時間及び投与後 1 時間以上は絶食とした．オピカポンの製剤は錠剤を用いた．	二重盲検期はプラセボ又はオピカポン 25 若しくは 50 mg を，非盲検期はオピカポン 25 又は 50 mg（最初の 1 週間は 25 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した．オピカポンの製剤はカプセル剤を用いた．	二重盲検期はオピカポン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，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した．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，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した．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，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した．非盲検期はオピカポン5，25又は50 mg（最初の1週間は25 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した．オピカポンの製剤はカプセル剤を用いた．

DCI＝ドパ脱炭酸酵素阻害剤．
試験間の相違点を下線で示した．

2.7.3.1.2 有効性評価項目

各試験の有効性評価項目の比較を表 2.7.3.1-3 に示した.

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.

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目の比較

	ONO-2370-02 試験	BIA-91067-302 試験	BIA-91067-301 試験
主要評価項目	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	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	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
副次評価項目	症状日誌の記載に基づく OFF 時間及び ON 時間 UPDRS 合計スコア ON 時の UPDRS Ⅰ（精神機能，行動及び気分） ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅱ（日常生活動作） ON 時の UPDRS Ⅲ（運動能力検査） UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C（治療の合併症） ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale 全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価） 全般症状の変化（被験者の評価） PDQ-39 ·レボドパ/DCI 配合剤の用量の変化 - -	症状日誌の記載に基づく OFF 時間及び ON 時間 UPDRS 合計スコア ON 時の UPDRS Ⅰ（精神機能，行動及び気分） ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅱ（日常生活動作） ON 時の UPDRS Ⅲ（運動能力検査） UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C（治療の合併症） ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale 全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価） 全般症状の変化（被験者の評価） PDQ-39 ·レボドパ/DCI 配合剤の用量の変化 PDSS NMSS	症状日誌の記載に基づく OFF 時間及び ON 時間 UPDRS 合計スコア ON 時の UPDRS Ⅰ（精神機能，行動及び気分） ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅱ（日常生活動作） ON 時の UPDRS Ⅲ（運動能力検査） UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C（治療の合併症） ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale 全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価） 全般症状の変化（被験者の評価） PDQ-39 ·レボドパ/DCI 配合剤の用量の変化 PDSS NMSS

ADL＝activities of daily living，DCI＝ドパ脱炭酸酵素阻害剤，NMSS＝非運動症状スケール，PDQ-39＝パーキンソン病質問票，PDSS＝パーキンソン病睡眠スケール，UPDRS＝統一パーキンソン病評価尺度
試験間の相違点を下線で示した.

2.7.3.1.3 統計的手法

各試験の主要な解析手法の比較を表 2.7.3.1-4 に示した．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．症状日誌 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．

表 2.7.3.1-4　主要な解析手法の比較

	ONO-2370-02 試験	BIA-91067-302 試験	BIA-91067-301 試験
主要評価項目	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	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	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
群間比較	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	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	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
多重性の調整	閉手順を適用した．まず，オピカポン 50 mg 群とプラセボ群の OFF 時間の変化量の差に対する検定を行い，有意差がみられた場合のみ，オピカポン 25 mg 群とプラセボ群の OFF 時間の変化量の差に対する検定を行った．	Dunnett 型による有意水準の調整を適用し，オピカポン 50 mg 群及び 25 mg 群の各群とプラセボ群の多重比較を行った．	sequential gatekeeping procedure を適用し，1 用量以上のオピカポン有効用量をプラセボ群に対する優越性検定により同定し，次にそのオピカポン有効用量を実薬対照（エンタカポン）群に対する非劣性検定により比較することとした．
有意水準	両側 5%	両側 5%	片側 2.5%（両側 5%に相当）
OFF 時間の値	来院前 3 日分の平均値を用いた．来院前 3 日分のうち 1 日分が欠測の場合は残り 2 日分の平均値とし，2 日分が欠測の場合は残り 1 日分の値を用いた．なお，3 日分とも欠測の場合は，症状日誌 OFF 時間の値を欠測とした．欠測値の取扱いについて，Last Observation Carried Forward 法を用いた．	来院前 3 日分の平均値を用いた．来院前 3 日分のうち 1 日分が欠測の場合は残り 2 日分の平均値とし，2 日分が欠測の場合は残り 1 日分の値を用いた．なお，3 日分とも欠測の場合は，症状日誌 OFF 時間の値を欠測とした．欠測値の取扱いについて，Last Observation Carried Forward 法を用いた．	来院前 3 日分の平均値を用いた．来院前 3 日分のうち 1 日分が欠測の場合は残り 2 日分の平均値とし，2 日分が欠測の場合は残り 1 日分の値を用いた．なお，3 日分とも欠測の場合は，症状日誌 OFF 時間の値を欠測とした．欠測値の取扱いについて，Last Observation Carried Forward 法を用いた．

試験間の相違点を下線で示した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

1） 二重盲検期

無作為割付けされた 437 名（プラセボ群 147 名，オピカポン 25 mg 群 145 名，50 mg 群 145 名）のすべての被験者に治験薬が投与され，プラセボ群 141 名，オピカポン 25 mg 群 133 名，50 mg 群 127 名が二重盲検期（移行期除く）を完了した．無作為化割付けされたすべての被験者 437 名からなる集団を無作為化された被験者の集団（RND）とした．このうち有効性主要評価項目未観察例のオピカポン 25 mg 群 2 名を最大の解析対象集団（FAS）対象外例としたため，FAS にはプラセボ群 147 名，オピカポン 25 mg 群 143 名及び 50 mg 群 145 名を採用した．

主要評価項目である最終時点（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，プラセボ群で-25.04 分，オピカポン 25 mg 群で-69.72 分，50 mg 群で-62.51 分であった．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，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（それぞれ p=0.0145 及び p=0.0392）．

OFF 時間のベースラインからの変化量は，来院（V）3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V7 におけるベースラインからの OFF 時間の変化量はプラセボ群で-35.40 分，オピカポン 25 mg 群で-68.14 分，50 mg 群で-68.74 分であり，オピカポンの用量群間で同程度であった．

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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 22.6 分，オピカポン 25 mg 群で 68.5 分，50 mg 群で 64.8 分であった．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，p=0.0204）．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 時間の合計でも，ON 時間（合計）と同様の結果が認められ，ON 時間（合計）のベースラインからの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．

ON 時間（合計）のベースラインからの変化量は，V3 から V7 までのすべての時点（Pre-V4 を除く）でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．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 時間の合計でも，ON 時間（合計）と同様の結果が認められた．

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．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．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）．

OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で高かった．

最終評価時点における統一パーキンソン病評価尺度（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について，プラセボ群に比べてオピカポン 50 mg 群で改善傾向がみられ（p=0.0742），UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアでは，オピカポン 50 mg 群で統計学的に有意であった（p=0.0400）．また，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアでは，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であった（それぞれ p=0.0184 及び p=0.0098）．

最終評価時点における UPDRS ジスキネジアスコア，振戦スコア，固縮スコア，無動スコア，姿勢反射障害及び歩行障害スコア，並びにすくみスコア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は，UPDRS ジスキネジアスコアではオピカポン 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が，UPDRS振戦スコア，固縮スコア，無動スコア，姿勢反射障害及び歩行障害スコア，並びにすくみスコアではオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意ではなかった．

最終評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布について，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．

最終評価時点における ON 時及び OFF 時の Schwab and England Activities of Daily Living (ADL) Scale の頻度分布について，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．

最終評価時点における全般症状の変化の頻度分布について，治験責任医師又は治験分担医師の評価及び被験者の評価は，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）．

最終評価時点におけるパーキンソン病質問票（PDQ-39）平均スコア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 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意ではなかった.

用量調整期のレボドパ 1 日投与量減少者（用量調節期においてレボドパ 1 日投与量が減少している被験者）は，プラセボ群で 1/145 名（0.7%），オピカポン 25 mg 群で 7/143 名（4.9%），50 mg 群で 13/140 名（9.3%）であり，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（それぞれ p=0.0299 及び p=0.0008）.

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，被験者数がすべての投与群で 10 名未満であ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低下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.

2） 非盲検期

非盲検期に移行した 391 名すべての被験者に治験薬が投与された．FAS には 387 名が採用された.

OFF 時間の減少は非盲検期を通して持続しており，V9～V22 時点における OFF 時間の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-107.23 分～-85.87 分及び-43.28 分～-27.74 分であった.

OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は非盲検期を通して維持されており，V9～V22 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）の割合はそれぞれ 54.8%～64.0%及び 55.3%～62.5%であった.

ON 時間（合計）の増加は非盲検期を通して持続しており，V9～V22 時点における ON 時間（合計）の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ 84.71 分～103.81 分及び 27.82 分～41.47 分であった.

V22 時点における UPDRS 合計スコア［Ⅰ，Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）］の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ-4.8 及び-1.2 であった.

V22 時点における UPDRS Ⅰスコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ 0.0 及び 0.0 であった.

V22 時点における UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ-0.5 及び-0.1 であった.

V22 時点における UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ-4.3 及び-1.1 であった．

V22 時点における UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ-1.7 及び-0.3 であった．

V22 時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布は，Stage 3 の被験者が 26.0%，Stage 4 の被験者が 1.6%，Stage 5 の被験者は 0.0%であり，非盲検期ベースラインと比較して差はなかった．

V22 時点における Schwab and England ADL Scale（ON 時）の頻度分布はスコア 80%以上の割合が大部分を，Schwab and England ADL Scale（OFF 時）の頻度分布はスコア 60～90%の割合が大部分をそれぞれ占め，いずれも非盲検期ベースラインと比較して差はなかった．

V22 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）は，著明改善の被験者の割合が 7.9%，中等度改善の被験者の割合が 32.4%，軽度改善の被験者の割合が 35.9%であり，いずれも非盲検期ベースラインと比較して上昇した．

V22 時点における全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布は，著明改善の被験者の割合が 4.1%，中等度改善の被験者の割合が 22.2%，軽度改善の被験者の割合が 37.1%であり，いずれも非盲検期ベースラインと比較して上昇した．

V22 時点における PDQ-39 平均スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ 0.60 及び 2.84 であった．

V22 時点での二重盲検期ベースラインに対するレボドパ 1 日投与量減少者の割合は 9.8%，レボドパ 1 日投与量増量者の割合は 18.4%であった．また，V22 時点での非盲検期ベースラインに対するレボドパ 1 日投与量減少者の割合は 5.7%，レボドパ 1 日投与量増量者の割合は 18.7%であった．

2.7.3.2.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-302 試験）

1） 二重盲検期

無作為割付けされた 427 名（オピカポン 25 mg 群 129 名，50 mg 群 154 名，プラセボ群 144 名）中，オピカポン 50 mg 群の 1 名を除く 426 名に治験薬が投与された．二重盲検期を完了した被験者は 376 名（88.1%）［オピカポン 25 mg 群 118 名（91.5%），50 mg 群 128 名（83.1%），プラセボ群 130 名（90.3%）］であった．407 名（オピカポン 25 mg 群 125 名，50 mg 群 147 名，プラセボ群 135 名）が FAS に採用された．

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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-64.46 分，オピカポン 25 mg 群で-101.67 分及び 50 mg 群で-118.77 分であった．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）．

OFF 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，V3 から V7 までのすべての評価時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きく，V3 ではプラセボ群で-29.94 分，オピカポン 25 mg 群で-74.83 分，50 mg 群で-74.45 分であった．V4 ではすべての投与群で OFF 時間が更に減少し（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：それぞれ-56.94 分，-99.41 分，-105.23 分），その後は V7 まで継続してわずかに減少した．オピカポンの各用量群とプラセボ群との対比較の p 値は，オピカポン 25 mg 群の V5（p=0.1307）及び V7（p=0.1061）を除き，オピカポン 25 mg 及び 50 mg 群のすべての評価時点で 0.05 より小さかった．

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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 58.67 分，オピカポン 25 mg 群で 104.09 分，50 mg 群で 111.26 分であり，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 で 45.42 分（p=0.0204），50 mg 群で 52.59 分（p=0.0051）であった．最終評価時点におけるジスキネジアを伴わない又は日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 48.16 分，オピカポン 25 mg 群で 84.11 分，50 mg 群で 85.59 分であり，プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．

各評価時点における ON 時間（合計）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，全体的に OFF 時間の減少と反比例の関係にあり，すべての評価時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群でベースラインからの増加量が大きかった．オピカポンの各用量群とプラセボ群との対比較の p 値は，オピカポン 25 mg 群の V5（p=0.1446）及び 50 mg 群の V3（p=0.0595）を除き，すべての評価時点で 0.05 より小さかった．

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%，ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，それぞれ 45.2%，63.2%及び 61.9%であった．OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合のいずれでも，プラセボ群との投与群間差の p 値は，オピカポンのすべての用量群で 0.05 より小さかった．

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 Ⅰスコア，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコア，UPDRS Ⅱ（ON 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について，プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．

UPDRS ジスキネジアスコアは，ベースライン後の評価時点で，プラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で増加した．最終評価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，プラセボ群で-0.19，オピカポン 25 mg 群で 0.36，50 mg 群で 0.23 であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 未満であった．

UPDRS 振戦スコア，固縮スコア，無動スコア，姿勢反射障害及び歩行障害スコア，並びにすくみスコアでは，オピカポンの各用量群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった．

最終評価時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，すべての投与群でわずかであり，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 0.02，-0.07 及び 0.02 であった．

最終評価時点における ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，ON 時ではプラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 1.37，1.41 及び 0.75，OFF 時ではそれぞれ 1.77，2.14 及び 2.22 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．

最終評価時点における治験担当医師の評価による全般症状の変化の評価スコア（平均値）は，各投与群で 3.2～3.5 と同程度であり，プラセボ群との比較では，p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.1 を超えていた．しかし，中等度改善又は著明改善と評価された被験者の割合は，プラセボ群の 18.6%に比べてオピカポン 25 mg 群で 27.4%及び 50 mg 群で 23.2%と高かった．

最終評価時点における被験者の評価による全般症状の変化の評価スコア（平均値）は，各投与群で 3.2～3.5 と同程度であり，プラセボ群との比較では，p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．しかし，中等度改善又は著明改善と評価された被験者の割合は，プラセボ群の 20.1%と比べてオピカポン 25 mg 群で 29.8%及び 50 mg 群で 25.3%と高かった．

PDQ-39 合計スコアはベースライン後にすべての投与群でわずかに減少した．最終評価時点における PDQ-39 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ-4.65，-2.38 及び-4.18 であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．

ベースラインから V4 にレボドパを減量した被験者の割合は，プラセボ群で 8.9%であったのに対し，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 21.6%及び 19.0%であった．

サブグループ解析の結果は，全体的に主解析の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．

2） 非盲検期

非盲検期に移行した 367 名すべての被験者に治験薬が投与された．非盲検期に移行した 367 名のうち，非盲検期を完了した被験者は 286 名（77.9%）であった．339 名が非盲検期の FAS に採用された．

OFF 時間の減少は，非盲検期を通して持続しており，二重盲検期最終評価時点と比べてもわずかに減少していた．V14 では，OFF 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は-21.8 分であり，二重盲検期ベースラインからの変化量は 2 時間を超えた（-126.3 分）．地域を因子とした線形モデルに基づいて解析した結果，OFF 時間の非盲検期ベースラインと V14 との差の推定値（両側 95%信頼区間）は，-18.31 分（-43.56 分，6.95 分）であった．

各評価時点における ON 時間（合計）の変化量は，OFF 時間の減少と反比例の関係にあった．V14 の ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は 24.9 分（二重盲検期ベースラインからの変化量は 127.3 分）であり，その大部分は，ジスキネジアを伴わない又は日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の増加によるものであった．日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量は 6.0 分であった．

非盲検期終了時点（V14）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（二重盲検期ベースラインに基づく）は，それぞれ 68.4%及び 65.8%であり，二重盲検期最終評価時点におけるレスポンダーの割合をわずかに上回った．この結果は，OFF 時間及び ON 時間の変化量の解析で示された，1 年間の非盲検期を通したオピカポンの治療効果の維持及びわずかな改善を補完するものであった．

UPDRS 合計スコア［Ⅰ，Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）］は，非盲検期終了時点（V14）でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が-3.3 であり，二重盲検期最終評価時点と同程度の減少であった．

UPDRS Ⅰスコアは，非盲検期終了時点（V14）でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が-0.1 であり，二重盲検期最終評価時点と同程度の減少であった．

UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアは，非盲検期 Week 8（V10）まで減少した．その後スコアは増加し始めたが，非盲検期終了時点（V14）でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が-0.8 であり，二重盲検期最終評価時点と同程度の減少であった．

UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの平均値は，非盲検期 Week 8（V10）まで減少した（二重盲検期ベースラインからの変化量の平均値，以下同様：-3.7）．その後スコアは増加し始めたが，

非盲検期終了時点（V14）でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量が-2.4 であり，二重盲検期最終評価時点と同程度の減少であった．

UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの平均値は，非盲検期 Week 8（V10）まで減少した．その後スコアは増加し始めたが，非盲検期終了時点（V14）でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が-2.8 であり，二重盲検期最終評価時点と同程度の減少であった．

UPDRS ジスキネジアスコア，振戦スコア，固縮スコア，無動スコア，姿勢反射障害及び歩行障害スコア，並びにすくみスコアでも，全体的に UPDRS Ⅰ～Ⅲスコアと同様の傾向が認められた．

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）スコアの平均値は，治験期間を通して 2.3 で一定であった．

ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale は，非盲検期 Week 8（V10）まで増加した．その後スコアは減少し始めたが，非盲検期終了時点（V14）でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が ON 時 1.2，OFF 時 2.5 であった．

全般症状の変化の評価スコア（平均値）は，治験担当医師の評価と被験者の評価で，非盲検期を通して同程度であり，その範囲は 2.9～3.2 であった．非盲検期終了時点（V14）では，大半の被験者（治験担当医師の評価：61.9%，被験者の評価：61.7%）が治験開始時から改善（軽度改善，中等度改善及び著明改善の合計）しており，その割合は二重盲検期最終時点をわずかに上回った．

PDQ-39 合計スコアの平均値は，非盲検期に増加したものの（V14 での非盲検期ベースラインからの変化量の平均値：2.4），二重盲検期ベースラインからの減少はまだ認められた（V14 での二重盲検期ベースラインからの変化量の平均値：-2.2）．非盲検期での変化量が最も大きかった項目は，PDQ-39 運動能スコアであった（V14 での非盲検期ベースラインからの変化量の平均値：4.5）．

2.7.3.2.3 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験）

1） 二重盲検期

無作為割付けされた 600 名（プラセボ群 121 名，エンタカポン群 122 名，オピカポン 5 mg 群 122 名，25 mg 群 119 名，50 mg 群 116 名）のうち，オピカポン 50 mg 群の 1 名を除く 599 名に治験薬が投与され，542 名が二重盲検期を完了した．590 名（プラセボ群 120 名，エンタカポン群 120 名，オピカポン 5 mg 群 119 名，25 mg 群 116 名，50 mg 群 115 名）が FAS に採用された．

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（最小二乗平均値）は，オピカポン 50 mg 群で-116.8 分と最も大きく，次いでエンタカポン群-96.3 分，

オピカポン 5 mg 群-91.3 分，25 mg 群-85.9 分であり，プラセボ群で-56.0 分と最も小さかった．Gatekeeping procedure の結果，オピカポン 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性（p=0.0015）及びオピカポン 50 mg 群のエンタカポン群に対する非劣性（p=0.00518）が認められた．

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（最小二乗平均値）は，オピカポン 50 mg 群で 119.0 分と最も大きく，エンタカポン群の 99.7 分，オピカポン 5 mg 群の 90.3 分及び 25 mg 群の 86.1 分は同程度であり，プラセボ群で 47.1 分と最も小さかった．オピカポンの 3 群すべてで，変化量のプラセボ群との投与群間差は統計学的に有意であった（p<0.05）が，エンタカポン群との投与群間差は統計学的に有意ではなかった．

各評価時点における ON 時間（合計）のベースラインからの変化量は，OFF 時間の減少と反比例の関係にあった．オピカポン 50 mg 群及びエンタカポン群では，ON 時間（合計）の平均値はベースラインから V4 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．オピカポン 5 mg 群及び 25 mg 群では，ON 時間（合計）の平均値は V5 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．プラセボ群では，ON 時間（合計）の平均値は初めにわずかに増加し，その後は比較的一定であった．

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，プラセボ群の 47.5%に比べて，オピカポン 25 mg 群で 60.3%及び 50 mg 群で 69.6%と統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0464 及び p=0.0011）．同様に，ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群の 45.8%に比べて，オピカポン 50 mg 群で 65.2%と統計学的に有意に高かった（p=0.0028）．エンタカポン群との比較では，OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合はエンタカポン群の 58.3%に比べてオピカポン 50 mg 群で 69.6%と高く，ON 時間レスポンダー（60 分）の割合はエンタカポン群の 57.5%に比べてオピカポン 50 mg 群で 65.2%と高かったが，エンタカポン群との投与群間差はいずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.0626 及び p=0.1479）．

OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合について評価時点別の解析を行った結果，オピカポン 50 mg 群及びエンタカポン群では，レスポンダーの割合はベースラインから V4 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．オピカポン 5 mg 群及び 25 mg 群では，レスポンダーの割合は V5 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．プラセボ群では，レスポンダーの割合は低値を維持し，V3～V6 は同程度で，V6 にわずかに増加し，その値は V7 と同程度であった．

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 Ⅰスコア，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコア及び UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアのベースラ

インからの変化量について，プラセボ群との投与群間差は，いずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．

最終評価時点における UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-3.7，エンタカポン群で-4.4，オピカポン 5 mg 群で-5.5，25 mg 群で-5.0，50 mg 群で-4.5 であり，すべての投与群で同程度であった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，オピカポン 5 mg 群で統計学的に有意であったが（p=0.0497），その他の実薬群では統計学的に有意ではなかった．

最終評価時点における UPDRS ジスキネジアスコア，振戦スコア，固縮スコア，無動スコア，姿勢反射障害及び歩行障害スコア，並びにすくみスコア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は，いずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）スコアは，ベースライン時及び最終評価時点にすべての投与群の大部分の被験者で 2～3 であった．

最終評価時点における Schwab and England ADL Scale スコアのベースラインからの変化量は，すべての投与群で小さく，同程度であった．また，変化量の投与群間差は，いずれも統計学的に有意ではなかった．

最終評価時点における全般症状の変化（治験担当医師の評価）で改善（軽度改善，中等度改善及び著明改善の合計）と評価された被験者の割合は，プラセボ群の 49.9%及びエンタカポン群の 50.9%と比べて，オピカポン群（5 mg 群 62.2%，25 mg 群 60.3%及び 50 mg 群 73.0%）で高かった．プラセボ群との比較では，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で統計学的に有意な差が認められ（それぞれ p=0.0339 及び p=0.0005），エンタカポン群との比較では，オピカポン 50 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（p=0.0070）．

最終評価時点における全般症状の変化（被験者の評価）で改善（軽度改善，中等度改善及び著明改善の合計）と評価された被験者の割合は，プラセボ群の 50.9%及びエンタカポン群の 52.5%と比べて，オピカポン群（5 mg 群 64.7%，25 mg 群 63.7%及び 50 mg 群 72.1%）で高かった．プラセボ群との比較では，オピカポン 5 mg 群，25 mg 群及び 50 mg 群で統計学的に有意な差が認められ（それぞれ p=0.0177，p=0.0055 及び p=0.0008），エンタカポン群との比較では，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0370 及び p=0.0091）．

PDQ-39 合計スコアは，ベースライン後にすべての投与群で減少した．最終評価時点における PDQ-39 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-2.6，エンタカポン群で-4.0，オピカポン 5 mg 群で-4.1，25 mg 群で-2.5，50 mg 群で-2.8 であった．変化量の投与群間差はいずれも統計学的に有意ではなかった．

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） 非盲検期

非盲検期に移行した 495 名すべての被験者に治験薬が投与された．非盲検期に移行した495名のうち，非盲検期を完了した被験者は432名（87.3%）であった．494名が非盲検期のFASに採用された．

二重盲検期最終評価時点で認められたOFF時間の減少（V7のOFF時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の平均値：-93.1 分）は非盲検期を通して持続しており，二重盲検期最終評価時点と比べてもわずかに減少していた．非盲検期最終評価時点では，OFF時間の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は-33.8 分であり，二重盲検期ベースラインからの変化量は2時間を超えた（-126.9分）．

OFF 時間の減少に伴い，非盲検期最終評価時点の ON 時間（合計）は増加し，非盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は28.1分，二重盲検期ベースラインからの変化量は 119.7 分であった．非盲検期間中の ON 時間の増加はいずれもジスキネジアを伴わない ON 時間の増加（非盲検期ベースラインからの変化量の平均値，以下同様：32.0 分）によるものであり，日常生活に支障がない及び日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間はわずかながら減少していた（それぞれ-3.6 分及び-0.3 分）．

OFF時間の減少は非盲検期の早期に認められ，非盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は，V8で-24.6分であり，V9では30分を超えた（-34.1分）．OFF時間の減少に伴い，ジスキネジアを伴わないON時間の増加が認められ，非盲検期ベースラインからの変化量は，V8で23.4分であり，V10では30分を超えた（36.2分）．日常生活に支障がない及び日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間は，非盲検期間中の変動がわずかであった．

非盲検期最終評価時点では，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，それぞれ69.2%及び67.0%であり，二重盲検期最終評価時点のオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群の割合と同程度であった．

UPDRS 合計スコア［Ⅰ，Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）］は，二重盲検期ベースラインから非盲検期最終評価時点までの変化量（平均値，以下同様）が-10 であった．二重盲検期ベースラインから二重盲検期最終評価時点までの変化量が-7.4 であり，その後，非盲検期ベースラインから非盲検期最終評価時点までの変化量が-2.3 であった．

UPDRS Ⅰスコアは，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）が-0.3 であり，二重盲検期最終評価時点（-0.3）と同程度の減少であった．

UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアは，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）が-2.2 であり，二重盲検期最終評価時点（-1.8）と同程度の減少であった．

UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアは，非盲検期間中もわずかに減少した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-5.3，V11 で-7.7，非盲検期最終評価時点で-7.4 であった．

UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアは，非盲検期間中もわずかに減少した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-3.4，V11 で-4.9，非盲検期最終評価時点で-4.4 であった．

UPDRS Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）スコア合計は，非盲検期間中もわずかに減少した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-7.1，V11 で-10.0，非盲検期最終評価時点で-9.6 であった．

UPDRS ジスキネジアスコア，振戦スコア，固縮スコア，無動スコア，姿勢反射障害及び歩行障害スコア，並びにすくみスコアについて，固縮スコア及び無動スコア以外のスコアは全体的に非盲検期間中に変化しなかった．固縮スコア及び無動スコアの平均値は非盲検期間中も減少した．固縮スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は，二重盲検期最終評価時点で-1.1，非盲検期最終評価時点で-1.8 であった．無動スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量は，二重盲検期最終評価時点で-2.1，非盲検期最終評価時点で-3.1 であった．

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）スコアの平均値は，治験期間を通して一定であり，二重盲検期ベースラインで 2.4，非盲検期最終評価時点で 2.3 であった．

Schwab and England ADL Scale（OFF 時）は，非盲検期間中もわずかに増加した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は，二重盲検期最終評価時点で 4.3%，V11 で 5.8%，非盲検期最終評価時点で 5.2%であった．Schwab and England ADL Scale（ON 時）については，二重盲検期ベースラインからの変化量は V11 で 2.8%と最大となり，非盲検期最終評価時点でも 2.3%とまだ増加が認められた．

治験担当医師による全般症状の変化の評価で，レスポンダー（中等度改善又は著明改善）と判断された被験者の割合は二重盲検期最終評価時点の 24.7%に比べて，非盲検期最終評価時点で 38.7%と高かった．非盲検期最終評価時点では，72.5%と大半の被験者が改善（軽度改善，中等度改善及び著明改善の合計）と評価された．

治験担当医師による評価と一致して，被験者による全般症状の変化の評価では，レスポンダー（中等度改善又は著明改善）と判断された被験者の割合は二重盲検期最終評価時点の28.7%に比べて，非盲検期最終評価時点で 38.9%と高かった．非盲検期最終評価時点では，73.5%と大半の被験者が改善（軽度改善，中等度改善及び著明改善の合計）と評価された．

PDQ-39 合計スコアは，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が-3.4 と減少しており，二重盲検期最終評価時点（-3.9）と同程度の減少であった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

1） 人口統計学的特性及びその他の特性

二重盲検期の RND を対象とした人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.3.3-1 に示した．

人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかった．性別は，いずれの投与群も女性被験者の割合が高く，プラセボ群で 61.9%（91/147 名），オピカポン 25 mg 群で 60.0%（87/145 名），50 mg 群で 58.6%（85/145 名）であった．年齢の平均値（範囲）は，プラセボ群で 68.5（39～83）歳，オピカポン 25 mg 群で 67.9（41～83）歳，50 mg 群で 67.4（45～83）歳であった．体格指数（BMI）の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 22.70±3.48 kg/m^2，オピカポン 25 mg 群で 23.02±4.01 kg/m^2，50 mg 群で 22.77±4.11 kg/m^2 であった．

2） ベースライン時のパーキンソン病の特性

パーキンソン病罹病期間の平均値（範囲）は，プラセボ群で 7.50（3.0～19.2）年，オピカポン 25 mg 群で 7.62（3.0～20.4）年，50 mg 群で 7.68（3.0～36.1）年で，運動症状日内変動の発現からの期間の平均値（範囲）は，プラセボ群で 3.30（0.1～19.4）年，オピカポン 25 mg 群で 3.57（0.2～17.4）年，50 mg 群で 3.68（0.2～25.7）年であった．

3） ベースライン時の併用薬の使用状況

レボドパ/DCI 配合剤治療開始からの期間の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 6.49±3.86 年，オピカポン 25 mg 群で 6.31±3.52 年，50 mg 群で 6.87±4.81 年であった．レボドパ 1 日投与量の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 422.3±170.1 mg，オピカポン 25 mg 群で 407.9±147.0 mg，50 mg 群で 445.3±175.8 mg であった．レボドパ 1 日投与回数の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 3.9±1.2 回，オピカポン 25 mg 群で 3.7±1.1 回，50 mg 群で 4.0±1.4 回

であった．すべての投与群で 93%以上の被験者がベースライン時にレボドパ/DCI 配合剤以外の抗パーキンソン病薬を併用しており，薬剤の種類別の使用頻度は，各投与群でドパミンアゴニストが 81.2%～88.3%と最も高く，次いでセレギリンが 47.1%～55.5%であった．ベースライン時のレボドパ/DCI配合剤及び抗パーキンソン病薬等の使用状況は，各投与群で大きな違いはなかった．

4） 二重盲検期間中のレボドパ/DCI 配合剤の用量変更

用量調整期（V2 から V4 まで）のレボドパ 1 日投与量の変化量（平均値）は，プラセボ群で-0.2 mg，オピカポン 25 mg 群で-3.7 mg，50 mg 群で-9.1 mg であった［5.3.5.1-1，表 14.1.2.2-73］．用量調節期においてレボドパ 1 日投与量が減少している被験者は，プラセボ群で 1/145 名（0.7%），オピカポン 25 mg 群で 7/143 名（4.9%），50 mg 群で 13/140 名（9.3%）であり，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（それぞれ p=0.0299 及び p=0.0008）［5.3.5.1-1，表 11.4.1.2.1-16］．

5） ベースライン時の OFF 時間

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．

6） ベースライン時のその他の基準値の特性

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．

睡眠時間の平均値は，投与群間で大きな違いはなかった．

各投与群の UPDRS スコアの平均値は，UPDRS 合計スコアは 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．さらに，UPDRS のジスキネジア，振戦，固縮，無動，姿勢反射障害及び歩行障害，並びにすくみの各スコアでも投与群間で大きな違いはなかった．

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類では，いずれの投与群でも Stage 2～3 の被験者の割合が 90%以上であった．Schwab and England ADL Scale（ON 時）では，いずれの投与群でもスコア 80%以上の割合が大部分を占め，Schwab and England ADL Scale（OFF 時）では，いずれの投与群でもスコア 60%～90%の割合が大部分を占め，Schwab and England ADL Scale は，ON 時及び OFF 時のいずれでも投与群間で大きな違いはなかった.

PDQ-39 のスコアの平均値（範囲）は，プラセボ群で 22.4（2～85），オピカポン 25 mg 群で 23.4（0～79），50 mg 群で 19.8（1～52）であり，投与群間で大きな違いはなかった.

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
性別			
男性	56 (38.1)	58 (40.0)	60 (41.4)
女性	91 (61.9)	87 (60.0)	85 (58.6)
年齢（歳）			
70歳未満	77 (52.4)	79 (54.5)	83 (57.2)
70歳以上	70 (47.6)	66 (45.5)	62 (42.8)
Mean (SD)	68.5 (8.6)	67.9 (9.1)	67.4 (7.8)
Median	69.0	69.0	68.0
Min - Max	39 - 83	41 - 83	45 - 83
身長（cm）			
n	147	145	145
Mean (SD)	156.18 (9.12)	156.66 (8.65)	157.48 (9.96)
Median	155.30	156.50	157.00
Min - Max	131.0 - 182.3	137.6 - 183.1	136.0 - 176.5
体重（kg）			
n	147	145	145
Mean (SD)	55.63 (11.20)	56.88 (12.76)	56.88 (13.40)
Median	54.80	54.50	55.30
Min - Max	34.0 - 95.1	33.4 - 97.8	29.4 - 103.4
BMI（kg/m^2）			
18.5未満	18 (12.2)	15 (10.3)	17 (11.7)
18.5以上25.0未満	97 (66.0)	93 (64.1)	88 (60.7)
25.0以上	32 (21.8)	37 (25.5)	40 (27.6)
Mean (SD)	22.70 (3.48)	23.02 (4.01)	22.77 (4.11)
Median	22.59	22.51	22.25
Min - Max	14.5 - 34.2	15.0 - 36.3	12.7 - 35.4

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 1）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
パーキンソン病罹病期間（年）			
5年未満	44 (29.9)	46 (31.7)	47 (32.4)
5年以上8年未満	45 (30.6)	39 (26.9)	46 (31.7)
8年以上10年未満	27 (18.4)	22 (15.2)	20 (13.8)
10年以上	31 (21.1)	38 (26.2)	32 (22.1)
Mean (SD)	7.50 (3.76)	7.62 (3.87)	7.68 (4.87)
Median	6.46	6.22	6.32
Min - Max	3.0 - 19.2	3.0 - 20.4	3.0 - 36.1
パーキンソン病の家族歴			
無	128 (87.1)	129 (89.0)	135 (93.1)
有	18 (12.2)	16 (11.0)	10 (6.9)
1親等	7 (38.9)	7 (43.8)	3 (30.0)
その他	11 (61.1)	9 (56.3)	7 (70.0)
不明	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動症状日内変動の発現からの期間（年）			
1年未満	28 (19.3)	28 (19.4)	25 (17.5)
1年以上3年未満	60 (41.4)	47 (32.6)	57 (39.9)
3年以上5年未満	28 (19.3)	38 (26.4)	26 (18.2)
5年以上	29 (20.0)	31 (21.5)	35 (24.5)
欠測	2	1	2
Mean (SD)	3.30 (3.00)	3.57 (3.11)	3.68 (3.54)
Median	2.37	2.65	2.61
Min - Max	0.1 - 19.4	0.2 - 17.4	0.2 - 25.7
既往歴（観察期開始1年以内）の有無			
無	83 (56.5)	70 (48.3)	81 (55.9)
有	64 (43.5)	75 (51.7)	64 (44.1)
合併症の有無			
無	11 (7.5)	9 (6.2)	16 (11.0)
有	136 (92.5)	136 (93.8)	129 (89.0)

パーキンソン病の家族歴，1親等及びその他について，パーキンソン病の家族歴有を分母として，割合を算出した.

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 2）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
既往・合併に対する手術歴の有無			
無	97 (66.0)	76 (52.4)	82 (56.6)
有	50 (34.0)	69 (47.6)	63 (43.4)
重篤な既往歴（入院を要する治療）の有無			
無	87 (59.2)	72 (49.7)	75 (51.7)
有	60 (40.8)	73 (50.3)	70 (48.3)
レボドパ／DCI配合剤治療の開始からの期間（年）			
3年未満	20 (13.7)	20 (13.8)	22 (15.3)
3年以上5年未満	37 (25.3)	42 (29.0)	33 (22.9)
5年以上10年未満	68 (46.6)	62 (42.8)	66 (45.8)
10年以上	21 (14.4)	21 (14.5)	23 (16.0)
欠測	1	0	1
Mean (SD)	6.49 (3.86)	6.31 (3.52)	6.87 (4.81)
Median	5.62	5.45	5.98
Min - Max	1.1 - 19.2	1.1 - 17.4	1.1 - 36.1
前治療におけるレボドパ／DCI配合剤の使用経験の有無			
無	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)
有	147 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)
レボドパ／カルビドパ	112 (76.2)	118 (81.4)	113 (77.9)
レボドパ／ベンセラジド	50 (34.0)	43 (29.7)	46 (31.7)
レボドパ／DCI配合剤併用の有無			
無	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)
有	147 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)
レボドパ／カルビドパ	106 (72.1)	112 (77.2)	108 (74.5)
レボドパ／ベンセラジド	42 (28.6)	34 (23.4)	38 (26.2)

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 3）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
レボドパ1日投与回数（回）			
4回未満	80 (54.4)	85 (58.6)	78 (53.8)
4回以上5回未満	35 (23.8)	36 (24.8)	25 (17.2)
5回以上8回未満	28 (19.0)	22 (15.2)	39 (26.9)
8回以上	4 (2.7)	2 (1.4)	3 (2.1)
Mean (SD)	3.9 (1.2)	3.7 (1.1)	4.0 (1.4)
Median	3.0	3.0	3.0
Min - Max	3 - 8	3 - 8	3 - 8
レボドパ1日投与量（mg）			
400 mg未満	65 (44.2)	64 (44.1)	59 (40.7)
400 mg以上500 mg未満	38 (25.9)	42 (29.0)	39 (26.9)
500 mg以上700 mg未満	34 (23.1)	32 (22.1)	32 (22.1)
700 mg以上	10 (6.8)	7 (4.8)	15 (10.3)
Mean (SD)	422.3 (170.1)	407.9 (147.0)	445.3 (175.8)
Median	400.0	400.0	400.0
Min - Max	150 - 1600	150 - 850	200 - 1200
前治療における抗パーキンソン病薬の使用経験の有無			
無	6 (4.1)	3 (2.1)	2 (1.4)
有	141 (95.9)	142 (97.9)	143 (98.6)
COMT阻害剤	37 (26.2)	43 (30.3)	36 (25.2)
MAO - B阻害剤	91 (64.5)	101 (71.1)	91 (63.6)
アデノシン A2拮抗薬	49 (34.8)	49 (34.5)	41 (28.7)
ゾニサミド	62 (44.0)	61 (43.0)	55 (38.5)
ドパミンアゴニスト	128 (90.8)	130 (91.5)	133 (93.0)
ドロキシドパ	14 (9.9)	17 (12.0)	9 (6.3)
アマンタジン	43 (30.5)	45 (31.7)	50 (35.0)

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 4）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
抗パーキンソン病薬併用の有無			
無	9 (6.1)	8 (5.5)	5 (3.4)
有	138 (93.9)	137 (94.5)	140 (96.6)
イストラデフィリン	34 (24.6)	40 (29.2)	29 (20.7)
ゾニサミド	38 (27.5)	46 (33.6)	38 (27.1)
ドパミンアゴニスト	112 (81.2)	121 (88.3)	116 (82.9)
セレギリン	65 (47.1)	76 (55.5)	69 (49.3)
アマンタジン	27 (19.6)	28 (20.4)	30 (21.4)
抗コリン薬	15 (10.9)	14 (10.2)	15 (10.7)
ドロキシドパ	8 (5.8)	12 (8.8)	1 (0.7)
前治療におけるレボドパ／DCI配合剤及び抗パーキンソン病薬以外の薬剤の有無			
無	13 (8.8)	7 (4.8)	7 (4.8)
有	134 (91.2)	138 (95.2)	138 (95.2)
レボドパ／DCI配合剤及び抗パーキンソン病薬以外の併用薬剤の有無			
無	14 (9.5)	8 (5.5)	10 (6.9)
有	133 (90.5)	137 (94.5)	135 (93.1)

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 5）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
OFF時間（分）			
180分未満	11 (7.5)	16 (11.0)	12 (8.3)
180分以上360分未満	63 (42.9)	57 (39.3)	60 (41.4)
360分以上540分未満	53 (36.1)	56 (38.6)	61 (42.1)
540分以上	20 (13.6)	16 (11.0)	12 (8.3)
Mean (SD)	375.31 (153.90)	355.28 (137.74)	361.41 (140.40)
Median	350.00	350.00	360.00
Min - Max	90.0 - 1030.0	90.0 - 720.0	90.0 - 680.0
ON時間（合計）（分）			
420分未満	12 (8.2)	11 (7.6)	8 (5.5)
420分以上600分未満	68 (46.3)	48 (33.1)	52 (35.9)
600分以上780分未満	52 (35.4)	62 (42.8)	66 (45.5)
780分以上	15 (10.2)	24 (16.6)	19 (13.1)
Mean (SD)	595.37 (159.14)	626.59 (160.21)	630.24 (140.23)
Median	580.00	640.00	630.00
Min - Max	0.0 - 1000.0	140.0 - 1020.0	190.0 - 970.0
日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間（分）			
n	147	145	145
Mean (SD)	6.12 (29.11)	4.62 (26.30)	7.31 (31.85)
Median	0.00	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 220.0	0.0 - 200.0	0.0 - 210.0
日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間（分）			
n	147	145	145
Mean (SD)	40.88 (100.74)	41.62 (108.71)	59.28 (123.08)
Median	0.00	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 690.0	0.0 - 755.0	0.0 - 720.0
ジスキネジアを伴わないON時間（分）			
n	147	145	145
Mean (SD)	548.37 (181.63)	580.34 (187.31)	563.66 (166.03)
Median	550.00	590.00	580.00
Min - Max	0.0 - 1000.0	0.0 - 1020.0	0.0 - 970.0

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 6）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
睡眠時間（分）			
n	147	145	145
Mean (SD)	469.25 (90.49)	458.14 (97.10)	448.14 (88.25)
Median	470.00	450.00	440.00
Min - Max	260.0 - 770.0	240.0 - 840.0	240.0 - 860.0
UPDRS合計スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	25.3 (13.6)	25.0 (13.2)	23.8 (13.8)
Median	25.0	25.0	22.0
Min - Max	1 - 73	1 - 71	1 - 83
UPDRS Ⅰスコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	1.1 (1.4)	1.1 (1.4)	0.8 (1.1)
Median	1.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 7	0 - 7	0 - 5
UPDRSⅡ（OFF時）スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	12.7 (7.5)	13.3 (6.8)	12.7 (6.7)
Median	11.0	12.0	11.0
Min - Max	1 - 41	1 - 36	2 - 35
UPDRSⅡ（ON時）スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	5.5 (4.9)	5.4 (4.5)	4.6 (4.6)
Median	4.0	5.0	4.0
Min - Max	0 - 25	0 - 21	0 - 28
UPDRSⅢ（ON時）スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	18.6 (9.9)	18.5 (9.8)	18.4 (10.2)
Median	18.0	17.0	17.0
Min - Max	1 - 47	0 - 56	1 - 52

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 7）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
UPDRSジスキネジアスコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	0.5 (0.8)	0.5 (1.0)	0.7 (1.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
UPDRS振戦スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	1.8 (2.4)	1.6 (2.2)	1.6 (2.6)
Median	1.0	1.0	1.0
Min - Max	0 - 12	0 - 11	0 - 15
UPDRS固縮スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	4.3 (3.3)	4.4 (3.1)	4.6 (3.3)
Median	4.0	4.0	5.0
Min - Max	0 - 13	0 - 15	0 - 14
UPDRS無動スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	8.0 (5.3)	8.0 (5.5)	7.8 (5.2)
Median	8.0	8.0	8.0
Min - Max	0 - 22	0 - 31	0 - 22
UPDRS姿勢反射障害及び歩行障害スコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	3.0 (2.4)	3.0 (2.4)	2.9 (2.5)
Median	2.0	3.0	3.0
Min - Max	0 - 13	0 - 12	0 - 14
UPDRSすくみスコア			
n	147	145	145
Mean (SD)	0.4 (0.7)	0.4 (0.7)	0.4 (0.7)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 3	0 - 2	0 - 3

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 8）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
改訂Hoehn & Yahr重症度分類			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	5 (3.4)	5 (3.4)	5 (3.4)
1.5	4 (2.7)	8 (5.5)	4 (2.8)
2	54 (36.7)	56 (38.6)	57 (39.3)
2.5	24 (16.3)	23 (15.9)	21 (14.5)
3	60 (40.8)	53 (36.6)	58 (40.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Schwab and England ADL Scale（ON時）			
100%	45 (30.6)	33 (22.8)	52 (35.9)
90%	60 (40.8)	63 (43.4)	53 (36.6)
80%	27 (18.4)	34 (23.4)	30 (20.7)
70%	10 (6.8)	9 (6.2)	6 (4.1)
60%	5 (3.4)	5 (3.4)	3 (2.1)
50%	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
40%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
20%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
10%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Schwab and England ADL Scale（OFF時）			
100%	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
90%	17 (11.6)	15 (10.3)	15 (10.3)
80%	48 (32.7)	44 (30.3)	44 (30.3)
70%	32 (21.8)	25 (17.2)	32 (22.1)
60%	28 (19.0)	37 (25.5)	29 (20.0)
50%	12 (8.2)	16 (11.0)	8 (5.5)
40%	4 (2.7)	2 (1.4)	7 (4.8)
30%	2 (1.4)	3 (2.1)	6 (4.1)
20%	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)
10%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 9）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
PDQ-39			
サブスケールスコア			
運動能			
n	146	145	145
Mean (SD)	33.4 (22.2)	35.3 (22.8)	33.0 (22.2)
Median	30.0	35.0	30.0
Min - Max	0 - 95	0 - 93	0 - 100
日常生活活動			
n	146	145	145
Mean (SD)	27.1 (21.8)	28.4 (20.9)	23.7 (21.3)
Median	20.8	25.0	16.7
Min - Max	0 - 100	0 - 88	0 - 100
情緒安定性			
n	146	145	144
Mean (SD)	23.7 (18.5)	26.3 (21.3)	18.3 (14.8)
Median	20.8	20.8	16.7
Min - Max	0 - 79	0 - 88	0 - 67
烙印			
n	146	145	145
Mean (SD)	19.0 (18.9)	18.8 (19.3)	16.5 (14.9)
Median	12.5	12.5	12.5
Min - Max	0 - 81	0 - 88	0 - 69
社会的支え			
n	146	145	145
Mean (SD)	10.0 (15.7)	10.8 (16.2)	7.9 (12.7)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 92	0 - 75	0 - 75

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性約（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）（続き 10）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
認知			
n	146	145	145
Mean (SD)	26.0 (21.3)	27.2 (19.4)	23.4 (15.6)
Median	18.8	25.0	18.8
Min - Max	0 - 94	0 - 94	0 - 69
コミュニケーション			
n	146	145	145
Mean (SD)	14.1 (18.2)	14.5 (16.9)	11.7 (13.6)
Median	8.3	8.3	8.3
Min - Max	0 - 92	0 - 75	0 - 75
身体的不具合			
n	146	145	145
Mean (SD)	25.5 (22.8)	26.0 (22.4)	22.9 (21.0)
Median	20.8	25.0	16.7
Min - Max	0 - 92	0 - 100	0 - 92
平均スコア			
n	146	145	144
Mean (SD)	22.4 (14.6)	23.4 (14.8)	19.8 (11.1)
Median	19.6	20.1	16.4
Min - Max	2 - 85	0 - 79	1 - 52

ADL＝activities of daily living，BMI＝体格指数，COMT＝カテコール *O*-メチル基転移酵素，DCI＝ドパ脱炭酸酵素阻害剤，MAO＝モノアミン酸化酵素，Max＝最大値，Min＝最小値，ONO-2370＝オピカポン，PDQ-39＝パーキンソン病質問票，RND＝無作為化された被験者の集団，SD＝標準偏差，UPDRS＝統一パーキンソン病評価尺度
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1］

2.7.3.3.1.2　海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-302 試験）

1）　人口統計学的特性

FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示した．

性別は，いずれの投与群も男性被験者の割合が高く，プラセボ群で 52.6%（71/135 名），オピカポン 25 mg 群で 65.6%（82/125 名），50 mg 群で 60.5%（89/147 名）であった．年齢の平均値（範囲）は，プラセボ群で 61.5（36～81）歳，オピカポン 25 mg 群で 62.5（43～82）歳，50 mg 群で 65.5（44～83）歳であった．いずれの投与群でも，人種は白人（65.9%～

78.2%），アジア人（21.1%～31.1%）の順に多かった．BMI の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 26.45±5.175 kg/m^2，オピカポン 25 mg 群で 26.79±4.903 kg/m^2，50 mg 群で 25.79±4.342 kg/m^2 であった．

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147	Placebo N = 135
Age, years			
Mean (SD)	62.5 (8.50)	65.5 (8.41)	61.5 (8.87)
Min/Max	43/82	44/83	36/81
Age, n (%)			
<70 years	96 (76.8%)	96 (65.3%)	107 (79.3%)
≥70 years	29 (23.2%)	51 (34.7%)	28 (20.7%)
Gender, n (%)			
Male	82 (65.6%)	89 (60.5%)	71 (52.6%)
Female	43 (34.4%)	58 (39.5%)	64 (47.4%)
Race, n (%)			
White	90 (72.0%)	115 (78.2%)	89 (65.9%)
Asian	29 (23.2%)	31 (21.1%)	42 (31.1%)
American Indian/Alaska Native	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
Other	6 (4.8%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)
Weight, kg			
Mean (SD)	75.35 (16.794)	71.61 (15.100)	72.12 (16.989)
Min/Max	44.5/147.6	41.0/118.0	39.4/133.8
Height, m			
Mean (SD)	1.67 (0.102)	1.66 (0.101)	1.65 (0.103)*
Min/Max	1.4/2.0	1.4/1.9	1.4/1.9*
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	26.79 (4.903)	25.79 (4.342)	26.45 (5.175)*
Min/Max	17.1/52.8	15.8/37.9	15.6/49.2*

SD = standard deviation; *N=134
Source: Tables 14.1.4 and 14.1.5
FAS＝最大の解析対象集団，Max＝最大値，Min＝最小値，OPC＝オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 6］

2）　ベースライン時のパーキンソン病の特性

FAS を対象としたベースライン時のパーキンソン病の特性を表 2.7.3.3-3 に示した．

ベースライン時の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．各投与群の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．ベースライン時の 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．改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）スコアの平均値は 2.3～2.4 であった．

表 2.7.3.3-3　ベースライン時のパーキンソン病の特性（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147	Placebo N = 135
Time since PD diagnosis, years Mean (SD)	8.54 (4.417)	8.20 (4.543)	7.73 (3.685)
Time since start of motor fluctuations, years Mean (SD)	3.22 (2.752)*	3.21 (3.255)*	3.02 (2.338)*
OFF-time **Absolute time, hours** Mean (SD)	6.21 (2.24)	6.32 (2.22)	6.12 (2.32)
Percentage of Total Awake Time, % Mean (SD)	38.8 (13.24)	38.9 (12.81)	37.5 (13.82)
ON-time without or with non-troublesome dyskinesia **Absolute time, hours** Mean (SD)	9.20 (2.32)	9.37 (2.22)	9.61 (2.40)
Percentage of Total Awake Time, % Mean (SD)	57.4 (12.91)	57.9 (12.99)	59.0 (14.48)
ON-time with troublesome dyskinesia **Absolute time, hours** Mean (SD)	0.58 (1.25)	0.53 (1.21)	0.57 (1.40)
Percentage of Total Awake Time, % Mean (SD)	3.8 (8.53)	3.2 (7.14)	3.5 (8.69)
Total UPDRS (Part I, II [ON] and III) Mean (SD)	30.8 (16.88)	31.7 (17.55)	31.5 (17.00)
UPDRS Part II (OFF) Mean (SD)	17.1 (6.75)	17.3 (7.49)	17.4 (7.08)
UPDRS Part III (ON) Mean (SD)	21.5 (11.95)	22.5 (12.26)	22.5 (11.96)
Modified Hoehn and Yahr (ON) Mean (SD)	2.3 (0.67)	2.4 (0.53)	2.4 (0.61)
Schwab and England ADL (ON) Mean (SD)	84.7 (10.05)	82.8 (11.57)	83.1 (11.62)
Incidence of Dyskinesia (UPDRS item 32) n (%)	65 (52.0%)	80 (54.4%)	72 (53.3%)

ADL = activities of daily living; SD = standard deviation; UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale.
*N=110, 131 and 123 for OPC 25 mg, 50 mg and Placebo, respectively
Source: Tables 14.1.5, 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.4, 14.2.6.1, 14.2.6.2, 14.2.6.4, 14.2.9, 14.2.13, 14.2.17, 14.2.31, and 14.2.33.

FAS＝最大の解析対象集団，OPC＝ オピカポン，PD＝パーキンソン病.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 7］

3） ベースライン時の併用薬の使用状況

FAS を対象としたベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況を表 2.7.3.3-4 に示した．

レボドパ治療の開始からの期間の平均値は，投与群間で同程度であった（オピカポン 25 mg 群 7.22 年，50 mg 群 7.10 年，プラセボ群 6.77 年）．ベースライン時のレボドパ 1 日投与量の平均値は，オピカポン 25 mg 群で 805.6 mg，50 mg 群で 700.3 mg，プラセボ群で 713.7 mg であった．レボドパ 1 日投与回数の平均値は，各投与群で 4.8 回～4.9 回であった．レボドパ以外の抗パーキンソン病薬の使用状況も，投与群間で同様であった．被験者の 2/3 以上が，ドパミンアゴニスト（66.4%～72.6%）を服用していた．

表 2.7.3.3-4　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

Parameter	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147	Placebo N = 135
Time since start of L-DOPA, years Mean (SD)	7.22 (4.302)	7.10 (4.667)	6.77 (3.610)
L-DOPA mean daily dose, mg/day Mean (SD)	805.6 (398.18)	700.3 (311.93)	713.7 (337.54)
Number of L-DOPA intakes Mean (SD)	4.76 (1.567)	4.86 (1.709)	4.85 (1.431)
Subjects taking carbidopa/L-DOPA n (%)	87 (69.6%)	91 (61.9%)	83 (61.5%)
Subjects taking benserazide/L-DOPA n (%)	43 (34.4%)	65 (44.2%)	60 (44.4%)
Subjects taking both carbidopa and benserazide formulations n (%)	5 (4.0%)	9 (6.1%)	9 (6.7%)
Subjects taking IR formulations n (%)	118 (94.4%)	141 (95.9%)	126 (93.3%)
Subjects taking CR formulations n (%)	26 (20.8%)	27 (18.4%)	29 (21.5%)
Subjects taking both IR and CR formulations n (%)	19 (15.2%)	21 (14.3%)	21 (15.6%)
Subjects taking COMT inhibitors n (%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Subjects taking MAO inhibitors n (%)	23 (18.4%)	32 (21.8%)	26 (19.3%)
Subjects taking Dopamine Agonists n (%)	83 (66.4%)	102 (69.4%)	98 (72.6%)
Subjects taking Anticholinergics n (%)	20 (16.0%)	14 (9.5%)	13 (9.6%)
Subjects taking Amantadine n (%)	29 (23.2%)	28 (19.0%)	29 (21.5%)

Notes: Dopamine Agonists include bromocriptine, cabergoline, pergolide, piribedil, pramipexole, rotigotine, ropinirole; MAO inhibitors include rasagiline, selegiline. Anticholinergics: benzatropine, biperiden, procyclidine, trihexyphenidyl; IR = Immediate Release L-Dopa, CR = Controlled Release L-Dopa; SD = standard deviation. Subjects can be counted in more than one category.
Source: Table 14.1.5, Table 14.1.5.1, Table 14.2.55, Table 14.2.108, Table 14.3.6.13.

COMT＝カテコール *O*-メチル基転移酵素，FAS＝最大の解析対象集団，L-DOPA＝レボドパ，MAO＝モノアミン酸化酵素，OPC＝オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 8］

4）　二重盲検期間中のレボドパ/DCI 配合剤の用量変更

二重盲検期では，V2（無作為化）から V4（二重盲検期開始後 2 週間～3 週間）までの間，オピカポンを投与したときの被験者の反応に応じてレボドパの用量調節を可とした．ただし，

1 日投与回数は変更せず，ベースライン時の 1 日用量を超えないこととした．V4 以降ではレボドパの用法・用量を一定とすることとした．

FAS を対象としたベースライン時，V4 及び V7 のレボドパ 1 日用量を表 2.7.3.3-5 に示した．

V4 では，レボドパの 1 日用量をベースライン（V2）から減量した被験者の割合は，プラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で高かった（オピカポン 25 mg 群 21.6%，50 mg 群 19.0%，プラセボ群 8.9%）［5.3.5.1-4，Table 14.2.53］．V4 のレボドパ 1 日用量のベースラインからの変化量の平均値は，オピカポン 25 mg 群で-47.2 mg，50 mg 群で-29.3 mg，プラセボ群で-9.4 mg であった．

V4 以降にレボドパ 1 日用量を変更した被験者は少なかった（オピカポン 25 mg 群 1.6%，50 mg 群 4.1%，プラセボ群 3.0%）［5.3.5.1-4，Table 14.2.107］．オピカポン 50 mg 群の 1 名は，V4 以降のレボドパの用法・用量が一定でなかったため，治験を中止した．

V7 のレボドパ 1 日用量のベースラインからの変化量の平均値は，オピカポン 25 mg 群で-43.1 mg，50 mg 群で-26.0 mg，プラセボ群で-6.0 mg であった．

二重盲検期間中，レボドパの平均 1 日投与回数は一定であり，各投与群で 4.7 回～4.9 回（Pre-V4 を除く）であった［5.3.5.1-4，Table 14.2.108］．

表 2.7.3.3-5　ベースライン時，V4 及び V7 のレボドパ 1 日用量（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

Visit	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo
Baseline (Visit 2)			
N	125	147	135
Mean (SD), mg/day	805.6 (398.18)	700.3 (311.93)	713.7 (337.54)
Visit 4			
N	124	142	131
Mean (SD), mg/day	754.8 (367.86)	664.6 (311.48)	695.2 (324.93)
Mean (SD) change from baseline, mg/day	-47.2 (121.35)	-29.3 (82.62)	-9.4 (53.65)
Visit 7			
N	125	145	132
Mean (SD), mg/day	762.5 (368.15)	674.3 (315.66)	713.3 (331.48)
Mean (SD) change from baseline, mg/day	-43.1 (116.79)	-26.0 (77.70)	-6.0 (47.69)

SD = standard deviation
Source: Table 14.2.55.
FAS＝最大の解析対象集団，OPC＝オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 11］

2.7.3.3.1.3 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験）

1） 人口統計学的特性

FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.3.3-6 に示した.

性別は，いずれの投与群も男性被験者の割合が高く，プラセボ群で 58.3％（70/120 名），オピカポン 25 mg 群で 56.0％（65/116 名），50 mg 群で 60.0％（69/115 名）であった．年齢の平均値（範囲）は，プラセボ群で 64.5（39～83）歳，オピカポン 25 mg 群で 64.3（41～82）歳，50 mg 群で 63.5（36～82）歳であった．すべての被験者が白人であった．BMI の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 27.1±4.16 kg/m^2，オピカポン 25 mg 群で 26.8±4.33 kg/m^2，50 mg 群で 27.1±4.61 kg/m^2 であった.

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

Characteristic	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone 200mg (N=120)	OPC 5mg (N=119)	OPC 25mg (N=116)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=350)
Age (yrs)	n	120	120	119	116	115	350
	nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	64.5	63.6	63.3	64.3	63.5	63.7
	SD	9.18	8.78	9.20	9.04	9.22	9.14
	Q1	57.5	57.5	57.0	58.0	56.0	57.0
	Median	65.0	63.0	63.0	64.5	64.0	64.0
	Q3	72.0	70.0	70.0	71.0	71.0	71.0
	Min	39	42	34	41	36	34
	Max	83	83	82	82	82	82
Age group							
< 70 yrs	n (%)	79 (65.8%)	83 (69.2%)	87 (73.1%)	79 (68.1%)	80 (69.6%)	246 (70.3%)
>= 70 yrs	n (%)	41 (34.2%)	37 (30.8%)	32 (26.9%)	37 (31.9%)	35 (30.4%)	104 (29.7%)
Missing	n (%)	-	-	-	-	-	-
Sex							
Male	n (%)	70 (58.3%)	74 (61.7%)	68 (57.1%)	65 (56.0%)	69 (60.0%)	202 (57.7%)
Female	n (%)	50 (41.7%)	46 (38.3%)	51 (42.9%)	51 (44.0%)	46 (40.0%)	148 (42.3%)
Missing	n (%)	-	-	-	-	-	-
Race/ Ethnicity							
Caucasian	n (%)	120 (100%)	120 (100%)	119 (100%)	116 (100%)	115 (100%)	350 (100%)
African	n (%)	-	-	-	-	-	-
Asian	n (%)	-	-	-	-	-	-
Other	n (%)	-	-	-	-	-	-
Missing	n (%)	-	-	-	-	-	-

Demographic characteristics presented at baseline

Source: Listing 16.6, Listing 16.41

Run: [redacted]20[redacted]

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 1）

Characteristic	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone 200mg (N=120)	OPC 5mg (N=119)	OPC 25mg (N=116)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=350)
Weight (kg)	n	120	120	119	116	115	350
	nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	75.7	76.7	75.1	75.8	76.2	75.7
	SD	13.01	15.14	12.13	14.14	14.46	13.57
	Q1	65.5	67.5	66.0	64.0	67.0	66.0
	Median	76.0	75.0	76.0	76.5	73.0	75.0
	Q3	85.0	85.0	84.0	88.0	87.0	85.0
	Min	48	43	46	45	36	36
	Max	116	141	103	108	116	116
Height (cm)	n	120	120	119	116	115	350
	nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	167.3	167.7	168.5	167.8	167.7	168.0
	SD	9.64	9.19	9.18	8.34	9.65	9.05
	Q1	161.0	162.0	162.0	162.0	160.0	162.0
	Median	168.0	168.0	168.0	168.0	169.0	168.0
	Q3	173.0	173.5	175.0	174.0	175.0	175.0
	Min	144	140	150	149	145	145
	Max	189	190	190	185	188	190

Demographic characteristics presented at baseline

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 2）

Characteristic	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone 200mg (N=120)	OPC 5mg (N=119)	OPC 25mg (N=116)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=350)
Body Mass Index (kg/m^2)	n	120	120	119	116	115	350
	nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	27.1	27.2	26.5	26.8	27.1	26.8
	SD	4.16	4.66	4.43	4.33	4.61	4.45
	Q1	24.1	24.7	23.1	23.6	23.6	23.5
	Median	26.7	27.1	26.1	26.5	26.8	26.3
	Q3	29.8	29.4	29.6	29.9	30.1	29.8
	Min	18	17	17	18	17	17
	Max	39	51	41	37	47	47
Body Mass Index Group							
< 18 kg/m^2	n (%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	-	1 (0.9%)	2 (0.6%)
18 - 30 kg/m^2	n (%)	91 (75.8%)	98 (81.7%)	93 (78.2%)	88 (75.9%)	84 (73.0%)	265 (75.7%)
> 30 kg/m^2	n (%)	28 (23.3%)	21 (17.5%)	25 (21.0%)	28 (24.1%)	30 (26.1%)	83 (23.7%)
Missing	n (%)	-	-	-	-	-	-

Demographic characteristics presented at baseline

Source: Listing 16.6, Listing 16.41　　Run: [redacted]20[redacted]　　Page 3 of 3

FAS＝最大の解析対象集団，Max＝最大値，Min＝最小値，OPC＝オピカポン，SD＝標準偏差，Q1＝第 1 四分位数，Q3＝第 3 四分位数

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.3.2］

2） ベースライン時のパーキンソン病の特性

FAS を対象としたベースライン時のパーキンソン病の特性を表 2.7.3.3-7 に示した．

ベースライン時の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．

各投与群のベースライン時の 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．改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）スコアの平均値は 2.3～2.4，Schwab and England ADL Scale（ON 時）スコアの平均値は 81.9%～82.9%であった．

表 2.7.3.3-7　ベースライン時のパーキンソン病の特性（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

Characteristic	Statistics	Placebo (N=120)	Entacapone (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
Time since PD diagnosis (years)	Mean (SD)	7.7 (4.19)	7.1 (4.12)	7.5 (3.59)	7.2 (4.14)	7.0 (3.84)
Time since start of motor fluctuations (years)	Mean (SD)	2.2 (1.87)	2.2 (2.13)	2.3 (2.32)	2.3 (2.51)	2.2 (2.29)
Incidence of dyskinesia [a]	n (%)	50 (41.7%)	51 (42.5%)	56 (47.1%)	49 (42.2%)	51 (44.3%)
OFF-time						
Absolute time (hours) [b]	Mean (SD)	6.2 (1.78)	6.5 (2.17)	6.7 (2.14)	6.9 (2.20)	6.2 (1.78)
% of total awake time	Mean (SD)	38.2 (10.84)	40.2 (12.89)	40.9 (12.25)	42.2 (12.94)	38.7 (10.45)
Total ON-time						
Absolute time (hours) [b]	Mean (SD)	10.0 (2.01)	9.6 (2.15)	9.7 (2.28)	9.4 (2.26)	9.9 (2.05)
% of total awake time	Mean (SD)	61.8 (10.84)	59.8 (12.89)	59.1 (12.25)	57.8 (12.94)	61.3 (10.45)
ON-time with non-troublesome dyskinesia						
Absolute time (hours) [b]	Mean (SD)	1.1 (1.76)	1.1 (1.66)	1.1 (1.95)	0.9 (1.82)	1.0 (1.91)
% of total awake time	Mean (SD)	6.8	6.8	6.8	5.3	6.2
ON-time with troublesome dyskinesia						
Absolute time (hours) [b]	Mean (SD)	0.4 (1.10)	0.3 (0.92)	0.4 (1.18)	0.3 (0.79)	0.3 (0.98)
% of total awake time	Mean (SD)	2.5 (6.72)	1.9 (6.52)	2.5 (6.99)	1.6 (4.86)	1.9 (5.91)
Total UPDRS (Part I, II [ON], III [ON])	Mean (SD)	37.6 (16.56)	35.4 (19.98)	38.2 (16.16)	40.1 (18.56)	38.8 (18.99)
UPDRS Part II (OFF)	Mean (SD)	18.6 (7.02)	18.0 (7.88)	17.8 (6.22)	18.5 (7.30)	18.9 (6.61)
UPDRS Part III (ON)	Mean (SD)	27.6 (11.68)	25.8 (13.80)	28.5 (11.90)	29.0 (12.93)	28.4 (13.74)
Modified H&Y (ON)	Mean (SD)	2.4 (0.51)	2.3 (0.55)	2.4 (0.42)	2.4 (0.52)	2.4 (0.52)
Schwab and England (ON)	Mean (SD)	82.6 (11.31)	82.5 (11.97)	82.9 (10.36)	81.9 (12.01)	82.9 (11.90)

Source: Tables 14.4.2, 14.9.10, 14.11.1.5, 14.11.1.11, 14.11.1.23b, 14.11.1.29b, 14.11.1.17, 14.11.1.35, 14.11.1.41, 14.11.2.16, 14.11.2.1, 14.11.2.5, 14.11.2.8b, and 14.11.2.45.

FAS=Full Analysis Set; H&Y=Hoehn and Yahr; OPC=opicapone; PD=Parkinson's disease; SD=standard deviation; UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale

a　From Unified Parkinson's Disease Rating Scale question 32 at Visit 2: any subjects above >0

b　Converted to hours for better perception

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 10］

3）　ベースライン時の併用薬の使用状況

FAS を対象としたベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況を表 2.7.3.3-8 に示した．

レボドパ治療の開始からの期間の平均値は，各投与群で 5.3 年～5.9 年であり，投与群間で同程度であった．ベースライン時のレボドパ 1 日投与量の平均値は，各投与群で 642 mg～695 mg であった．レボドパ／カルビドパを服用していた被験者の割合とレボドパ／ベンセラジドを服用していた被験者の割合は同程度であった．すべての投与群で90%を超える被験者が即放性製剤を服用しており，徐放性製剤を服用していた被験者は各投与群で 28.3%～37.0%であった．レボドパ以外の抗パーキンソン病薬を服用していた被験者の割合は，オピカポン 5 mg 群で 69.7%であり，それ以外の 4 群での 80.0%～82.5%よりもやや低かった．オ

ピカポン 5 mg 群以外の 4 群では，2/3 を超える被験者がドパミンアゴニスト（67.2%～73.3%；オピカポン 5 mg 群では 58.0%），約 1/4 がアマンタジン（22.6%～25.0%；オピカポン 5 mg 群では 17.6%），約 20%が MAO 阻害薬（19.2%～23.3%；オピカポン 5 mg 群では 16.8%）及び 5%～7%が抗コリン薬（オピカポン 5 mg 群では 2.5%）を服用していた．

10%を超える被験者が服用していたレボドパ以外の抗パーキンソン病薬は，プラミペキソール，ロピニロール，アマンタジン及びラサギリンであった［5.3.5.1-2，Table 12］．

表 2.7.3.3-8　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

Characteristic	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
Time since start of L-DOPA (years)	Mean (SD)	5.8 (3.69)	5.6 (4.10)	5.8 (3.46)	5.9 (3.91)	5.3 (3.81)
L-DOPA mean daily dose (mg/day)	Mean (SD)	675 (302.1)	645 (329.7)	642 (310.3)	654 (324.3)	695 (337.5)
Subjects taking carbidopa with L-DOPA	n (%)	66 (55.0%)	64 (53.3%)	55 (46.2%)	59 (50.9%)	61 (53.0%)
Subjects taking benserazide with L-DOPA	n (%)	66 (55.0%)	61 (50.8%)	73 (61.3%)	62 (53.4%)	59 (51.3%)
Subjects taking both carbidopa and benserazide with L-DOPA	n (%)	12 (10.0%)	5 (4.2%)	9 (7.6%)	5 (4.3%)	5 (4.3%)
Subjects taking IR L-DOPA formulations	n (%)	114 (95.0%)	116 (96.7%)	111 (93.3%)	110 (94.8%)	112 (97.4%)
Subjects taking CR L-DOPA formulations	n (%)	44 (36.7%)	34 (28.3%)	44 (37.0%)	36 (31.0%)	34 (29.6%)
Subjects taking both IR and CR L-DOPA formulations	n (%)	38 (31.7%)	30 (25.0%)	36 (30.3%)	30 (25.9%)	31 (27.0%)
Subjects taking dopamine agonists	n (%)	88 (73.3%)	84 (70.0%)	69 (58.0%)	78 (67.2%)	79 (68.7%)
Subjects taking MAO inhibitors	n (%)	23 (19.2%)	28 (23.3%)	20 (16.8%)	24 (20.7%)	25 (21.7%)
Subjects taking anticholinergics	n (%)	7 (5.8%)	6 (5.0%)	3 (2.5%)	8 (6.9%)	8 (7.0%)
Subjects taking amantadine	n (%)	28 (23.3%)	29 (24.2%)	21 (17.6%)	29 (25.0%)	26 (22.6%)

Source: Tables 14.5.8, 14.4.2, and 14.6.5.
CR=controlled release; FAS=Full Analysis Set; IR=immediate release; L-DOPA=levodopa; MAO=monoamine oxidase; SD=standard deviation
OPC＝オピカポン
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 11］

4）　二重盲検期間中のレボドパ/DCI 配合剤の用量変更

二重盲検期では，V2（無作為化）から V4（二重盲検期開始後 2 週間～3 週間）までの間，治験薬を投与したときの被験者の反応に応じてレボドパの用量調節を可とした．ただし，1 日投与回数は変更せず，ベースライン時の 1 日用量を超えないこととした．V4 以降ではレボドパの用法・用量を一定とすることとした．

FAS を対象としたレボドパの平均 1 日用量を表 2.7.3.3-9 に示した.

V4 では，レボドパの 1 日用量をベースラインから減量した被験者の割合は，プラセボ群で 4.2%であったのに対し，エンタカポン群で 8.3%，オピカポン 5 mg 群で 12.6%，25 mg 群で 11.2%，50 mg 群で 13.0%であった［5.3.5.1-2，Table 14.6.1］. V4 のレボドパ 1 日用量のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群で-6.1 mg であったのに対し，エンタカポン群で-14.5 mg，オピカポン 5 mg 群で-20.3 mg，25 mg 群で-20.2 mg，50 mg 群で-31.6 mg であった.

V4 以降にレボドパ 1 日用量を変更した被験者はほとんどおらず，プラセボ群で 0 名，エンタカポン群で 4 名（3.3%），オピカポン 5 mg 群で 1 名（0.8%），25 mg 群で 3 名（2.6%），50 mg 群で 1 名（0.9%）であった［5.3.5.1-2，Table 14.6.7］.

最終評価時点のレボドパ 1 日用量のベースラインからの変化量（平均値）は，すべての実薬群で同程度であり（エンタカポン群で-25.5 mg，オピカポン 5 mg 群で-20.8 mg，25 mg 群で-22.2 mg，50 mg 群で-33.2 mg），プラセボ群（-5.8 mg）に比べて高かった.

表 2.7.3.3-9　レボドパの平均 1 日用量（FAS）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

Characteristic	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)	Total OPC (N=350)
Baseline	n	120	120	119	116	115	350
	Mean	675.2	645.2	641.6	653.8	695.2	663.3
	SD	302.14	329.73	310.33	324.34	337.47	323.96
Visit 4	n	115	117	117	113	111	341
	Mean	675.0	627.7	622.9	636.3	665.7	641.3
	SD	290.20	319.15	294.35	297.28	319.15	303.23
	Mean change from baseline	-6.1	-14.5	-20.3	-20.2	-31.6	-24.0
Endpoint	n	120	120	119	116	115	350
	Mean	669.4	619.7	620.8	631.6	662.1	638.0
	SD	287.84	315.79	294.01	295.42	315.01	301.17
	Mean change from baseline	-5.8	-25.5	-20.8	-22.2	-33.2	-25.3

Source: Table 14.6.5.
L-DOPA=levodopa; OPC=opicapone; SD=standard deviation.
Note: For endpoint, the mean dose while the subject was on L-DOPA/DDCI and on investigational medicinal product was taken. For baseline, the last dose reported before first investigational medicinal product intake was given.
DDCI＝ドパ脱炭酸酵素阻害剤
単位（mg）
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 13］

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　OFF 時間のベースラインからの変化量

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 2.7.3.3-10 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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-25.04 分，オピカポン 25 mg 群で-69.72 分，50 mg 群で-62.51 分であった．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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-64.46 分，オピカポン 25 mg 群で-101.67 分，50 mg 群で-118.77 分であった．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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-56.0 分，オピカポン 25 mg 群で-85.9 分，50 mg 群で-116.8 分であった．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）．エンタカポン群では，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は-96.3 分であった［5.3.5.1-2，Table 16］．Per Protocol set のオピカポン 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-26.2 分であり，オピカポン 50 mg 群のエンタカポン群に対する非劣性が示された（p=0.00518）．

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，国内臨床試験で日本人に錠剤を投与したときは，プラセボ群との投与群間差は，オピカポン 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても統計学的に有意であったが，海外臨床試験で非日本人にカプセル剤を投与したときは，50 mg 群のみがプラセボ群に比べ統計学的に有意であった．

表 2.7.3.3-10　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］

2.7.3.3.2.2 ON 時間のベースラインからの変化量

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 2.7.3.3-11 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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 22.6 分，オピカポン 25 mg 群で 68.5 分，50 mg 群で 64.8 分であった．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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 58.67 分，オピカポン 25 mg 群で 104.09 分，50 mg 群で 111.26 分であった．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（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 47.1 分，オピカポン 25 mg 群で 86.1 分，50 mg 群で 119.0 分であった．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）．エンタカポン群では，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（最小二乗平均値）は 99.7 分であり，オピカポン 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 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のオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ群との投与群間差は統計学的に有意であった.

表 2.7.3.3-11　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］

2.7.3.3.2.3 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

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の結果を表 2.7.3.3-12 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，いずれの試験も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，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群がプラセボ群に比べ高値を示した．

表 2.7.3.3-12　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］

2.7.3.3.2.4 UPDRS

1） UPDRS 合計スコア［Ⅰ，Ⅱ（ON 時）及びⅢ（ON 時）］

二重盲検期の FAS を対象として，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）］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 2.7.3.3-13 に示した.

いずれの試験でも，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）］のベースラインからの変化量のオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ群との投与群間差は，統計学的に有意ではなかった.

表 2.7.3.3-13　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）］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)]	-2.9 (0.5)	-3.3 (0.5)	-4.2 (0.5)	-3.51 (0.719)	-4.39 (0.732)	-2.80 (0.706)	-5.4 (0.8996)	-7.0 (0.9196)	-6.1 (0.9442)
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.4 (0.7)	-1.3 (0.7)		-0.87 (0.975)	0.72 (0.948)		-1.6 (1.2419)	-0.7 (1.2504)
[95%CI][a)]		[-1.9, 1.0]	[-2.8, 0.1]		[-2.79, 1.04]	[-1.15, 2.58]		[-4.1, 0.8]	[-3.2, 1.7]
p 値[a)，b)]		p=0.5732	p=0.0742		p=0.3702	p=0.4503		p=0.1890	p=0.5617

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．BIA-91067-301 試験では，様々な組み合わせを因子・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，UPDRS＝統一パーキンソン病評価尺度

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-5，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.10，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.2］

2） UPDRS Ⅰスコア

二重盲検期の FAS を対象として，最終評価時点における UPDRS Ⅰスコア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 2.7.3.3-14 に示した.

いずれの試験でも，最終評価時点における UPDRS Ⅰスコアのベースラインからの変化量のオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ群との投与群間差は小さく，統計学的に有意ではなかった.

表 2.7.3.3-14　最終評価時点における UPDRS Ⅰスコア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)]	-0.1 (0.1)	0.0 (0.1)	-0.1 (0.1)	-0.25 (0.106)	-0.07 (0.108)	-0.24 (0.104)	-0.2 (0.1055)	-0.4 (0.1080)	-0.1 (0.1109)
LS Mean Difference (SE)[a)]		0.1 (0.1)	0.0 (0.1)		0.18 (0.144)	0.02 (0.140)		-0.2 (0.1457)	0.1 (0.1469)
[95%CI][a)]		[-0.1, 0.2]	[-0.1, 0.2]		[-0.10, 0.47]	[-0.26, 0.29]		[-0.5 ,0.1]	[-0.2, 0.4]
p 値[a)，b)]		p=0.4620	p=0.6899		p=0.2097	p=0.9130		p=0.2206	p=0.4984

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．BIA-91067-301 試験では，様々な組み合わせを因子・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，UPDRS＝統一パーキンソン病評価尺度

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-6，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.12，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.4］

3） UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコア

二重盲検期の FAS を対象として，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比較の結果を表 2.7.3.3-15 に示した.

国内 02 試験では，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 群で-0.9，50 mg 群で-1.0 であり，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（それぞれ p=0.0184 及び 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 Ⅱ（OFF 時）スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で数値的に大きかったが，投与群間差は統計学的に有意ではなかった.

以上より，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は，総じてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群がプラセボ群に比べ大きかった.

表 2.7.3.3-15　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)]	-0.6 (0.3)	-1.6 (0.3)	-1.7 (0.3)	-1.90 (0.356)	-2.48 (0.366)	-2.18 (0.346)	-2.4 (0.4139)	-3.1 (0.4240)	-3.0 (0.4347)
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.9 (0.4)	-1.0 (0.4)		-0.58 (0.485)	-0.27 (0.468)		-0.6 (0.5716)	-0.6 (0.5756)
[95%CI][a)]		[-1.7, -0.2]	[-1.8, -0.2]		[-1.53, 0.38]	[-1.20, 0.65]		[-1.8, 0.5]	[-1.7, 0.5]
p 値[a)，b)]		p=0.0184 *	p=0.0098 *		p=0.2360	p=0.5575		p=0.2589	p=0.2837

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．BIA-91067-301 試験では，様々な組み合わせを因子・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，UPDRS＝統一パーキンソン病評価尺度

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-7，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.14，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.7］

4） UPDRS Ⅱ（ON 時）スコア

二重盲検期の FAS を対象として，最終評価時点における UPDRS Ⅱ（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比較の結果を表 2.7.3.3-16 に示した.

いずれの試験でも，最終評価時点における UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアのベースラインからの変化量のオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ群との投与群間差は小さく，統計学的に有意ではなかった.

表 2.7.3.3-16　最終評価時点における UPDRS Ⅱ（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)]	-0.1 (0.2)	-0.4 (0.2)	-0.2 (0.2)	-0.98 (0.250)	-1.11 (0.258)	-0.54 (0.242)	-1.4 (0.2833)	-1.9 (0.2897)	-1.6 (0.2973)
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.3 (0.3)	-0.2 (0.3)		-0.14 (0.342)	0.44 (0.328)		-0.4 (0.3915)	-0.1 (0.3937)
[95%CI][a)]		[-0.8, 0.2]	[-0.7, 0.3]		[-0.81, 0.54]	[-0.21, 1.08]		[-1.2, 0.3]	[-0.9, 0.6]
p 値[a)，b)]		p=0.2315	p=0.4835		p=0.6913	p=0.1835		p=0.2581	p=0.7425

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．BIA-91067-301 試験では，様々な組み合わせを因子・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，UPDRS＝統一パーキンソン病評価尺度

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-8，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.16，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.10a］

5） UPDRS Ⅲ（ON 時）スコア

二重盲検期の FAS を対象として，最終評価時点における 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比較の結果を表 2.7.3.3-17 に示した.

国内 02 試験では，最終評価時点における 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，オピカポン 25 mg 群で-0.6, 50 mg 群で-1.2 であり，オピカポン 25 mg 群では統計学的に有意ではなかったが（p=0.3301），50 mg 群では有意であった（p=0.0400）.

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 Ⅲ（ON 時）スコアのベースラインからの変化量のオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ群との投与群間差は統計学的に有意ではなかった.

しかし，最終評価時点における UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアのベースラインからの変化量は，総じてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群がプラセボ群に比べ大きかった.

表 2.7.3.3-17　最終評価時点における 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)]	-2.4 (0.4)	-3.0 (0.4)	-3.6 (0.4)	-2.12 (0.534)	-2.94 (0.549)	-1.95 (0.516)	-3.7 (0.6576)	-5.0 (0.6723)	-4.5 (0.6898)
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.6 (0.6)	-1.2 (0.6)		-0.82 (0.729)	0.16 (0.701)		-1.3 (0.9083)	-0.8 (0.9139)
[95%CI][a)]		[-1.8, 0.6]	[-2.4, -0.1]		[-2.25, 0.61]	[-1.21, 1.54]		[-3.0, 0.5]	[-2.6, 1.0]
p 値[a)，b)]		p=0.3301	p=0.0400 *		p=0.2611	p=0.8155		p=0.1662	p=0.4076

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．BIA-91067-301 試験では，様々な組み合わせを因子・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，UPDRS＝統一パーキンソン病評価尺度

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-9，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.18，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.10b］

2.7.3.3.2.5 全般症状の変化

1） 全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）

二重盲検期のFASを対象として，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）のプラセボ群との比較の結果を表2.7.3.3-18に示した．

国内02試験及び海外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）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，国内02試験の50 mg群では改善傾向が認められた．

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）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（それぞれp=0.0339及びp=0.0005）．

以上より，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）は，総じてオピカポン50 mg群でプラセボ群に比べ改善傾向を示した．

表 2.7.3.3-18　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）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（%）	N = 143 n（%）	N = 145 n（%）	N = 135 n（%）	N = 125 n（%）	N = 147 n（%）	N = 120 n（%）	N = 116 n（%）	N = 115 n（%）
p 値 a)，b)		p=0.1589	p=0.0637		p=0.1091	p=0.8310		p=0.0339 *	p=0.0005 *
n	146	143	143	134	124	146	120	116	115
著明改善	0 (0.0)	5 (3.5)	11 (7.7)	3 (2.2)	8 (6.4)	4 (2.7)	1 (0.8)	4 (3.4)	3 (2.6)
中等度改善	28 (19.2)	30 (21.0)	26 (18.2)	22 (16.3)	26 (20.8)	30 (20.4)	22 (18.3)	30 (25.9)	29 (25.2)
軽度改善	47 (32.2)	48 (33.6)	48 (33.6)	40 (29.6)	37 (29.6)	38 (25.9)	37 (30.8)	36 (31.0)	52 (45.2)
不変	56 (38.4)	49 (34.3)	48 (33.6)	57 (42.2)	37 (29.6)	49 (33.3)	49 (40.8)	34 (29.3)	23 (20.0)
軽度悪化	14 (9.6)	7 (4.9)	7 (4.9)	8 (5.9)	13 (10.4)	20 (13.6)	7 (5.8)	8 (6.9)	2 (1.7)
中等度悪化	0 (0.0)	4 (2.8)	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (1.6)	4 (2.7)	4 (3.3)	1 (0.9)	3 (2.6)
著明悪化	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

a）ONO-2370-02 試験では，Wilcoxon 順位和検定を用いて推定した．BIA-91067-302 試験及び BIA-91067-301 試験では，地域で層別した van Elteren 検定を用いて推定した．

b）* : $p<0.05$

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 11.4.1.2.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 21，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 22］

2） 全般症状の変化（被験者の評価）

二重盲検期のFASを対象として，最終評価時点における全般症状の変化（被験者の評価）のプラセボ群との比較の結果を表2.7.3.3-19に示した.

国内 02 試験及び海外 302 試験では，最終評価時点における全般症状の変化（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ものの，国内 02 試験では改善傾向が認められた.

海外 301 試験では，最終評価時点における全般症状の変化（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（それぞれ p=0.0055 及び p=0.0008）.

以上より，最終評価時点における全般症状の変化（被験者の評価）は，総じてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群がプラセボ群に比べ改善傾向を示した.

表 2.7.3.3-19　最終評価時点における全般症状の変化（被験者の評価）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（%）	N = 143 n（%）	N = 145 n（%）	N = 135 n（%）	N = 125 n（%）	N = 147 n（%）	N = 120 n（%）	N = 116 n（%）	N = 115 n（%）
p 値 a)，b)		p=0.0530	p=0.0646		p=0.0835	p=0.8167		p=0.0055 *	p=0.0008 *
n	145	143	143	134	124	146	120	116	115
著明改善	1 (0.7)	2 (1.4)	6 (4.2)	6 (4.4)	11 (8.8)	8 (5.4)	2 (1.7)	4 (3.4)	2 (1.7)
中等度改善	16 (11.0)	20 (14.0)	19 (13.3)	21 (15.6)	26 (20.8)	29 (19.7)	21 (17.5)	37 (31.9)	33 (28.7)
軽度改善	41 (28.3)	54 (37.8)	49 (34.3)	42 (31.1)	38 (30.4)	34 (23.1)	38 (31.7)	33 (28.4)	48 (41.7)
不変	63 (43.4)	45 (31.5)	46 (32.2)	47 (34.8)	26 (20.8)	44 (29.9)	43 (35.8)	28 (24.1)	22 (19.1)
軽度悪化	18 (12.4)	18 (12.6)	16 (11.2)	11 (8.1)	15 (12.0)	25 (17.0)	7 (5.8)	7 (6.0)	4 (3.5)
中等度悪化	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (4.2)	5 (3.7)	6 (4.8)	6 (4.1)	7 (5.8)	4 (3.4)	2 (1.7)
著明悪化	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
判定不能	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

a）ONO-2370-02 試験では，Wilcoxon 順位和検定を用いて推定した．BIA-91067-302 試験及び BIA-91067-301 試験では，地域で層別した van Elteren 検定を用いて推定した．

b）* : $p<0.05$

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 11.4.1.2.1-14，総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 22，総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 23］

2.7.3.3.2.6 海外データの外挿性の検討

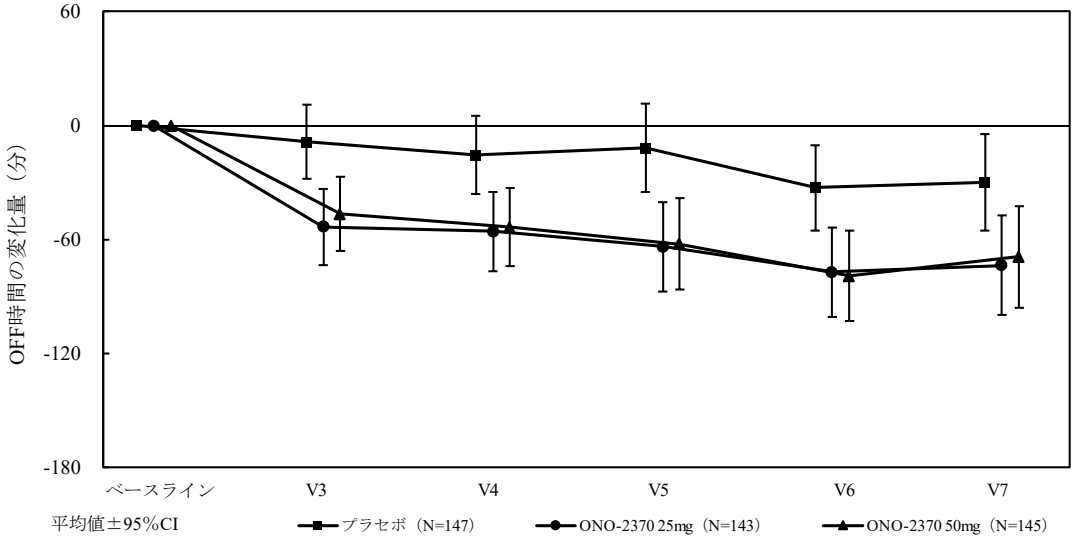
1） OFF 時間変化量の比較

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（表 2.7.3.3-10）．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，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が異なる傾向が認められた．

また，各時点における OFF 時間の変化量の推移及び各時点における OFF 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との比較について，国内 02 試験の結果を図 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-20 に，海外 302 試験の結果を図 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-21 に示した．各時点における OFF 時間の変化量の推移について，海外 302 試験の 25 mg 群では，各時点の OFF 時間の変化量に若干効果の変動はみられたものの，概ね両試験において，25 mg 群，50 mg 群ともに投与 1 週後（V3）より速やかな OFF 時間短縮効果が認められ，プラセボ群とオピカポン群の差は，投与 14 週後（V7）までほぼ一定の値で推移した．各時点における 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について，国内 02 試験の 25 mg 群及び 50 mg 群並びに海外 302 試験の 50 mg 群では V3～V7 のすべての評価時点でプラセボ群に対する優越性が認められたが，海外 302 試験の 25 mg 群の V5 及び V7 ではプラセボ群に対する優越性が認められなかった．

以上，国内 02 試験と海外 302 試験におけ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及びその OFF 時間変化量の推移の比較結果から，国内 02 試験のブリッジング成立条件として設定した，最終評価時点での 50 mg 群のプラセボ群に対するオピカポン群の優越性は示されたが，25 mg 群では有効性結果の違いから，両試験間の用量反応関係に異なる傾向が認められた．しかし，この 25 mg 群での有効性の違いについては，国内外臨床試験で認められたオピカポン血中濃度の違いが主因と考えられた．

図 2.7.3.3-1　症状日誌の記載に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量の推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）



解析対象集団：FAS
CI＝信頼区間，FAS＝最大の解析対象集団，ONO-2370＝オピカポン.

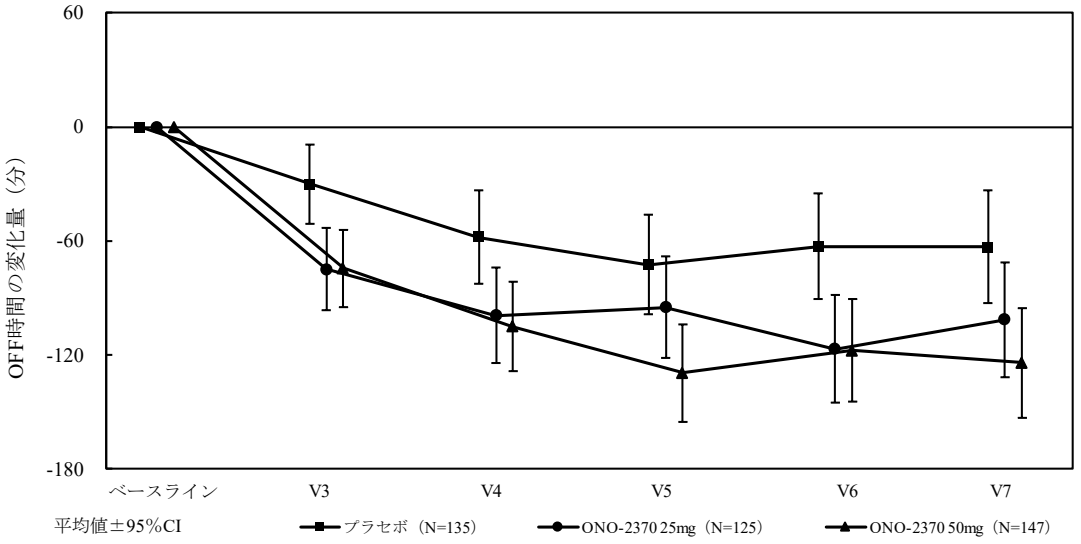
表 2.7.3.3-20　各時点における OFF 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較（FAS）（ONO-2370-02 試験，二重盲検期）

解析対象集団:FAS

		V3	V4	V5	V6	V7
プラセボ	LS Mean	-8.56	-15.60	-11.78	-32.75	-30.00
ONO-2370 25mg	LS Mean	-53.40	-55.72	-63.64	-77.15	-73.55
ONO-2370 50mg	LS Mean	-46.55	-53.42	-62.29	-79.08	-69.02
ONO-2370 25mg - プラセボ	LS Mean Difference	-44.85	-40.12	-51.85	-44.40	-43.55
	p値	0.0017	0.0071	0.0022	0.0075	0.0199
ONO-2370 50mg - プラセボ	LS Mean Difference	-38.00	-37.82	-50.50	-46.34	-39.02
	p値	0.0073	0.0111	0.0032	0.0058	0.0383

FAS＝最大の解析対象集団，ONO-2370＝オピカポン，LS mean＝最小二乗平均値.
単位（分）

図 2.7.3.3-2　症状日誌の記載に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量の推移（FAS）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）



解析対象集団：FAS
CI＝信頼区間，FAS＝最大の解析対象集団，ONO-2370＝オピカポン.

表 2.7.3.3-21　各時点における 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）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

		V3	V4	V5	V6	V7
プラセボ	LS Mean	-29.94	-58.12	-72.47	-62.76	-63.26
ONO-2370 25mg	LS Mean	-74.83	-99.12	-94.94	-116.82	-101.24
ONO-2370 50mg	LS Mean	-74.45	-104.97	-129.53	-117.69	-124.08
ONO-2370 25mg - プラセボ	LS Mean Difference	-44.89	-40.99	-22.47	-54.06	-37.98
	p値	0.0021	0.0164	0.2180	0.0051	0.0640
ONO-2370 50mg - プラセボ	LS Mean Difference	-44.51	-46.84	-57.05	-54.93	-60.81
	p値	0.0015	0.0046	0.0014	0.0034	0.0023

FAS＝最大の解析対象集団，LS mean＝最小二乗平均値，ONO-2370＝オピカポン.
単位（分）

2）　国内外の臨床試験における薬物動態の評価

海外 302 試験で用いられた Cap-B 製剤と国内 02 試験で用いられた Tab-A 製剤において，日本人に Tab-A 製剤を投与したときのオピカポンの曝露量は，非日本人に Cap-B 製剤を投与したときと比べて，約 2 倍高くなった［2.7.2.3.5.9］.

3）　母集団薬物動態／薬力学解析による曝露－反応関係の評価

日本人及び非日本人での用量反応性の位置関係を明らかにするため，オピカポンの曝露量と S-COMT 活性阻害における曝露－反応関係及びオピカポンの曝露量とレボドパの曝露量の

変化における曝露－反応関係を解析した．また，オピカポンを投与したときの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時間の関連性を評価した.

（1） 曝露－反応（S-COMT 活性阻害）関係

薬物動態／薬力学モデルを用いて，日本で日本人に錠剤，フランスで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S-COMT活性阻害率の薬力学パラメータを算出した．その結果，S-COMT 活性阻害率の効果－時間曲線下面積は，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S-COMT活性阻害率を日本人で得るためには，投与する錠剤の用量は概ね半量であることが示唆された．このように，用量反応性に違いが認められたのは，日本人と非日本人で用量－曝露関係に違いが認められるためであると考えられた［2.7.2.3.6.2］.

（2） 曝露－反応（レボドパの曝露量）関係

オピカポン投与前後のレボドパの薬物動態パラメータ［投与後 24 時間までの AUC（AUC24h）］の比（AUCR）を予測した．オピカポンの曝露量が同程度であった場合に，レボドパの AUCR は同程度になるが，海外で実施した BIA-91067-128 試験及び国内 01 試験におけるオピカポンの投与後無限大時間までの AUC（AUCinf）に違いが認められ，日本人（国内）に 12.5 mg 及び 25 mg，非日本人（欧州）に 25 mg 及び 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［2.7.2.3.6.3］.

よって，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［2.7.2.3.6］．このことは，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.

（3） レボドパの曝露量と OFF 時間の関係解析

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するため，BIA-91067-202 試験で得られたレボドパ曝露量の変化率（AUCR）とオピカポン投与前からの OFF 時間

の変化量の関係を評価した．解析の結果，レボドパのAUCR上昇に伴う，OFF時間の有意な短縮が認められた［2.7.2.3.6.4］．

4） 海外データの外挿性

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．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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．

2.7.3.3.3.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

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（表2.7.3.3-10）と同様であった［5.3.5.1-1，表14.1.2.3-1］．

2.7.3.3.3.2 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-302 試験）

サブグループ解析の結果は，全体的に主たる解析結果（表 2.7.3.3-10）と同様であった［5.3.5.1-4，Table 14.2.56～Table 14.2.67］．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．

2.7.3.3.3.3 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験）

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［5.3.5.1-2，Table 14.10.1～Table 14.10.9］．

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内 02 試験では，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 群及び 50 mg 群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 25 mg 群を上回る有効性が認められなかった．一方，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 群で用量に応じて絶対値が増加し，50 mg 群でのみプラセボ群に対する有意差が認められた．このように，プラセボ群に対する優越性が認められた最小用量が，国内 02 試験では 25 mg であるのに対し，海外 302 試験では 50 mg であり，用量間の有効性の位置関係が国内外で異なる可能性が示唆された．

国内外で用量間の有効性の位置関係が異なる主因としては，日本人に Tab-A 製剤，非日本人に Cap-B 製剤を投与したときのオピカポンの曝露量の差異であると考えられた．日本人に Tab-A 製剤，非日本人に Cap-B 製剤を投与したときのオピカポンの曝露量は，同用量を投与した場合，約 2 倍日本人で高くなることが示唆された．さらに，国内外の用量反応性の位置関係を評価するために実施した母集団薬物動態／薬力学解析の結果，非日本人に Cap-B 製剤 25 mg 及び 50 mg を投与したときと同程度の S-COMT 活性阻害，レボドパ曝露量の変化（AUCR）を得るための日本人の Tab-A 製剤の用量は，12.5 mg 及び 25 mg であった．レボドパの AUCR 上昇に伴う，OFF 時間の有意な短縮が認められており，プラセボ群に対する優越性が認められた最小用量が，国内 02 試験では 25 mg であるのに対し，海外 302 試験では 50 mg であったことを説明し得るものと考えられた．

以上より，国内 25 mg 錠は海外 50 mg カプセルの有効性に相当すると考えられたことから，国内における用法・用量（案）を「本剤は，レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する．通常，成人にはオピカポンとして 25 mg を 1 日 1 回，レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する．」とした．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

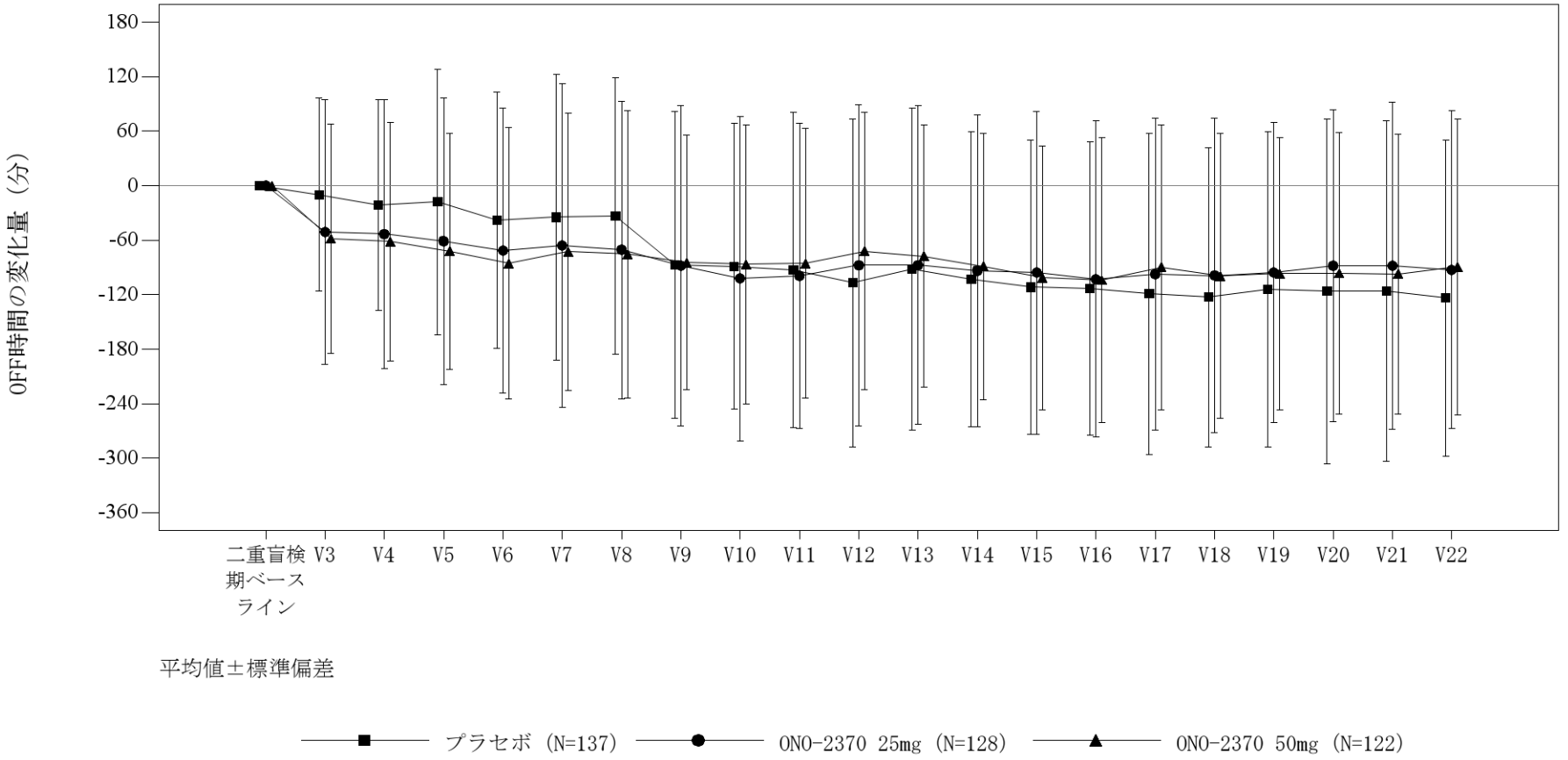
国内 02 試験の非盲検期に日本人に 50 mg 錠を投与した際の二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の推移［非盲検期（V22 まで）］を図 2.7.3.5-1 に示した．日本人にオピカポン 50 mg 錠を投与した際の OFF 時間短縮効果は V8（非盲検期ベースライン）以降も二重盲検期ベースラインを下回ることな

く V22（非盲検期ベースライン後 52 週目）まで持続している．国内 02 試験の二重盲検期において，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 1 年間投与した際の OFF 時間短縮効果は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 の投与を受けた一方で，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，その 1 週間後以降は被験者の反応に応じて 25 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 試験の非盲検期における，OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の推移（52 週間）を図 2.7.3.5-2 に示した．全体の被験者集団において，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，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．

図 2.7.3.5-1　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の推移（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

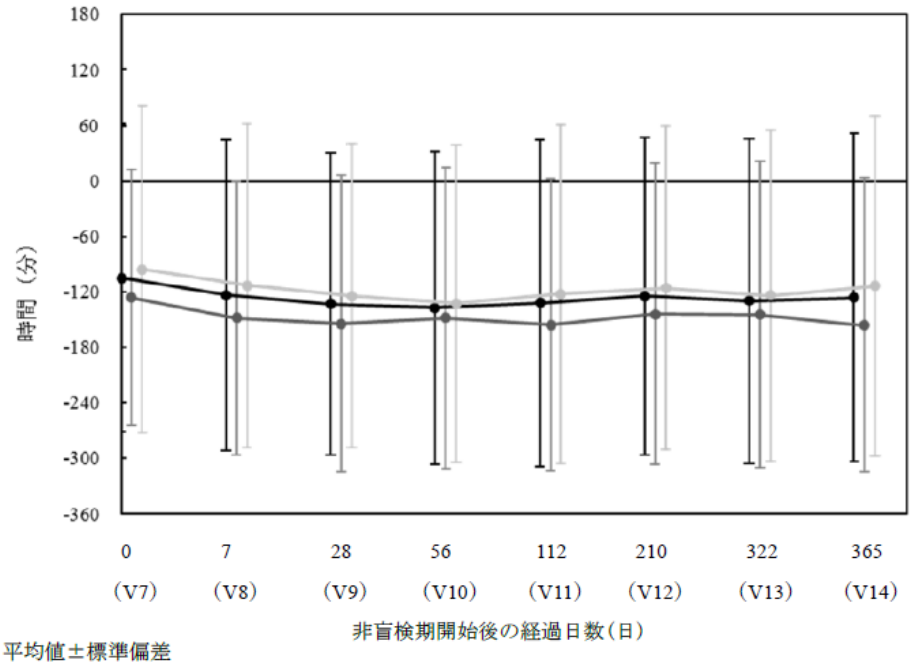


解析対象集団：FAS

FAS＝最大の解析対象集団，ONO-2370＝オピカポン，V＝来院

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-8］

図 2.7.3.5-2　OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の推移（52 週間）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）



平均値±標準偏差

全体（N=339）　OL 期 25mg 投与のみ（N=102）　OL 期 50mg 投与あり（N=237）

OL 期＝非盲検期

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.1.1c 改変，サブグループ解析］

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.2 有害事象 51
2.7.4.3 臨床検査値の評価 228
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 235
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 243
2.7.4.6 市販後データ 267

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の概要 12
表 2.7.4.1-2 安全性の解析対象集団及びその定義（評価資料） 15
表 2.7.4.1-3 安全性評価項目（評価資料） 16
表 2.7.4.1-4 安全性の評価スケジュール（ONO-2370-02 試験，BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験） 17
表 2.7.4.1-5 使用した MedDRA のバージョン 21
表 2.7.4.1-6 国内第II相試験及び海外第III相試験で検討した特定の有害事象とその MedDRA カテゴリー 22
表 2.7.4.1-7 治験薬の曝露量及び投与状況［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 25
表 2.7.4.1-8 治験薬の曝露量及び投与状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 26
表 2.7.4.1-9 治験薬の曝露状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 28
表 2.7.4.1-10 治験薬の曝露状況（海外第III相試験併合成績） 28
表 2.7.4.1-11 オピカポンの各用量を服用した被験者の割合（評価時点別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期） 30
表 2.7.4.1-12 オピカポンの各用量を服用した被験者の割合（評価時点別）（BIA-91067-302 試験，非盲検期） 30
表 2.7.4.1-13 人口統計学的特性（パートI）（ONO-2370-01 試験） 34
表 2.7.4.1-14 人口統計学的特性（パートII）（ONO-2370-01 試験） 36
表 2.7.4.1-15 人口統計学的特性（ONO-2370-03 試験） 38
表 2.7.4.1-16 人口統計学的特性（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 40

表 2.7.4.1-17　人口統計学的特性（海外第III相試験併合成績）.....41
表 2.7.4.1-18　ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....43
表 2.7.4.1-19　ベースライン時のパーキンソン病の特性（海外第III相試験併合成績）.....44
表 2.7.4.1-20　ベースライン時のレボドパ/DCI 配合剤の使用状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....46
表 2.7.4.1-21　ベースライン時のレボドパ/DCI 配合剤の使用状況（海外第III相試験併合成績）.....47
表 2.7.4.1-22　人口統計学的特性（BIA-91067-124 試験）.....48
表 2.7.4.1-23　白人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）.....49
表 2.7.4.1-24　日本人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）.....50
表 2.7.4.1-25　人口統計学的特性（BIA-91067-128 試験）.....51
表 2.7.4.2-1　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）］.....53
表 2.7.4.2-2　いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....55
表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....58
表 2.7.4.2-4　二重盲検期の投与群ごとの有害事象及び副作用の発現状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....59
表 2.7.4.2-5　発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....60
表 2.7.4.2-6　二重盲検期の投与群ごとの発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....61
表 2.7.4.2-7　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（パートI）（ONO-2370-01 試験）.....65
表 2.7.4.2-8　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（パートII）（ONO-2370-01 試験）.....66
表 2.7.4.2-9　治験薬に起因する副作用の SOC・PT 別発現頻度（パートII）（ONO-2370-01 試験）.....70
表 2.7.4.2-10　その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用の SOC・PT 別発現頻度（パートII）（ONO-2370-01 試験）.....74
表 2.7.4.2-11　有害事象の発現状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....78
表 2.7.4.2-12　有害事象の発現状況（海外第III相試験併合成績）.....79

表 2.7.4.2-13　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....81
表 2.7.4.2-14　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....82
表 2.7.4.2-15　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度（海外第III相試験併合成績）.....83
表 2.7.4.2-16　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....84
表 2.7.4.2-17　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....85
表 2.7.4.2-18　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別発現頻度（海外第III相試験併合成績）.....86
表 2.7.4.2-19　副作用の発現頻度分類（海外第III相試験併合成績）.....87
表 2.7.4.2-20　有害事象の発現状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....89
表 2.7.4.2-21　発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....90
表 2.7.4.2-22　発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....91
表 2.7.4.2-23　有害事象の発現状況（BIA-91067-124 試験）.....93
表 2.7.4.2-24　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-124 試験）.....95
表 2.7.4.2-25　白人健康成人の有害事象の発現状況（BIA-91067-126 試験）.....99
表 2.7.4.2-26　日本人健康成人の有害事象の発現状況（BIA-91067-126 試験）.....100
表 2.7.4.2-27　白人健康成人に発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）.....102
表 2.7.4.2-28　日本人健康成人に発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）.....106
表 2.7.4.2-29　白人健康成人に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）.....110
表 2.7.4.2-30　日本人健康成人に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）.....110

表 2.7.4.2-31　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-128 試験）.....112
表 2.7.4.2-32　死亡に至った有害事象の一覧（ONO-2370-02 試験）.....114
表 2.7.4.2-33　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....115
表 2.7.4.2-34　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....120
表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....121
表 2.7.4.2-36　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....123
表 2.7.4.2-37　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....126
表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....131
表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....135
表 2.7.4.2-40　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（海外第III相試験併合成績）.....138
表 2.7.4.2-41　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....141
表 2.7.4.2-42　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....144
表 2.7.4.2-43　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....151
表 2.7.4.2-44　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....155
表 2.7.4.2-45　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....158
表 2.7.4.2-46　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....162
表 2.7.4.2-47　いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度（海外第III相試験併合成績）.....167
表 2.7.4.2-48　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....168
表 2.7.4.2-49　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....170

表 2.7.4.2-50　特定の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 181
表 2.7.4.2-51　特定の有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 189
表 2.7.4.2-52　特定の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 201
表 2.7.4.2-53　特定の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 205
表 2.7.4.2-54　特定の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期） 214
表 2.7.4.2-55　特定の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象のカテゴリー・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期） 219
表 2.7.4.3-1　肝機能異常の発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 231
表 2.7.4.3-2　肝機能異常の発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 232
表 2.7.4.5-1　有害事象及び副作用の発現頻度に対する性別によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 244
表 2.7.4.5-2　有害事象及び副作用の発現頻度に対する年齢によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 245
表 2.7.4.5-3　有害事象及び副作用の発現頻度に対するパーキンソン病罹病期間によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 246
表 2.7.4.5-4　有害事象及び副作用の発現頻度に対する改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 247
表 2.7.4.5-5　有害事象及び副作用の発現頻度に対する二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 248
表 2.7.4.5-6　有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ／カルビドパ併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 251
表 2.7.4.5-7　有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ／ベンセラジド併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 252
表 2.7.4.5-8　有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ 1 日投与回数によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 254
表 2.7.4.5-9　有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ 1 日投与量によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験） 255

表 2.7.4.5-10　有害事象及び副作用の発現頻度に対する COMT 阻害剤使用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験）.....256
表 2.7.4.5-11　有害事象及び副作用の発現頻度に対する抗パーキンソン病薬併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験）.....258
表 2.7.4.5-12　有害事象及び副作用の発現頻度に対するイストラデフィリン併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験）.....259
表 2.7.4.5-13　有害事象及び副作用の発現頻度に対するゾニサミド併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験）.....260
表 2.7.4.5-14　有害事象及び副作用の発現頻度に対するセレギリン併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験）.....261
表 2.7.4.5-15　有害事象及び副作用の発現頻度に対するドパミンアゴニスト併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験）.....262
表 2.7.4.5-16　有害事象及び副作用の発現頻度に対するアマンタジン併用の有無によるサブグループ解析（ONO-2370-02 試験）.....263
表 2.7.4.6-1　市販後データに基づく重篤な副作用の SOC・PT 別報告件数.....269

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ADL	Activities of daily living	日常生活活動
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
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
DB	Double-blind	二重盲検
DCI，DDCI	Dopa decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
ENT	Entacapone	エンタカポン
β-HCG	Human chorionic gonadotropin-beta	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IMP	Investigational medicinal product	治験薬
INR	(prothrombin time-) International normalised ratio	プロトロンビン時間国際標準比
L-DOPA	L-β-3,4-dihydroxyphenylalanine (Levodopa)	L-β-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（レボドパ）
MAO	Monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制用語集
MedDRA/J ver X, MedDRA ver XJ	Medical dictionary for regulatory activities/J version X，Medical dictionary for regulatory activities version XJ	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
OL	Open-label	非盲検
OPC	Opicapone	オピカポン
PDQ-39	Parkinson’s disease questionnaire	パーキンソン病質問票
PQ	PQ interval	PQ 間隔
PR	PR interval	PR 間隔（房室伝導時間）
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QRS	QRS complex duration	QRS 間隔（心室興奮時間）
QT	QT interval	QT 間隔（電気的心室収縮時間）

2.7.4 臨床的安全性
オピカポン

用語及び略号	英語	日本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
RND	Randomized set	—
RR	RR interval	RR 間隔
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF, SS	Safety set, Safety analysis set, Safety population	—
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
ST	ST amplitude	ST 振幅
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale	統一パーキンソン病評価尺度
V	Visit	来院

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

オピカポンの安全性評価は，国内では健康成人又はパーキンソン病患者を対象とした 3 試験，海外では健康成人，中等度肝機能障害者又はパーキンソン病患者を対象とした 35 試験の計 38 試験の臨床試験成績に基づき行った．このうち，国内 3 試験，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」の 8 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）］
- 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）］

「参考資料」の 30 試験：

- パーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験：2 試験（BIA-91067-201 試験及び BIA-91067-202 試験）
- 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験：27 試験［BIA-91067-101 試験，BIA-91067-102 試験，BIA-91067-104 試験，BIA-91067-105 試験，BIA-91067-107 試験，BIA-91067-108 試験，BIA-91067-109 試験，BIA-91067-110 試験，BIA-91067-111 試験，BIA-91067-112 試験，BIA-91067-113 試験，BIA-91067-114 試験（以下，海外 114 試験），BIA-91067-115 試験，BIA-91067-116 試験，BIA-91067-117 試験，BIA-91067-118 試験，BIA-91067-119 試験，BIA-91067-120 試験，BIA-91067-122 試験，BIA-91067-123 試験，BIA-91067-125 試験，BIA-91067-127 試験（以下，海外 127 試験），BIA-91067-129 試験，BIA-91067-130 試験，BIA-91067-131 試験，[redacted]-1707 試験及び[redacted]-1708 試験］
- 中等度肝機能障害者及び健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験：1 試験（BIA-91067-106 試験）

安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）の概要を表 2.7.4.1-1 に示した．

本 2.7.4 項では，「評価資料」の 8 試験から得られた安全性データを提示した．このうち，パーキンソン病患者を対象とした国内 02 試験，並びに海外 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．これら 3 試験の二重盲検期の安全性データから，オピカポンとプラセボとを比較し，海外 301 試験の二重盲検期の安全性データからオピカポンとエンタカポンとを比較した．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．健康成人を対象とした国内 01 試験及び国内 03 試験，並びに海外 124 試験，海外 126 試験及び海外 128 試験の 5 試験の安全性データは，オピカポンの安全性を更に支持する目的で検討した．「参考資料」の 30 試験から得られた安全性データは，2.7.6 項に提示した．

表 2.7.4.1-1　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 2.7.4.1-1　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 2.7.4.1-1　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．

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

「評価資料」8 試験の安全性の評価方法を以下に示した．

1）　安全性の解析対象集団

「評価資料」8 試験の安全性の解析対象集団及びその定義を表 2.7.4.1-2 に示した．

表 2.7.4.1-2　安全性の解析対象集団及びその定義（評価資料）

試験の種類	試験番号	安全性の解析対象集団	定義
国内			
第Ⅱ相試験	ONO-2370-02	総括報告書での表記： Safety Set（SAF） 本 2.7.4 項での表記： SAF	DB 期：DB 期に治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団 OL 期：OL 期に治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
第Ⅰ相試験	ONO-2370-01		パートⅠ：治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団 パートⅡ：治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）が 1 回以上投与された被験者の集団
	ONO-2370-03		治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
海外			
第Ⅲ相試験	BIA-91067-301	総括報告書での表記： DB 期：Safety set OL 期：OL Safety Set（OL-SAF） 本 2.7.4 項での表記： SAF	DB 期：無作為割付後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団 OL 期：OL 期に移行し，OL 期に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団
	BIA-91067-302	総括報告書での表記： DB 期：Safety Set（SS） OL 期：OL Safety Set（OL-SS） 本 2.7.4 項での表記： SAF	DB 期：無作為割付された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与され，かつ治験実施施設 [redacted] から参加していない被験者の集団 [a] OL 期：OL 期に移行した被験者のうち，OL 期に治験薬が 1 回以上投与され，かつ治験実施施設 [redacted] から参加していない被験者の集団 [a]
第Ⅰ相試験	BIA-91067-124	総括報告書での表記： Safety analysis set 本 2.7.4 項での表記： SAF	治験薬を投与されたすべての被験者の集団
	BIA-91067-126	総括報告書での表記： Safety population 本 2.7.4 項での表記： SAF	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち，1 回以上安全性の評価が得られた被験者の集団
	BIA-91067-128		治験薬を 1 回以上投与されたすべての（治験を完了しなかった被験者を含む）被験者の集団

DB＝ 二重盲検；OL＝ 非盲検.

a　BIA-91067-302 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（DB 期 15 名，OL 期 14 名）すべてを Safety Set から除外した（詳細は［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）9.6.3 項，11.1 項，総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）9.6.3 項，11.1 項］参照）.

2）　安全性評価項目

「評価資料」8 試験の安全性評価項目を表 2.7.4.1-3 に，国内 02 試験，海外 301 試験及び海外 302 試験の安全性の評価スケジュールを表 2.7.4.1-4 に示した.

表 2.7.4.1-3　安全性評価項目（評価資料）

試験の種類	試験番号	安全性評価項目
国内		
第Ⅱ相試験	ONO-2370-02	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，C-SSRS
第Ⅰ相試験	ONO-2370-01	随伴症状（自覚症状，診察），一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，凝固系検査），理学的検査［血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重］，心電図検査（12 誘導心電図）
	ONO-2370-03	有害事象，診察，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，凝固系検査），理学的検査［血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重］，心電図検査（12 誘導心電図）［心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTc（QTcB，QTcF）］，併用薬剤及び併用療法
海外		
第Ⅲ相試験	BIA-91067-301	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，mMIDI
	BIA-91067-302	
第Ⅰ相試験	BIA-91067-124	有害事象及び臨床検査に関する有害事象，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査）の変化，理学的検査，バイタルサイン（血圧及び脈拍），心電図
	BIA-91067-126	有害事象，臨床検査，理学的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図
	BIA-91067-128	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，その他の安全性評価項目

C-SSRS = コロンビア自殺重症度評価尺度；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；mMIDI = 改訂 Minnesota impulsive disorders interview.

表 2.7.4.1-4　安全性の評価スケジュール（ONO-2370-02 試験，BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験）

			国内試験		海外試験		安全性の評価スケジュール［国内試験：●，海外試験：X］					
			来院	基準日（日目）	来院	基準日（日目）	有害事象	臨床検査	血圧・脈拍数／体重	12 誘導心電図	理学的／神経学的検査	C-SSRS/mMIDI [b]
観察期			V1	V2 前 14～6	V1	V2 前 7～14 [c]		● [i]/X [i]	●/X	●/X	● [j]/X	
			―	―	Pre-V2	V1 後 7 [d]	X		X			
二重盲検期	治療期 [a]	レボドパ用量調整期 [a]	V2	1	V2	1	X	●/X	●/X	●/X	●/X [k]	●/X
			V3	V2 後 7 [e]	V3	V2 後 7 [e]	●/X		X			
			Pre-V4	V2 後 14 [f]	Pre-V4	V2 後 14 [f]	●/X		●/X			
			V4	V2 後 14 [f] 又は 21 [f]	V4	V2 後 14 [f] 又は 21 [f]	●/X	●/X	●/X			●/X [l]
		レボドパ用量維持期 [a]	V5	V4 後 28 [g]	V5	V4 後 28 [f]	●/X	●/X	●/X			●/X
			V6	V4 後 56 [g]	V6	V4 後 56 [f]	●/X	●/X	●/X			●/X [l]
			V7/EDV	V4 後 84 [g]	V7/EDV	V4 後 84 [f]	●/X	● [i]/X [i]	●/X	●/X	● [j]/X [k]	●/X
	移行期 [a]		V8	V7 後 21～28	―	―	●	● [i]	●	●	● [j]	●
非盲検期			V9	V8 後 14 [f]	V8	V7 後 7 [e]	●/X	X	X			
			V10	V8 後 28 [g]	V9	V7 後 28 [f]	●/X	●/X	●/X			●/X [l]
			V11	V8 後 56 [g]	V10	V7 後 56 [f]	●/X	●/X	●/X			●/X [l]
			V12	V8 後 84 [g]	―	―	●		●			
			V13	V8 後 112 [g]	V11	V7 後 112 [h]	●/X	● [i]/X [i]	●/X	●/X	●/X	●/X
			V14	V8 後 140 [g]	―	―	●		●			
			V15	V8 後 168 [g]	―	―	●		●			
			V16	V8 後 196 [g]	―	―	●	● [i]	●	●	●	●
			―	―	V12	V7 後 210 [h]	X	X	X			X [l]
			V17	V8 後 224 [g]	―	―	●		●			
			V18	V8 後 252 [g]	―	―	●		●			
			V19	V8 後 280 [g]	―	―	●	●	●	●		●
			V20	V8 後 308 [g]	―	―	●		●			
			―	―	V13	V7 後 322 [h]	X	X	X	X		X
			V21	V8 後 336 [g]	―	―	●		●			
			V22/EDV	V8 後 364 [g]	V14/EDV	V7 後 365 [h]	●/X	● [i]/X [i]	●/X	●/X	● [j]/X [k]	●/X
後観察期			PSV	EOS/EDV 後 14 [g]	PSV	EOS/EDV 後 14 [f]	●/X	● [i]/X [i]	●/X	●/X	●/X	

国内試験 = ONO-2370-02 試験；海外試験 = BIA-91067-301 試験及び BIA-91067-302 試験；C-SSRS = コロンビア自殺重症度評価尺度；mMIDI = 改訂 Minnesota impulsive disorders interview；V = Visit；EDV = 治験中止来院；EOS = 治験終了来院；PSV = 後観察来院.

a　ONO-2370-02 試験のみ.
b　BIA-91067-301 試験及び BIA-91067-302 試験のみ.
c　BIA-91067-301 試験では V2 前 7 日目又は 14 日目±2 日，BIA-91067-302 試験では V2 前 14 日以内.
d　BIA-91067-301 試験では V1 後 7 日目±1 日，BIA-91067-302 試験では V1 後 7 日目.
e　±1 日.
f　±3 日.
g　±7 日.
h　±5 日.
i　血液凝固検査を含む.
j　メラノーマの検査を含む.
k　メラノーマのスクリーニングのための皮膚専門医による皮膚検査は，V1～V2 の間（必要に応じて，V3 まで），V7（±7 日）時点（BIA-91067-301 試験で非盲検期へ移行しない被験者では，PSV まで）及び V14～PSV の間に実施した.
l　C-SSRS のみ.

3)　安全性評価データの提示

安全性データについて，心電図の併合解析を除き，統計学的な仮説検定は実施しなかった．安全性の解析は有害事象及び副作用を中心に行った．有害事象の評価について，本 2.7.4 項では治験薬投与開始後に発現した有害事象（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 2.7.4 項では，以下，すべての試験で「有害事象」と表記した．

本 2.7.4 項では，2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法に示した安全性の評価項目のうち，以下の安全性データを提示した．

- 国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）二重盲検期：二重盲検期（移行期除く）のすべての安全性データを提示した．なお，二重盲検期（移行期）の有害事象は総括報告書に提示した．
- 国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）非盲検期：すべての安全性データを提示した．
- 国内第 I 相試験（国内 01 試験，国内 03 試験）：有害事象を試験別に提示した．
- 海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）二重盲検期：すべての安全性データを，試験別に提示した．また，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について，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」と表記）も併せて提示した．
- 海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）非盲検期：すべての安全性データを，試験別に提示した．
- 海外第 I 相試験（海外 124 試験，海外 126 試験，海外 128 試験）：有害事象を試験別に提示した．

4)　有害事象の定義及び評価方法

(1)　有害事象の定義

国内試験

有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状若しくは病気のことであり，当該治験薬との因果関係は問わない．また，原疾患，原疾患の随伴症状及び合併症の悪化については，その自然経過の範囲を超えると医学的に判断されたものを有害事象とする（国内 02 試験及び国内 03 試験）．

海外試験

有害事象とは，医薬品を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，当該医薬品との因果関係は問わない．有害事象としては試験中に発現するあらゆる症状，徴候，臨床的に重要な臨床検査値異常があり得る．試験期間中の既存疾患の悪化も有害事象とする．

（2） 有害事象の集計

国内第Ⅱ相試験

国内 02 試験では，二重盲検期の有害事象の集計対象は，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）に治験を中止した場合のみ］までに発現した有害事象とした．非盲検期の有害事象の集計対象は，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有害事象とした．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．

国内第Ⅰ相試験

国内 01 試験では，パートⅠの集計対象は，治験薬投与後から事後検査までに発現した有害事象及び治験薬に起因する副作用とし，パートⅡの集計対象は，第 1 期の 1 回目レボドパ／カルビドパ製剤投与後から事後検査までに発現した有害事象，治験薬に起因する副作用及びその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用とした．また，有害事象の集計で，休薬期間に発現した事象は集計対象外とした．

国内 03 試験では，有害事象の集計は第 1 期投与後から第 1 期事後検査終了までに発現した有害事象及び第 2 期投与後から最終検査終了までに発現した有害事象を対象に行うこととした．

海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）

海外 301 試験及び海外 302 試験では，二重盲検期の有害事象の集計対象は，非盲検期に移行しない被験者については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，非盲検期に移行する被験者については二重盲検期終了時までに発現又は悪化した有害事象とした．非盲検期の有害事象の集計対象は，非盲検期の治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 週間までに発現又は悪化した有害事象とした．

海外第Ⅰ相試験

海外 124 試験では，同意取得時から事後検査時までに発現したすべての有害事象を収集し，このうち本 2.7.4 項では，治験薬投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められており，その後，治験薬により悪化したと治験担当医師が判断した有害事象を集計対象とした．

海外 126 試験では，同意取得時から事後検査時までに発現したすべての有害事象を収集し，このうち本 2.7.4 項では，治験薬投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められており，治験薬投与後により高い程度となった有害事象を集計対象とした．

海外 128 試験では，治験期間中（同意取得から投与期終了後 7～14 日まで；投与期終了時に有害事象が持続している被験者では，回復又は医学的に正当な追跡終了まで）に発現したすべての有害事象を収集し，このうち本 2.7.4 項では，治験薬投与後に発現した又は治験薬投与前から発現していたが，治験薬投与後に悪化がみられた有害事象を集計対象とした．

（3） 有害事象の程度

国内外のすべての試験で，有害事象の程度は「軽度」，「中等度」及び「高度」の 3 段階で判定した．

（4） 治験薬との因果関係判定基準

国内試験

国内 01 試験では，治験薬及びその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）との因果関係は，「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 4 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．

国内 02 試験及び国内 03 試験では，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 段階で評価することとし，「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．

海外試験

海外 301 試験及び海外 302 試験では，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．

海外 124 試験，海外 126 試験及び海外 128 試験では，治験薬との因果関係は，「関連なし（unrelated/not related）」，「多分関連なし（unlikely/unlikely related）」，「関連ないともいえない（possible/possibly related）」，「多分関連あり（probable/probably related）」，「明らかに関連あり／関連あり（definite/related）」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／関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした．

(5) 使用した辞書

症例報告書に記載された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）を用いて読み替え，器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）別に集計した．「評価資料」8 試験で使用した MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-5 に示した．

MedDRA 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．本 2.7.4 項の表中では読み替えに使用した各 MedDRA バージョンの日本語用語どおりに示したが，本文中では「ジスキネジア」の表記に統一した．

表 2.7.4.1-5 使用した MedDRA のバージョン

地域	試験の種類	試験番号又は併合データセット	MedDRA のバージョン
国内	第Ⅱ相試験	ONO-2370-02	20.1 [b]
	第Ⅰ相試験 [a]	ONO-2370-01	17.0 [b]
海外	第Ⅲ相試験	BIA-91067-301	14.0
		BIA-91067-302	16.0 [c]
		海外第Ⅲ相試験併合成績	17.0
	第Ⅰ相試験	BIA-91067-124，BIA-91067-126	14.0
		BIA-91067-128	18.0

MedDRA＝医薬品規制用語集．
a ONO-2370-03 試験では有害事象が発現しなかった．
b MedDRA/J を用いた．
c 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．

(6) 特定の有害事象

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，海外 302 試験）では，オピカポンの投与で留意すべき特定の有害事象として，レボドパに関連するドパミン作用に起因する既知のリスク，パーキンソン病患者によくみられる合併症，及び他のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害剤に伴うリスクに基づいて特定された事象について

安全性評価を行った．特定の有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）の広域検索，並びに MedDRA の PT，高位語（HLT）及び高位グループ語（HLGT）に基づいて分類した．

国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験で検討した特定の有害事象とその MedDRA カテゴリーを表 2.7.4.1-6 に示した．

表 2.7.4.1-6　国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験で検討した特定の有害事象とその MedDRA カテゴリー

特定の有害事象	MedDRA カテゴリー	MedDRA term
ジスキネジー	PT	ジスキネジア[a]／ジスキネジー[b]
精神病および精神病性障害に分類される事象	SMQ	精神病および精神病性障害
虚血性心疾患に分類される事象	SMQ	虚血性心疾患
起立性低血圧	PT	起立血圧低下
	PT	起立性低血圧
衝動制御の障害に分類される事象	HLT	衝動制御の障害
非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象	HLGT	非溶血性貧血と骨髄抑制
睡眠障害に分類される事象	HLGT	睡眠障害
事故および損傷に分類される事象	SMQ	事故および損傷
うつ病および自殺／自傷に分類される事象	SMQ	うつ病および自殺／自傷
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	PT	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	SMQ	悪性皮膚腫瘍
前立腺がん	PT	前立腺癌
悪性症候群	PT	悪性症候群
下痢	PT	下痢
肝機能に分類される事象	SMQ	薬剤に関連する肝障害－包括的検索

MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SMQ = MedDRA 標準検索式；HLT = 高位語；HLGT = 高位グループ語．

a　ONO-2370-02 試験（MedDRA/J ver 20.1）．

b　BIA-91067-301 試験（MedDRA ver 14.0）及び BIA-91067-302 試験（MedDRA ver 16.0）．

（7）　統計的手法及び有害事象データの提示方法

a）　国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

国内 02 試験の有害事象の解析では，以下のカテゴリーの有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度を投与群ごとに集計した．

- 有害事象及び副作用（SOC 別，PT 別）
- 発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用（PT 別）
- 程度別の有害事象及び副作用（SOC 別，PT 別）
- 時期別の有害事象及び副作用（SOC 別，PT 別）
- 重篤な有害事象及び副作用（SOC 別，PT 別）
- 投与中止に至った有害事象及び副作用（SOC 別，PT 別）
- 休薬に至った有害事象及び副作用（SOC 別，PT 別）
- 死亡に至った有害事象及び副作用（SOC 別，PT 別）
- 特定の有害事象及び副作用（カテゴリー別，PT 別）

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．程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．時期別の有害事象は，二重盲検期（移行期除く）では，レボドパ用量調整期（V2 時点～V4 時点）及びレボドパ用量維持期［V4 時点翌日～V7 時点；二重盲検（移行期除く）に治験中止した場合は，V4 時点翌日～後観察期］に発現した有害事象をそれぞれ集計した．時期別に発現した被験者数を集計する際，同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，最初に発現した時期で 1 回の発現として集計した．非盲検期では，非盲検期治験薬投与開始 1 日目～182 日目及び 183 日目以後に発現した有害事象を，それぞれ最終解析時に集計することとした．

b） 国内第Ⅰ相試験（ONO-2370-01 試験，ONO-2370-03 試験）

国内 01 試験の有害事象の解析は，パートⅠでは，有害事象及び治験薬に起因する副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度及び発現件数をコホート及び薬剤群ごとに集計し，パートⅡでは，有害事象，治験薬に起因する副作用及びその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用について，SOC 別，PT 別の発現頻度及び発現件数をコホートごとに時期別に集計した．

なお，国内 03 試験では有害事象が発現しなかったため，有害事象の集計結果は提示していない．

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

海外 301 試験，海外 302 試験及び海外第Ⅲ相試験併合成績の有害事象の解析では，以下のカテゴリーの有害事象の SOC 別，PT 別の発現頻度を投与群ごとに集計した．

- 有害事象（SOC 別，PT 別）
- 発現頻度が 3%以上の有害事象（PT 別）
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 別，PT 別）
- 発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT 別）
- 程度別の有害事象（SOC 別，PT 別）
- 時期別の有害事象（SOC 別，PT 別）
- 重篤な有害事象（SOC 別，PT 別）
- 投与中止に至った有害事象（SOC 別，PT 別）
- 死亡に至った有害事象（SOC 別，PT 別）
- 特定の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（カテゴリー別，PT 別）

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 名として集計を行った．程度別に発現した被験者数を集計する場合，同じ有害事象が複数回発現している被験者は，最も高い程度のカテゴリーに含めて集計した．時期別の有害事象は，各時期（V2～V4，及び V4～V7/治験中止来院）に発現した有害事象をそれぞれ集計した．

d） 海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-124 試験，BIA-91067-126 試験，BIA-91067-128 試験）

海外 124 試験，海外 126 試験及び海外 128 試験の有害事象の解析では，有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別，PT 別の発現頻度を集計した．なお，海外 124 試験では投与群ごとに集計し，海外 126 試験では人種別（日本人／白人）に投与群ごとに集計した．

2.7.4.1.1.3 国内外の安全性データの比較検討

海外 302 試験で認められた主要評価項目の最終評価時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量について，オピカポン 25 mg 及び 50 mg の用量反応関係は，国内ではオピカポン 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．しかし，PPK/PD 解析の結果より，国内 02 試験と海外 302 試験で 25 mg と 50 mg の用量反応関係は異なる傾向を示したものの，有効性の曝露反応関係は類似していることが示唆された［2.5.4.3］．

本 2.7.4 では，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，2.7.4.2.2 国内外の安全性データの比較検討に提示した．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内第Ⅱ相試験［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）では，オピカポンの投与期間を 14～15 週間と設定した．

安全性の解析対象集団とした SAF は 437 名（プラセボ群 147 名，オピカポン 25 mg 群 145 名及び 50 mg 群 145 名）であった［5.3.5.1-1，10.1.1］．

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における治験薬の曝露量及び投与状況を表 2.7.4.1-7 に示した．

治験薬の服薬率（途中中止された被験者の場合は中止までに本来服薬されるはずの薬剤数を分母，被験者が実際に服薬した薬剤数を分子として算出）が 80%以上 120%以下の被験者

の割合は，プラセボ群で 98.6%（145/147 名），オピカポン 25 mg 群で 96.6%（140/145 名），50 mg 群で 96.6%（140/145 名）であり，いずれの投与群でも大部分を占めた．

治験薬の平均投与期間は，プラセボ群で 95.5 日，オピカポン 25 mg 群で 93.4 日，50 mg 群で 89.8 日であり，投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.1-7　治験薬の曝露量及び投与状況［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 （%）
治験薬の服薬率（%）[a)]			
<70	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (2.1)
70 - 130	147 (100.0)	143 (98.6)	142 (97.9)
>130	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<80	2 (1.4)	5 (3.4)	5 (3.4)
80 - 120	145 (98.6)	140 (96.6)	140 (96.6)
>120	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mean (SD)	99.02 (3.16)	97.58 (7.66)	97.18 (9.40)
Median	100.00	100.00	100.00
Min - Max	71.4 - 100.0	28.6 - 100.0	28.6 - 100.0
投与期間（日）[b)]			
n	147	145	145
Mean (SD)	95.5 (12.6)	93.4 (16.9)	89.8 (22.0)
Median	98.0	98.0	98.0
Min - Max	10 - 108	2 - 112	4 - 112

a）途中中止された被験者の場合は中止までに本来服薬されるはずの薬剤数を分母に用い，分子は被験者が実際に服薬した薬剤数を用いた．
b）投与期間中の休薬期間は投与期間に含めた．
投与期間（日）＝（治験薬最終投与日）－（治験薬初回投与日）＋1日
ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.1.1-1］

2.7.4.1.2.2　国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

国内 02 試験の非盲検期では，オピカポンの投与期間を 1 年間（52 週間）と設定し，非盲検期に治験薬が 1 回以上投与された被験者の後観察期までの成績を集計した．オピカポンの用量は，すべての被験者で 50 mg とした．

安全性の解析対象集団とした SAF は 391 名であった［5.3.5.1-1，10.1.2］．

国内 02 試験の非盲検期における治験薬の曝露量及び投与状況を表 2.7.4.1-8 に示した．

治験薬の服薬率が 80%以上 120%以下の被験者の割合は 96.2%（376/391 名）であり，大部分を占めた．

治験薬の平均投与期間（範囲）は，324.3 日（2～371 日）であった．

表 2.7.4.1-8　治験薬の曝露量及び投与状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：SAF

	ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
治験薬の服薬率（%）[a]	
<70	9 (2.3)
70 - 130	382 (97.7)
>130	0 (0.0)
<80	15 (3.8)
80 - 120	376 (96.2)
>120	0 (0.0)
Mean (SD)	97.11 (10.22)
Median	99.73
Min - Max	6.2 - 100.3
投与期間（日）[b]	
n	391
Mean (SD)	324.3 (94.0)
Median	364.0
Min - Max	2 - 371

a）途中中止された被験者の場合は中止までに本来服薬されるはずの薬剤数を分母に用い，分子は被験者が実際に服薬した薬剤数を用いた．
b）投与期間中の休薬期間は投与期間に含めた．
投与期間（日）＝（治験薬最終投与日）－（非盲検期初回投与日）＋1日
ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.1-1］

2.7.4.1.2.3　国内第Ⅰ相試験（ONO-2370-01 試験，ONO-2370-03 試験）

1）　ONO-2370-01 試験

安全性の解析対象集団とした SAF は，パートⅠではコホート S1 及び S2 で各コホート 24 名，パートⅡではコホート M1，M2，M3 及び M4 で各コホート 20 名であった［5.3.1.2-1, 10.1］．

パートⅠでは，オピカポン 50 mg 群（コホート S2）の D 群（カプセル剤先行投与群）の 1 名が休薬期間中に中止となった．パートⅡでは，オピカポン 10 mg 群（コホート M4）の 1 名が第 1 期の 1 回目レボドパ／カルビドパ製剤投与後に，また，オピカポン 50 mg 群（コ

ホート M2）の 1 名が第 2 期の治験薬投与 7 日目に，それぞれ中止となった．パート I 及びパートⅡともに，上記以外の被験者には治験実施計画書の規定（表 2.7.4.1-1）どおり，治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）が投与された．パート I では，第 1 期及び第 2 期の 9 時を目安にオピカポンが単回経口投与された．パートⅡでは，第 2 期にオピカポンが 20 時 30 分～22 時を目安に 1 日 1 回 11 日間反復経口投与され，第 1 期及び第 3 期にレボドパ／カルビドパ製剤が 1 回目は 8 時，2 回目は 1 回目の投与後 5 時間，3 回目は 2 回目の投与後 5 時間を目安に 1 日 3 回経口投与された［5.3.1.2-1，9.1.1.1，9.1.1.2，11.3］．

2） ONO-2370-03 試験

安全性の解析対象集団とした SAF は 12 名であった．12 名すべてが，治験実施計画書の規定どおり治験薬を投与され，治験を完了した［5.3.1.1-1，12.1，11.3，10.1］．

2.7.4.1.2.4 海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期では，オピカポンの投与期間を 14～15 週間と設定した．

海外 301 試験の安全性の解析対象集団とした SAF は 599 名（プラセボ群 121 名，エンタカポン群 122 名，オピカポン 5 mg 群 122 名，25 mg 群 119 名，50 mg 群 115 名）であった［5.3.5.1-2，11.1］．海外 302 試験の安全性の解析対象集団とした SAF は 411 名（プラセボ群 136 名，オピカポン 25 mg 群 125 名，50 mg 群 150 名）であった［5.3.5.1-4，11.1］．

海外 301 試験の治験薬（オピカポン，エンタカポン）の服薬率が 80%以上 120%以下の被験者の割合は，就寝時用治験薬（オピカポン）についてはエンタカポン群 93.4%（114/122 名）～オピカポン 5 mg 群 98.4%（120/122 名），日中用治験薬（エンタカポン）についてはエンタカポン群 91.0%（111/122 名）～プラセボ群 99.2%（120/121 名）であり，いずれの投与群でも大部分を占めた［5.3.5.1-2，Table 15］．海外 302 試験の治験薬の服薬率（被験者が服薬すべきカプセル数を分母，被験者が実際に服薬したカプセル数を分子として算出）が 80%以上 120%以下の被験者の割合は，オピカポン 50 mg 群 91.3%（137/150 名）～25 mg 群 94.4%（118/125 名）であり，いずれの投与群でも大部分を占めた［5.3.5.1-4，Table 13］．

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示した．

治験薬の平均投与期間は，海外 301 試験ではプラセボ群 92.7 日～オピカポン 50 mg 群 94.8 日，海外 302 試験ではオピカポン 50 mg 群 91.9 日～25 mg 群 97.3 日であり，すべての投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.1-9　治験薬の曝露状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：SAF

Statistic	Study 301					Study 302		
	Placebo	ENT	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
Treatment duration (days)								
N	121	122	122	119	115	136	125	150
Mean	92.7	93.0	93.1	94.3	94.8	93.5	97.3	91.9
SD	22.66	25.25	23.81	22.86	19.66	21.71	14.64	24.40
Mean daily dose (mg)								
N	-	121	122	119	115	-	125	147
Mean	-	906.1	4.9	24.7	49.2	-	24.2	48.3
SD	-	611.26	0.18	2.03	3.02	-	1.69	4.28

Source data: Table 2.7.3.EX.1.1
ENT = entacapone; N = number of subjects treated; OPC = opicapone; SD = standard deviation
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.EX.1.1］

海外第Ⅲ相試験併合成績の二重盲検期における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示した．

治験薬の平均投与期間は，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群 93.1 日～25 mg 群 95.8 日であり，投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.1-10　治験薬の曝露状況（海外第Ⅲ相試験併合成績）
解析対象集団：SAF

Statistic	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Total OPC
Treatment duration (days)				
N	257	244	265	509
Mean	93.1	95.8	93.1	94.4
SD	22.12	19.11	22.48	20.95
Mean daily dose (mg)				
N	-	244	262	506
Mean	-	24.5	48.7	37.0
SD	-	1.88	3.79	12.49

Source data: Table 2.7.3.EX.1.3
N = number of subjects treated; OPC = opicapone; SD = standard deviation
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.EX.1.3］

2.7.4.1.2.5　海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，非盲検期）

海外 301 試験及び海外 302 試験の非盲検期では，オピカポンの投与期間を 1 年間（52 週間）と設定した．オピカポンの用量は，非盲検期の最初の 7 日間（V7～V8）は，二重盲検期の投与群に関わらず，すべての被験者で 25 mg とし，その後はオピカポンを投与したとき

の被験者の反応に応じて用量調節し（海外 301 試験：5，25 又は 50 mg，海外 302 試験：25 又は 50 mg），非盲検期の最後の 6 週間（V13～V14）は用量を一定とした.

海外 301 試験の安全性の解析対象集団とした SAF は 495 名であり，このうち 432 名が非盲検期を完了した［5.3.5.1-3，11.1，10.1］．海外 302 試験の安全性の解析対象集団とした SAF は 353 名であり，このうち 286 名が非盲検期を完了した［5.3.5.1-5，11.1，10.1］.

オピカポンの服薬率が 80%以上 120%以下の被験者の割合は，海外 301 試験では 97.0%（480/495 名）［5.3.5.1-3，Table 15］，海外 302 試験では 92.1%（325/353 名）であり［5.3.5.1-5，Table 14.1.7］，いずれの試験でも大部分を占めた.

海外 301 試験及び海外 302 試験の非盲検期における，オピカポンの各用量を服用した被験者の割合を評価時点別にそれぞれ表 2.7.4.1-11 及び表 2.7.4.1-12 に示した.

海外 301 試験では，V8（非盲検期 Week 1）に 67.7%（335/495 名）の被験者がオピカポン 25 mg を投与され，オピカポンの用量を 50 及び 5 mg へ変更した被験者の割合はそれぞれ 27.9%（138/495 名）及び 3.8%（19/495 名）であった．オピカポン 50 mg を投与された被験者の割合は，V11（非盲検期 Week 16）に 41.2%（204/495 名）まで上昇し，その後の評価時点でも一定のままであった．オピカポン 5 mg を投与された被験者の割合は，いずれの評価時点でも約 5%であった.

海外 302 試験では，V8（非盲検期 Week 1）に 99.4%（340/342 名）の被験者がオピカポン 25 mg を投与された．オピカポン 50 mg を投与された被験者の割合は，V9（非盲検期 Week 4）で 50.1%（170/339 名）であり，その後の評価時点では上昇し，60%を超えた.

海外 301 試験では，オピカポンの平均投与期間（範囲）は 341.7 日（3～420 日），平均 1 日用量は 34.4 mg であった［5.3.5.1-3，Table 14.9.1］．海外 302 試験ではオピカポンの平均投与期間（範囲）は 323.4 日（3～421 日），平均 1 日用量は 37.58 mg であった［5.3.5.1-5，Table 14.1.6］.

表 2.7.4.1-11　オピカポンの各用量を服用した被験者の割合（評価時点別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

解析対象集団：SAF

Visit	Number (%) of subjects (N=495)			
	Withdrawn	Opicapone 5 mg	Opicapone 25 mg	Opicapone 50 mg
OL baseline	0	0	495 (100)	0
Visit 8	3 (0.6)	19 (3.8)	335 (67.7)	138 (27.9)
Visit 9	8 (1.6)	25 (5.1)	284 (57.4)	178 (36.0)
Visit 10	15 (3.0)	26 (5.3)	263 (53.1)	191 (38.6)
Visit 11 [a]	23 (4.6)	25 (5.1)	242 (48.9)	204 (41.2)
Visit 12 [b]	36 (7.3)	24 (4.8)	223 (45.1)	210 (42.4)
Visit 13	55 (11.1)	24 (4.8)	211 (42.6)	205 (41.4)

Source: Table 14.9.3

N=total number of subjects in the OL-SAF; OL=open-label; OL-SAF=OL Safety Set

a　At Visit 11, information was missing for 1 (0.2%) subject.

b　At Visit 12, information was missing for 2 (0.4%) subjects.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 24］

表 2.7.4.1-12　オピカポンの各用量を服用した被験者の割合（評価時点別）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：SAF

Visit	OL Week	N	OPC 25 mg n (%)	OPC 50 mg n (%)
V8	Week 1	342	340 (99.4%)	2 (0.6%)
V9	Week 4	339	169 (49.9%)	170 (50.1%)
V10	Week 8	331	147 (44.4%)	184 (55.6%)
V11	Week 16	321	129 (40.2%)	192 (59.8%)
V12	Week 30	296	118 (39.9%)	178 (60.1%)
V13	Week 46	287	108 (37.6%)	179 (62.4%)
V14	Week 52	279	104 (37.3%)	175 (62.7%)

Note(s): Dose at each visit has been derived as the dose a subject was taking at the time of each scheduled visit. Some information not contained in the database, provided by Cenduit, has been used to populate this output. Percentages are based on the number of subjects at each visit.

Source: Table 14.1.8

OPC = オピカポン；OL = 非盲検；V = Visit.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 11］

2.7.4.1.2.6　海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-124 試験，BIA-91067-126 試験，BIA-91067-128 試験）

1）　BIA-91067-124 試験

安全性の解析対象集団とした SAF は 80 名（プラセボ群，オピカポン 25，50 及び 75 mg 群並びにエンタカポン 200 mg 群で各 16 名）であった［5.3.3.4-13，11.1］．このうち，治験を完了した 79 名すべてに，治験実施計画書の規定どおり治験薬が投与され，治験を中止した 1

名（オピカポン 25 mg 群）には，オピカポン 25 mg が 1 日 1 回夕～夜に，Day 1～Day 3 及び Day 5～Day 10 に投与された［5.3.3.4-13，12.1］．

2） BIA-91067-126 試験

安全性の解析対象集団とした SAF は白人 51 名（プラセボ群 15 名，オピカポン 5 mg 群 13 名，25 mg 群 12 名及び 50 mg 群 11 名）及び日本人 54 名（プラセボ群 14 名，オピカポン 5 mg 群 14 名，25 mg 群 14 名及び 50 mg 群 12 名）であった［5.3.3.3-4，11.1］．白人被験者では，51 名すべてが治験薬を 1 日 1 回 10 日間投与され，このうち 50 名が治験を完了し，1 名が治験薬投与完了後に治験を中止した［5.3.3.3-4，10.1，12.1］．日本人被験者では，オピカポン 25 mg 群の 1 名を除く 53 名が治験薬を 1 日 1 回 10 日間投与され，治験を完了した．オピカポン 25 mg 群の 1 名は，オピカポン 25 mg を 3 回投与された後に，治験を中止した．

3） BIA-91067-128 試験

安全性の解析対象集団とした SAF は 28 名であった．28 名すべてが，オピカポン 50 mg を 1 日 1 回夕～夜に 12 日間投与され，治験を完了した［5.3.1.1-3，9.1，12］．

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

国内 02 試験の Randomized Set［RND；本登録され，無作為化された被験者の集団（国内 02 試験では SAF と一致）］の人口統計学的特性及びその他の特性については，［2.7.3.3.1.1 項］に詳細を示すとともに，以下に要約を記述した．

1） 人口統計学的特性

国内 02 試験の RND の被験者の人口統計学的特性は，投与群間で大きな違いはなかった．いずれの投与群も被験者の大半が女性（プラセボ群 61.9%，オピカポン 25 mg 群 60.0%，50 mg 群 58.6%）であった．平均年齢（範囲）は，プラセボ群で 68.5（39～83）歳，オピカポン 25 mg 群で 67.9（41～83）歳，50 mg 群で 67.4（45～83）歳であった．体格指数（BMI）の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 22.70±3.48 kg/m^2，オピカポン 25 mg 群で 23.02±4.01 kg/m^2，50 mg 群で 22.77±4.11 kg/m^2 であった［表 2.7.3.3-1］．

2） ベースライン時のパーキンソン病の特性

ベースライン時のパーキンソン病の特性は，投与群間で大きな違いはなかった．パーキンソン病罹病期間の平均値（範囲）は，プラセボ群で 7.50（3.0～19.2）年，オピカポン 25 mg

群で 7.62（3.0～20.4）年，50 mg 群で 7.68（3.0～36.1）年で，運動症状日内変動の発現からの期間の平均値（範囲）は，プラセボ群で 3.30（0.1～19.4）年，オピカポン 25 mg 群で 3.57（0.2～17.4）年，50 mg 群で 3.68（0.2～25.7）年であった［表 2.7.3.3-1］．

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 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．睡眠時間の平均値は，投与群間で大きな違いはなかった［表 2.7.3.3-1］．

ベースライン時の統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）スコアの平均値は各投与群で，合計スコアは 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 であり，投与群間で大きな違いはなかった．さらに，UPDRS のジスキネジア，振戦，固縮，無動，姿勢反射障害及び歩行障害並びにすくみの各スコアでも投与群間で大きな違いはなかった．改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類では，いずれの投与群でも Stage 2～3 の被験者の割合が 90%以上であった．Schwab and England ADL Scale（ON 時）では，いずれの投与群でもスコア 80%以上の割合が大部分を占め，Schwab and England ADL Scale（OFF 時）では，いずれの投与群でもスコア 60%～90%の割合が大部分を占め，Schwab and England ADL Scale は，ON 時及び OFF 時のいずれでも投与群間で大きな違いはなかった．パーキンソン病質問票（PDQ-39）のスコアの平均値（範囲）は，19.8～23.4 であり，投与群間で大きな違いはなかった［表 2.7.3.3-1］．

3） ベースライン時の併用薬の使用状況

（1） ベースライン時のレボドパ／ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤及びその他の抗パーキンソン病薬の使用状況

国内 02 試験では，1 年以上レボドパ/DCI 配合剤を服用しており，レボドパ/DCI 配合剤により明らかな臨床効果が認められると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者を組み入れることとした．レボドパ/DCI配合剤治療開始からの期間の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 6.49±3.86 年，オピカポン 25 mg 群で 6.31±3.52 年，50 mg 群で 6.87±4.81 年であっ

た．各投与群で，ベースライン時にレボドパ／カルビドパを併用していた被験者の割合は72.1～77.2%，レボドパ／ベンセラジドを併用していた被験者の割合は23.4～28.6%であった．レボドパ 1 日投与量の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 422.3±170.1 mg，オピカポン 25 mg 群で 407.9±147.0 mg，50 mg 群で 445.3±175.8 mg であった．レボドパ 1 日投与回数の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 3.9±1.2 回，オピカポン 25 mg 群で 3.7±1.1 回，50 mg 群で 4.0±1.4 回であった．

すべての投与群で 93%以上の被験者がベースライン時にレボドパ/DCI 配合剤以外の抗パーキンソン病薬を併用しており，薬剤の種類別の使用頻度は，各投与群でドパミンアゴニストが 81.2～88.3%と最も高く，次いでセレギリンが 47.1～55.5%であった［表 2.7.3.3-1］．

（2） ベースライン時のその他の併用薬の使用状況

ベースライン時にその他の併用薬（レボドパ/DCI配合剤及び抗パーキンソン病薬以外の薬剤）を併用していた被験者の割合は，プラセボ群で 90.5%，オピカポン 25 mg 群で 94.5%，50 mg 群で 93.1%であった．

2.7.4.1.3.2 国内第Ⅰ相試験（ONO-2370-01 試験，ONO-2370-03 試験）

1） ONO-2370-01 試験

国内 01 試験のパートⅠ及びパートⅡにおける SAF の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.4.1-13 及び表 2.7.4.1-14 に示した．

他の投与群に比べて，パートⅡのオピカポン 5 及び 10 mg 群の年齢がやや高く，また体重及び BMI もやや大きかったが，いずれも選択基準の範囲内であった．

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量		25 mg		50 mg	
コホート		S1		S2	
投与群		A群	B群	C群	D群
対象者数		12	12	12	12
性別	男性	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
年齢（歳）	20-24	8 (66.7)	10 (83.3)	7 (58.3)	10 (83.3)
	25-29	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	
	30-34		1 (8.3)	1 (8.3)	
	35-39	1 (8.3)			
	40-45	2 (16.7)		2 (16.7)	2 (16.7)
	平均値 ± 標準偏差	26.3 ± 8.5	22.7 ± 3.8	26.3 ± 8.6	25.0 ± 8.5
	中央値	22.0	21.0	22.5	21.5
	最小値 ～ 最大値	20 ～ 42	20 ～ 33	20 ～ 45	20 ～ 43
身長（cm）	<150.0				
	150.0 - <160.0				
	160.0 - <170.0	4 (33.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	3 (25.0)
	170.0 - <180.0	6 (50.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	8 (66.7)
	>=180.0	2 (16.7)	2 (16.7)		1 (8.3)
	平均値 ± 標準偏差	173.69 ± 7.78	171.78 ± 6.31	169.36 ± 5.99	172.83 ± 6.35
	中央値	173.90	170.10	168.50	174.95
	最小値 ～ 最大値	162.6 ～ 187.6	162.3 ～ 185.1	160.9 ～ 179.9	161.0 ～ 183.7

（ ）内は割合（%）を示す.

A・C群：第1期に錠剤を，第2期にカプセル剤を投与

B・D群：第1期にカプセル剤を，第2期に錠剤を投与

ONO-2370 = オピカポン；BMI = 体格指数.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.2-1］

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量		25 mg		50 mg	
コホート		S1		S2	
投与群		A群	B群	C群	D群
対象者数		12	12	12	12
体重 (kg)	<50.0				
	50.0 - <60.0	4 (33.3)	3 (25.0)	5 (41.7)	5 (41.7)
	60.0 - <70.0	5 (41.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)
	>=70.0	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
	平均値 ± 標準偏差	63.23 ± 7.30	65.22 ± 5.78	62.42 ± 7.36	62.03 ± 6.80
	中央値	64.75	65.45	62.80	63.50
	最小値 ～ 最大値	52.1 ～ 74.0	56.8 ～ 74.2	51.0 ～ 76.4	53.2 ～ 72.9
BMI (kg/m^2)	<18.5				
	18.5 - <22.0	9 (75.0)	5 (41.7)	7 (58.3)	10 (83.3)
	22.0 - <25.0	2 (16.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	2 (16.7)
	25.0 - <30.0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	
	平均値 ± 標準偏差	20.96 ± 2.11	22.13 ± 2.00	21.78 ± 2.51	20.76 ± 1.96
	中央値	20.36	22.44	21.81	20.73
	最小値 ～ 最大値	18.5 ～ 25.8	18.7 ～ 25.1	18.6 ～ 26.3	18.5 ～ 24.8

（ ）内は割合（%）を示す.

A・C群：第1期に錠剤を，第2期にカプセル剤を投与

B・D群：第1期にカプセル剤を，第2期に錠剤を投与

ONO-2370＝ オピカポン；BMI＝ 体格指数.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.2-1］

表 2.7.4.1-14　人口統計学的特性（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
コホート		M3	M4	M1	M2
対象者数		20	20	20	20
性別	男性	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
年齢（歳）	20-24	2 (10.0)	6 (30.0)	11 (55.0)	9 (45.0)
	25-29	6 (30.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	7 (35.0)
	30-34	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
	35-39	2 (10.0)	3 (15.0)		
	40-45	7 (35.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
	平均値 ± 標準偏差	33.7 ± 7.4	31.5 ± 9.0	25.1 ± 5.5	26.0 ± 5.0
	中央値	32.5	29.5	23.5	25.0
	最小値 ～ 最大値	23 ～ 45	20 ～ 45	20 ～ 44	20 ～ 40
身長（cm）	<150.0				
	150.0 - <160.0		1 (5.0)	1 (5.0)	
	160.0 - <170.0	6 (30.0)	9 (45.0)	12 (60.0)	9 (45.0)
	170.0 - <180.0	11 (55.0)	10 (50.0)	5 (25.0)	10 (50.0)
	>=180.0	3 (15.0)		2 (10.0)	1 (5.0)
	平均値 ± 標準偏差	173.35 ± 5.71	168.95 ± 5.00	169.54 ± 6.17	170.59 ± 4.86
	中央値	174.20	170.00	168.75	170.55
	最小値 ～ 最大値	163.5 ～ 182.2	155.7 ～ 177.9	159.0 ～ 182.6	164.5 ～ 182.1
体重（kg）	<50.0				
	50.0 - <60.0	3 (15.0)	6 (30.0)	10 (50.0)	10 (50.0)
	60.0 - <70.0	9 (45.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	6 (30.0)
	>=70.0	8 (40.0)	9 (45.0)	4 (20.0)	4 (20.0)
	平均値 ± 標準偏差	68.73 ± 9.28	66.44 ± 8.71	60.78 ± 7.97	62.99 ± 8.19
	中央値	66.65	65.20	58.90	59.70
	最小値 ～ 最大値	55.2 ～ 89.4	51.4 ～ 81.3	52.1 ～ 75.4	50.4 ～ 81.8

（ ）内は割合（%）を示す.
ONO-2370 = オピカポン；BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.2-2］

表 2.7.4.1-14　人口統計学的特性（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
コホート		M3	M4	M1	M2
対象者数		20	20	20	20
BMI (kg/m^2)	<18.5				
	18.5 - <22.0	9 (45.0)	8 (40.0)	15 (75.0)	12 (60.0)
	22.0 - <25.0	7 (35.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	7 (35.0)
	25.0 - <30.0	4 (20.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
	平均値 ± 標準偏差	22.88 ± 3.00	23.29 ± 2.96	21.09 ± 1.99	21.60 ± 2.15
	中央値	22.48	23.27	20.85	20.90
	最小値 ～ 最大値	18.8 ～ 29.3	18.5 ～ 28.4	18.5 ～ 25.2	18.5 ～ 25.1

（ ）内は割合（%）を示す.
ONO-2370 = オピカポン；BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.2-2］

2） ONO-2370-03 試験

国内 03 試験における SAF の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-15 に示した.

人口統計学的特性には，投与群間で結果の解釈に影響するような違いはなかった.

表 2.7.4.1-15 人口統計学的特性（ONO-2370-03 試験）
解析対象集団：SAF

	A群 N = 6 n （%）	B群 N = 6 n （%）
性別		
男性	6 (100.0)	6 (100.0)
年齢（歳）		
20-24	2 (33.3)	1 (16.7)
25-29	1 (16.7)	
30-34		4 (66.7)
40-45	3 (50.0)	1 (16.7)
Mean (SD)	33.8 (11.2)	31.5 (5.3)
Median	34.0	30.5
Min - Max	22 - 45	24 - 40
身長（cm）		
160 - <170	1 (16.7)	3 (50.0)
170 - <180	5 (83.3)	2 (33.3)
>=180		1 (16.7)
Mean (SD)	170.70 (1.40)	169.80 (6.57)
Median	170.75	169.95
Min - Max	168.3 - 172.3	163.0 - 180.3
体重（kg）		
50 - <60	1 (16.7)	1 (16.7)
60 - <70	3 (50.0)	2 (33.3)
>=70	2 (33.3)	3 (50.0)
Mean (SD)	70.07 (10.28)	67.52 (8.77)
Median	69.20	69.85
Min - Max	59.7 - 88.1	51.4 - 74.9
BMI（kg/m^2）		
18.5 - <22.0	2 (33.3)	2 (33.3)
22.0 - <25.0	2 (33.3)	1 (16.7)
25.0 - <30.0	2 (33.3)	3 (50.0)
Mean (SD)	24.05 (3.40)	23.42 (2.90)
Median	23.60	25.00
Min - Max	20.6 - 29.7	19.3 - 25.7

A 群：第 1 期（空腹時），第 2 期（食後）
B 群：第 1 期（食後），第 2 期（空腹時）
SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）表 11.2-1］

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

1） 人口統計学的特性

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における SAF の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-16 に示した.

海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）の SAF の被験者の人口統計学的特性は，投与群間で大きな違いはなかった．被験者の大半が白人（海外 301 試験 100%，海外 302 試験約 70%），約 60%が男性であり，平均年齢は 61.5～65.3 歳，平均 BMI は 25.9～27.1 kg/m^2 であった.

表 2.7.4.1-16　人口統計学的特性（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：SAF

Characteristic	Study 301					Study 302		
	Placebo	Entacapone	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
Age (years)								
n	121	122	122	119	115	136	125	150
Mean	64.3	63.7	63.6	64.4	63.5	61.5	62.5	65.3
SD	9.25	8.78	9.30	8.98	9.22	8.84	8.50	8.45
n (%) <70 years	80 (66.1%)	84 (68.9%)	87 (71.3%)	81 (68.1%)	80 (69.6%)	108 (79.4%)	96 (76.8%)	99 (66.0%)
n (%) ≥70 years	41 (33.9%)	38 (31.1%)	35 (28.7%)	38 (31.9%)	35 (30.4%)	28 (20.6%)	29 (23.2%)	51 (34.0%)
Gender (n [%])								
Male	71 (58.7%)	76 (62.3%)	71 (58.2%)	67 (56.3%)	69 (60.0%)	71 (52.2%)	82 (65.6%)	91 (60.7%)
Female	50 (41.3%)	46 (37.7%)	51 (41.8%)	52 (43.7%)	46 (40.0%)	65 (47.8%)	43 (34.4%)	59 (39.3%)
Ethnic group (n [%])								
Caucasian	121 (100%)	122 (100%)	122 (100%)	119 (100%)	115 (100%)	90 (66.2%)	90 (72.0%)	116 (77.3%)
Asian	-	-	-	-	-	42 (30.9%)	29 (23.2%)	33 (22.0%)
Other	-	-	-	-	-	3 (2.2%)	6 (4.8%)	1 (0.7%)
Body mass index (kg/m^2)								
n	121	122	122	119	115	135	125	150
Mean	27.1	27.1	26.4	26.8	27.1	26.4	26.8	25.9
SD	4.25	4.64	4.45	4.29	4.61	5.17	4.90	4.37

Source data: Table 2.7.3.B.1.1

n = number of subjects with available data; OPC = opicapone; SD = standard deviation

出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.B.1.1］

海外第Ⅲ相試験併合成績における SAF の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-17 に示した．

海外第Ⅲ相試験併合成績でも，SAF の被験者の人口統計学的特性は，投与群間で大きな違いはなかった．被験者の大半が白人［プラセボ群 82.1%，全オピカポン群（25 及び 50 mg 群の合計，以下同様）86.4%］，男性（プラセボ群 55.3%，全オピカポン群 60.7%）であり，平均年齢は約 63 歳，平均 BMI は 26.4～26.8 kg/m^2 であった．

表 2.7.4.1-17　人口統計学的特性（海外第Ⅲ相試験併合成績）
解析対象集団：SAF

Characteristic	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Total OPC
Age (years)				
n	257	244	265	509
Mean	62.8	63.4	64.5	64.0
SD	9.13	8.77	8.82	8.81
n (%) <70 years	188 (73.2%)	177 (72.5%)	179 (67.5%)	356 (69.9%)
n (%) ≥70 years	69 (26.8%)	67 (27.5%)	86 (32.5%)	153 (30.1%)
Gender (n [%])				
Male	142 (55.3%)	149 (61.1%)	160 (60.4%)	309 (60.7%)
Female	115 (44.7%)	95 (38.9%)	105 (39.6%)	200 (39.3%)
Ethnic group (n [%])				
Caucasian	211 (82.1%)	209 (85.7%)	231 (87.2)	440 (86.4%)
Asian	42 (16.3%)	29 (11.9%)	33 (12.5%)	62 (12.2%)
Other	3 (1.2%)	6 (2.5%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)
Body mass index (kg/m^2)				
n	256	244	265	509
Mean	26.8	26.8	26.4	26.6
SD	4.76	4.60	4.51	4.56

Source data: Table 2.7.3.B.1.4
n = number of subjects with available data; OPC = opicapone; SD = standard deviation

出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.B.1.4］

2）　ベースライン時のパーキンソン病の特性

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における SAF のベースライン時のパーキンソン病の特性を表 2.7.4.1-18 に示した．

ベースライン時のパーキンソン病の特性は，両試験ともに，大部分の項目について投与群間で大きな違いはなかった．各投与群で，パーキンソン病の平均罹病期間は海外 301 試験で 6.99～7.70 年，海外 302 試験で 7.71～8.54 年であり，運動症状日内変動の発現からの平均期間は海外 301 試験で 2.14～2.31 年，海外 302 試験で 3.02～3.22 年であった．

各投与群で，ベースライン時の OFF 時間の平均値は海外 301 試験で 6.15～6.91 時間，海外 302 試験で 6.13～6.27 時間であった．ベースライン時にジスキネジアが認められた被験者の割合は海外 301 試験で 41.3～46.7%，海外 302 試験で 52.0～54.7%で，いずれの試験でも，その大部分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 時間の平均値は海外 301 試験で 0.90～1.11 時間，海外 302 試験で 1.71～2.36 時間であった．

ベースライン時の UPDRS スコアの平均値については，UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアが海外 301 試験で 26.0～29.3，海外 302 試験で 21.5～22.6，UPDRS 合計スコアが海外 301 試験で 35.7～40.5，海外 302 試験で 30.8～31.8 であり，UPDRS Ⅲ（ON 時）スコア及び UPDRS 合計スコアともに海外 302 試験よりも海外 301 試験でやや高かった．また，Schwab and England ADL Scale（ON 時）の平均値は海外 301 試験で 81.8～82.9%，海外 302 試験で 82.4～84.7%，改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類の平均値は両試験の各投与群で 2.3～2.5 であり，Schwab and England ADL Scale（ON 時）及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類ともに両試験のすべての投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.1-18　ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：SAF

Characteristic	Study 301					Study 302		
	Placebo N=121	Entacapone 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
	Number (%) of subjects							
Incidence of dyskinesia[a]	50 (41.3)	51 (41.8)	57 (46.7)	50 (42.0)	51 (44.3)	72 (52.9)	65 (52.0)	82 (54.7)
	Mean (SD)							
Time since diagnosis of Parkinson's disease (years)	7.70 (4.175)	7.03 (4.113)	7.50 (3.587)	7.18 (4.109)	6.99 (3.844)	7.71 (3.688)	8.54 (4.417)	8.14 (4.520)
Time since start of motor fluctuations (years)	2.18 (1.869)	2.14 (2.120)	2.31 (2.312)	2.28 (2.490)	2.20 (2.293)	3.02 (2.328)	3.22 (2.752)	3.19 (3.245)
OFF-time								
Absolute time (hours)	6.15 (1.784)	6.43 (2.181)	6.68 (2.148)	6.91 (2.279)	6.20 (1.783)	6.13 (2.319)	6.21 (2.241)	6.27 (2.228)
% of total awake time	38.05 (10.865)	40.08 (12.905)	40.70 (12.353)	42.46 (13.104)	38.67 (10.447)	37.55 (13.796)	38.76 (13.243)	38.63 (12.849)
Total ON-time								
Absolute time (hours)	10.04 (2.007)	9.58 (2.133)	9.74 (2.289)	9.35 (2.256)	9.86 (2.055)	10.17 (2.359)	9.78 (2.254)	9.94 (2.255)
% of total awake time	61.95 (10.865)	59.92 (12.905)	59.30 (12.353)	57.54 (13.104)	61.33 (10.447)	62.45 (13.796)	61.24 (13.243)	61.37 (12.849)
ON-time with non-troublesome dyskinesia								
Absolute time (hours)	1.08 (1.751)	1.07 (1.649)	1.11 (1.938)	0.90 (1.819)	0.99 (1.913)	2.36 (3.282)	1.71 (2.507)	2.08 (2.747)
% of total awake time	6.74 (11.047)	6.68 (10.440)	6.59 (11.077)	5.42 (10.802)	6.17 (11.935)	14.37 (19.683)	10.84 (15.870)	12.72 (16.891)
ON-time with troublesome dyskinesia								
Absolute time (hours)	0.41 (1.099)	0.28 (0.912)	0.41 (1.166)	0.26 (0.783)	0.32 (0.978)	0.57 (1.395)	0.58 (1.250)	0.54 (1.219)
% of total awake time	2.52 (6.691)	1.87 (6.470)	2.46 (6.912)	1.59 (4.805)	1.90 (5.914)	3.49 (8.662)	3.84 (8.535)	3.24 (7.223)
Total UPDRS (Part I, II [ON], III [ON])	37.5 (16.51)	35.7 (20.02)	38.5 (16.77)	40.5 (18.64)	38.8 (18.99)	31.4 (17.03)	30.8 (16.88)	31.8 (17.62)
UPDRS Part II (OFF)	18.6 (7.00)	18.1 (7.91)	18.0 (6.33)	18.6 (7.35)	18.9 (6.61)	17.4 (7.06)	17.1 (6.75)	17.3 (7.44)
UPDRS Part III (ON)	27.5 (11.64)	26.0 (13.83)	28.7 (12.30)	29.3 (13.04)	28.4 (13.74)	22.4 (11.97)	21.5 (11.95)	22.6 (12.31)
Modified H&Y (ON)	2.4 (0.51)	2.3 (0.55)	2.5 (0.42)	2.4 (0.51)	2.4 (0.52)	2.4 (0.61)	2.3 (0.67)	2.4 (0.54)
Schwab and England (ON)	82.6 (11.26)	82.5 (12.03)	82.9 (10.48)	81.8 (11.98)	82.9 (11.90)	83.2 (11.59)	84.7 (10.05)	82.4 (12.02)

Source data: Table 2.7.3.B.2.1, Table 2.7.3.B.3.1, Table 2.7.3.B.4.1
H&Y = Hoehn & Yahr; N = number of subjects treated; OPC = opicapone; SD = standard deviation; UPDRS = Unified Parkinson's disease Rating Scale
[a] Derived from the response taken from UPDRS IV – Item 32.
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.B.2.1, Table 2.7.3.B.3.1, Table 2.7.3.B.4.1］

海外第Ⅲ相試験併合成績における SAF のベースライン時のパーキンソン病の特性を表 2.7.4.1-19 に示した．

海外第Ⅲ相試験併合成績でも，ベースライン時のパーキンソン病の特性は，大部分の項目について投与群間で大きな違いはなかった．各投与群で，パーキンソン病の平均罹病期間は 7.64～7.87 年であり，運動症状日内変動の発現からの平均期間は 2.60～2.73 年であった．

各投与群で，ベースライン時の OFF 時間の平均値は 6.14～6.55 時間であった．ベースライン時にジスキネジアが認められた被験者の割合は 47.1～50.2%で，その大部分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 1.32～1.76 時間であった．

ベースライン時の UPDRS スコア，Schwab and England ADL Scale（ON 時）及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類の平均値は，すべての投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.1-19　ベースライン時のパーキンソン病の特性（海外第Ⅲ相試験併合成績）
解析対象集団：SAF

Characteristic	Placebo N=257	OPC 25 mg N=244	OPC 50 mg N=265	Total OPC N=509
	Number (%) of subjects			
Incidence of dyskinesia[a]	122 (47.5)	115 (47.1)	133 (50.2)	248 (48.7)
	Mean (SD)			
Time since diagnosis of Parkinson's disease (years)	7.70 (3.917)	7.87 (4.315)	7.64 (4.271)	7.75 (4.289)
Time since start of motor fluctuations (years)	2.60 (2.151)	2.73 (2.655)	2.73 (2.879)	2.73 (2.771)
OFF-time				
Absolute time (hours)	6.14 (2.080)	6.55 (2.282)	6.24 (2.043)	6.39 (2.165)
% of total awake time	37.78 (12.481)	40.56 (13.279)	38.65 (11.845)	39.56 (12.577)
Total ON-time				
Absolute time (hours)	10.11 (2.197)	9.57 (2.260)	9.91 (2.167)	9.74 (2.216)
% of total awake time	62.22 (12.481)	59.44 (13.279)	61.35 (11.845)	60.44 (12.577)
ON-time with non-troublesome dyskinesia				
Absolute time (hours)	1.76 (2.743)	1.32 (2.232)	1.61 (2.476)	1.47 (2.364)
% of total awake time	10.78 (16.615)	8.20 (13.876)	9.88 (15.268)	9.07 (14.627)
ON-time with troublesome dyskinesia				
Absolute time (hours)	0.49 (1.264)	0.42 (1.059)	0.44 (1.124)	0.43 (1.092)
% of total awake time	3.03 (7.797)	2.74 (7.046)	2.66 (6.707)	2.70 (6.865)
Total UPDRS (Part I, II [ON], III [ON])	34.3 (17.04)	35.5 (18.38)	34.8 (18.52)	35.1 (18.44)
UPDRS Part II (OFF)	18.0 (7.04)	17.9 (7.08)	18.0 (7.12)	17.9 (7.09)
UPDRS Part III (ON)	24.8 (12.07)	25.3 (13.05)	25.1 (13.24)	25.2 (13.14)
Modified H&Y (ON)	2.4 (0.56)	2.4 (0.60)	2.4 (0.53)	2.4 (0.57)
Schwab and England (ON)	82.9 (11.42)	83.3 (11.11)	82.6 (11.95)	82.9 (11.55)

Source data: Table 2.7.3.B.2.4, Table 2.7.3.B.3.4, Table 2.7.3.B.4.4
H&Y = Hoehn & Yahr; N = number of subjects treated; OPC = opicapone; SD = standard deviation; UPDRS = Unified Parkinson's disease Rating Scale

[a] Derived from the response taken from UPDRS IV – Item 32.

出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.B.2.4, Table 2.7.3.B.3.4, Table 2.7.3.B.4.4］

3)　ベースライン時の併用薬の使用状況

(1)　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における SAF のベースライン時のレボドパ/DCI 配合剤の使用状況を表 2.7.4.1-20 に示した.

両試験ともに，1 年以上レボドパ/DCI 配合剤を服用しており，レボドパ/DCI 配合剤により明らかな臨床効果が認められると治験担当医師が判断した患者を組み入れることとした．レボドパ/DCI 配合剤治療開始からの平均期間は，各投与群で，海外 301 試験で 5.3～5.9 年，海外 302 試験で 6.7～7.2 年であり，両試験のすべての投与群間で大きな違いはなかった．両試験ともに，約半数がレボドパ／カルビドパを服用しており，残りの半数がレボドパ／ベンセラジドを服用していた.

ベースライン時に抗パーキンソン病薬（レボドパ/DCI 配合剤以外）を併用していた被験者の割合は，海外 301 試験のオピカポン 5 mg 群で 69.7%とやや低かったものの，その他の投与群では海外 301 試験で 79.5～82.6%，海外 302 試験で 82.7～84.8%と大きな違いはなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.M.2.1］．海外 301 試験では，ドパミンアゴニストを併用していた被験者の割合はオピカポン 5 mg 群で 58.2%，その他の投与群で 66.4～73.6%，アマンタジンを併用していた被験者の割合はオピカポン 5 mg 群で 18.0%，その他の投与群で 22.6～24.4%，モノアミンオキシダーゼ（MAO）-B 阻害剤を併用していた被験者の割合はオピカポン 5 mg 群で 16.4%，その他の投与群で 19.0～23.0%，及び抗コリン薬を併用していた被験者の割合はオピカポン 5 mg 群で 2.5%，その他の投与群で 4.9～7.0%であった．海外 302 試験では，ドパミンアゴニストを併用していた被験者の割合は，プラセボ群の 72.8%に比べてオピカポン群で 66.4～69.3%とやや低かった．アマンタジンを併用していた被験者の割合はすべての投与群で 19.3～23.2%，MAO-B 阻害剤を併用していた被験者の割合はすべての投与群で 18.4～23.0%であった．抗コリン薬を併用していた被験者の割合はオピカポン 25 mg 群の 16.0%に対してプラセボ群で 9.6%，オピカポン 50 mg 群で 9.3%であった.

表 2.7.4.1-20　ベースライン時のレボドパ/DCI 配合剤の使用状況（BIA-91067-301 試験，BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：SAF

Characteristic	Study 301					Study 302		
	Placebo N=121	Entacapone 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
	Mean (SD)							
Time since start of L-DOPA (years)	5.8 (3.67)	5.6 (4.07)	5.8 (3.48)	5.9 (3.87)	5.3 (3.81)	6.7 (3.61)	7.2 (4.30)	7.1 (4.63)
L-DOPA mean daily dose (mg/day)	675.4 (300.89)	642.0 (328.51)	645.9 (310.63)	654.6 (321.70)	695.2 (337.47)	711.4 (337.36)	805.6 (398.18)	700.8 (311.00)
	Number (%) of subjects							
Subjects taking carbidopa with L-DOPA	66 (54.5)	66 (54.1)	56 (45.9)	61 (51.3)	61 (53.0)	85 (62.5)	87 (69.6)	94 (62.7)
Subjects taking benserazide with L-DOPA	67 (55.4)	61 (50.0)	76 (62.3)	63 (52.9)	59 (51.3)	60 (44.1)	43 (34.4)	65 (43.3)
Subjects taking both carbidopa and entacapone with L-DOPA	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Subjects taking dopamine agonists	89 (73.6)	85 (69.7)	71 (58.2)	79 (66.4)	79 (68.7)	99 (72.8)	83 (66.4)	104 (69.3)
Subjects taking amantadine	29 (24.0)	29 (23.8)	22 (18.0)	29 (24.4)	26 (22.6)	29 (21.3)	29 (23.2)	29 (19.3)
Subjects taking MAO inhibitors	23 (19.0)	28 (23.0)	20 (16.4)	26 (21.8)	25 (21.7)	26 (19.1)	23 (18.4)	28 (23.0)
Subjects taking anticholinergics	7 (5.8)	6 (4.9)	3 (2.5)	8 (6.7)	8 (7.0)	13 (9.6)	20 (16.0)	14 (9.3)
Subjects taking COMT inhibitors	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0

Source data: Table 2.7.3.M.7.1
COMT = catechol-O-methyltransferase; DDCI = dopa decarboxylase inhibitor; L-DOPA = levodopa; MAO = monoamine oxidase; N = number of subjects treated; OPC = opicapone; SD = standard deviation

出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.M7.1］

海外第Ⅲ相試験併合成績における SAF のベースライン時のレボドパ/DCI 配合剤の使用状況を表 2.7.4.1-21 に示した.

海外第Ⅲ相試験併合成績でも，レボドパ/DCI配合剤治療開始からの平均期間は各投与群で6.3～6.6 年と，すべての投与群間で大きな違いはなかった．各投与群で約半数がレボドパ／カルビドパを服用しており，残りの半数がレボドパ／ベンセラジドを服用していた.

海外第Ⅲ相試験併合成績において，ベースライン時に抗パーキンソン病薬（レボドパ/DCI配合剤以外）を併用していた被験者の割合は，プラセボ群の 82.9%と全オピカポン群の82.7%で大きな違いはなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.M.2.3］．ドパミンアゴニストを併用していた被験者の割合はオピカポン群の 66.4～69.1%よりもプラセボ群の 73.2%でやや高く，抗コリン薬を併用していた被験者の割合はプラセボ群の 7.8%よりもオピカポン群の 8.3～11.5%でやや高かった．アマンタジン及び MAO-B 阻害剤を併用していた被験者の割合はプラセボ群とオピカポン群で大きな違いはなかった.

表 2.7.4.1-21　ベースライン時のレボドパ/DCI 配合剤の使用状況（海外第Ⅲ相試験併合成績）
解析対象集団：SAF

Characteristic	Placebo N=257	OPC 25 mg N=244	OPC 50 mg N=265	Total OPC N=509
	Mean (SD)			
Time since start of L-DOPA (years)	6.3 (3.66)	6.6 (4.15)	6.3 (4.38)	6.4 (4.26)
L-DOPA mean daily dose (mg/day)	694.5 (320.59)	732.0 (369.98)	698.4 (322.14)	714.5 (345.96)
	Number (%) of subjects			
Subjects taking carbidopa with L-DOPA	151 (58.8)	148 (60.7)	155 (58.5)	303 (59.5)
Subjects taking benserazide with L-DOPA	127 (49.4)	106 (43.4)	124 (46.8)	230 (45.2)
Subjects taking both carbidopa and entacapone with L-DOPA	1 (0.4)	0	0	0
Subjects taking dopamine agonists	188 (73.2)	162 (66.4)	183 (69.1)	345 (67.8)
Subjects amantadine	58 (22.6)	58 (23.8)	55 (20.8)	113 (22.2)
Subjects taking MAO inhibitors	49 (19.1)	49 (20.1)	57 (21.5)	106 (20.8)
Subjects taking anticholinergics	20 (7.8)	28 (11.5)	22 (8.3)	50 (9.8)
Subjects taking COMT inhibitors	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Source data: Table 2.7.3.M.7.4
COMT = catechol-O-methyltransferase; DDCI = dopa decarboxylase inhibitor; L-DOPA = levodopa; MAO = monoamine oxidase; N = number of subjects treated; OPC = opicapone; SD = standard deviation
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.M7.4］

（2）　ベースライン時のその他の併用薬の使用状況

ベースライン時にその他の併用薬（レボドパ/DCI配合剤及び抗パーキンソン病薬以外の薬剤）を併用していた被験者の割合は，海外 301 試験でプラセボ群 75.2%，エンタカポン群 70.5%，オピカポン群 65.2～70.6%，海外 302 試験でプラセボ群 75.0%，オピカポン群 77.3

～79.2％であり，両試験ともに，被験者の約 70％を占めていた［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.M.1.1］．海外第Ⅲ相試験併合成績でも各試験の結果と同様に，ベースライン時にその他の併用薬（レボドパ/DCI配合剤及び抗パーキンソン病薬以外の薬剤）を併用していた被験者の割合は，プラセボ群で 75.1%，オピカポン 25 mg 群で 75.0%，50 mg 群で 72.1%と，被験者の約 70%を占めていた［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.M.1.3］．

2.7.4.1.3.4 海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-124 試験，BIA-91067-126 試験，BIA-91067-128 試験）

1） BIA-91067-124 試験

海外 124 試験における SAF の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-22 に示した．

表 2.7.4.1-22 人口統計学的特性（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：SAF

			200 mg ENT	25 mg OPC	50 mg OPC	75 mg OPC	Placebo	Total
Gender	Male	N	8	8	8	8	8	40
		%	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
	Female	N	8	8	8	8	8	40
		%	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Race	Caucasian/ White	N	9	7	11	7	8	42
		%	56.3	43.8	68.8	43.8	50.0	52.5
	Black	N	7	9	5	9	8	38
		%	43.8	56.3	31.3	56.3	50.0	47.5
Age (Years)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	29.8	30.6	28.2	28.3	32.1	29.8
		SD	6.1	5.9	5.6	4.7	6.9	5.9
		Min	20	21	20	22	22	20
		Median	30.0	31.5	28.0	27.5	31.5	29.5
		Max	41	45	37	38	43	45
Height (cm)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	168.6	171.3	172.6	171.8	170.5	171.0
		SD	9.0	12.1	8.9	10.9	6.8	9.6
		Min	156	154	156	154	162	154
		Median	167.0	174.5	175.0	173.0	168.0	170.0
		Max	186	190	186	197	183	197
Weight (kg)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	68.09	72.38	72.84	65.32	67.34	69.19
		SD	11.31	15.89	13.87	12.94	9.57	12.91
		Min	52.7	47.8	53.1	46.2	52.8	46.2
		Median	66.40	70.30	74.30	63.55	64.80	65.60
		Max	92.4	107.5	101.0	93.7	83.0	107.5
Body Mass Index (Kg/m2)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	23.88	24.48	24.26	21.95	23.12	23.54
		SD	2.91	3.46	2.94	2.47	2.65	2.98
		Min	18.6	18.7	19.3	18.7	18.7	18.6
		Median	23.95	24.80	23.75	21.40	22.70	23.40
		Max	29.8	29.8	29.2	27.8	29.4	29.8

ENT＝ エンタカポン；OPC＝ オピカポン；SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.2.1-1］

2） BIA-91067-126 試験

海外 126 試験における SAF の白人被験者及び日本人被験者の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.4.1-23 及び表 2.7.4.1-24 に示した.

白人被験者は，男性が 23 名，女性が 28 名であり，平均年齢は 44 歳であった．日本人被験者は，男性が 23 名，女性が 31 名であり，平均年齢は 44 歳であった.

海外 126 試験では，日本人被験者に，白人被験者の年齢（±5 歳），性別及び BMI（±4 kg/m^2）をマッチングさせた．性別比及び平均年齢は，日本人及び白人の被験者間で大きな違いはなかった．平均体重及びBMIは白人被験者に比べて日本人被験者で低かったが，BMI は治験実施計画書で規定したとおり±4 kg/m^2 の範囲内であった.

表 2.7.4.1-23 白人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）
解析対象集団：SAF

Demographic Variable	
Mean age in years	44 (range 22 to 65 years)
Mean weight in kg	70.8 (range 50.6 to 93.8 kg)
Mean height in cm	170.9 (range 150.1 to 192.7 cm)
BMI in kg/m^2	24.1 (range 18.7 to 28.7 kg/m^2)
Gender (n[%])	
Male	23 (45%)
Female	28 (55%)
Race (n[%])	
White	51 (100%)
Ethnicity (n[%])	
Hispanic or Latino	1 (2%)
Not Hispanic or Latino	50 (98%)

BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 11-1］

表 2.7.4.1-24　日本人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）
解析対象集団：SAF

Demographic Variable	
Mean age in years	44 (range 20 to 65 years)
Mean weight in kg	60.8 (range 45.9 to 78.3 kg)
Mean height in cm	163.5 (range 150.4 to 194.6 cm)
BMI in kg/m^2	22.7 (range 19.2 to 28.9 kg/m^2)
Gender (n[%])	
Male	23 (43%)
Female	31 (57%)
Race (n[%])	
Asian	54 (100%)
Ethnicity (n[%])	
Not Hispanic or Latino	54 (100%)

BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 11-1］

3）　BIA-91067-128 試験

海外 128 試験における SAF の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-25 に示した.