表 2.7.4.1-25　人口統計学的特性（BIA-91067-128 試験）
解析対象集団：SAF

Subjects	N	28
Age (Years)	Mean	30.9
	SD	8.56
	Median	31.5
	Minimum	18
	Maximum	44
Gender	Male	14 (50.0%)
	Female	14 (50.0%)
Race	White	26 (93.0%)
	Black	2 (7.0%)
	Asian	0 (0.0%)
	American indian or Alaska native	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0%)
	Other	0 (0.0%)
Body Weight (Kg)	Mean	69.4
	SD	10.23
	Median	68.5
	Minimum	54
	Maximum	90
Height (m)	Mean	170.8
	SD	9.47
	Median	172.0
	Minimum	153
	Maximum	186
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	23.7
	SD	2.47
	Median	23.0
	Minimum	20
	Maximum	29

N = No. of Subjects
SD = Standard Deviation

出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table B］

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

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

（1）　有害事象の要約

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-1 に示した．

有害事象は，プラセボ群で 48.3%（71/147 名），オピカポン 25 mg 群で 60.0%（87/145 名），50 mg 群で 54.5%（79/145 名）に認められ，発現頻度がプラセボ群に比べてオピカポンのいずれの用量群でも高かったが，用量依存的な発現頻度の上昇は認められなかった．副作用は，プラセボ群で 19.7%（29/147 名），オピカポン 25 mg 群で 33.8%（49/145 名），50 mg 群で 35.2%（51/145 名）に認められ，発現頻度がプラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高かったが，オピカポンの用量群間では大きな違いはなかった．

死亡は認められなかった．

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

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

休薬に至った有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名）のみに認められ，この 1 名は副作用と判断された．

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）］

解析対象集団：SAF

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

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

（2）　比較的よく見られる有害事象及び副作用

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）において，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した.

SOC 別で，いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上の有害事象は，「神経系障害」［プラセボ群 6.1%（9/147 名），オピカポン 25 mg 群 15.9%（23/145 名），50 mg 群 19.3%（28/145 名），以下同順］，「感染症および寄生虫症」［13.6%（20/147 名），15.9%（23/145 名），10.3%（15/145 名）］及び「胃腸障害」［7.5%（11/147 名），13.8%（20/145 名），11.7%（17/145 名）］であった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.1-2］.

SOC 別で，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の副作用は，「神経系障害」［プラセボ群 4.1%（6/147 名），オピカポン 25 mg 群 11.0%（16/145 名），50 mg 群 18.6%（27/145 名），以下同順］，「胃腸障害」［3.4%（5/147 名），9.7%（14/145 名），7.6%（11/145 名）］及び「臨床検査」［5.4%（8/147 名），3.4%（5/145 名），4.8%（7/145 名）］であっ

た［5.3.5.1-1，表 14.1.3.1-2］.

PT 別で，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象は，ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷であった．ジスキネジアの発現頻度は，プラセボ群の 2.7%（4/147 名）に比べて，オピカポン 25 mg 群で 9.0%（13/145 名）及び 50 mg 群で 12.4%（18/145 名）と高い傾向にあった．上咽頭炎の発現頻度は，プラセボ群で 8.2%（12/147 名），オピカポン 25 mg 群で 7.6%（11/145 名），50 mg 群で 3.4%（5/145 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．挫傷の発現頻度は，プラセボ群で 6.8%（10/147 名），オピカポン 25 mg 群で 3.4%（5/145 名），50 mg 群で 4.1%（6/145 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．これら PT 別で発現頻度の高かった有害事象のうち，ジスキネジアはすべてが副作用と判断され，上咽頭炎はすべてが治験薬との因果関係を否定され，挫傷はプラセボ群の 0.7%（1/147 名）のみが副作用と判断された．したがって，PT 別で，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の副作用はジスキネジアのみであった.

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）］
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
	N = 147	N = 145	N = 145	N = 147	N = 145	N = 145
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
ジスキネジア	4 (2.7)	13 (9.0)	18 (12.4)	4 (2.7)	13 (9.0)	18 (12.4)
上咽頭炎	12 (8.2)	11 (7.6)	5 (3.4)			
挫傷	10 (6.8)	5 (3.4)	6 (4.1)	1 (0.7)		

MedDRA ver 20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.1.2.3-1］

（3） 有害事象及び副作用の程度別発現頻度

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における有害事象及び副作用の程度別発現頻度を表 2.7.4.7-1 に示した.

有害事象及び副作用の程度は，多くの被験者で軽度であった.

中等度の有害事象は，プラセボ群で 8.8%（13/147 名），オピカポン 25 mg 群で 10.3%（15/145 名），50 mg 群で 12.4%（18/145 名）に認められ，このうち中等度の副作用はプラセボ群の 4.1%（6/147 名），オピカポン 25 mg 群の 6.9%（10/145 名）及び 50 mg 群の 8.3%（12/145 名）であった.

高度の有害事象は，プラセボ群で 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で 4.1%（6/145 名），50 mg 群で 1.4%（2/145 名）に認められ，このうち高度の副作用はオピカポン 25 mg 群の 1.4%（2/145 名）及び 50 mg 群の 0.7%（1/145 名）であった．高度の有害事象の内訳は，プラセボ群では橈骨骨折が 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群では便秘，胆管結石，大腿骨骨折，硬膜下血腫，骨壊死及びジスキネジアが各 0.7%（1/145 名），50 mg 群ではジスキネジア及び血腫が各 0.7%（1/145 名）であった．これらのうち，高度の副作用は，オピカポン 25 mg 群の便秘及びジスキネジアが各 0.7%（1/145 名），並びに 50 mg 群のジスキネジアが 0.7%（1/145 名）であった.

（4） 有害事象及び副作用の時期別発現頻度

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における有害事象及び副作用の時期別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4.7-3 に示した.

PT 別で，レボドパ用量調整期にいずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の有害事象は，ジスキネジア及び悪心であった．これらの有害事象の時期別発現頻度は，レボドパ用量調整期及びレボドパ用量維持期の順に，ジスキネジアがプラセボ群で 0.7%（1/147 名）及び 2.1%（3/146 名），オピカポン 25 mg 群で 4.8%（7/145 名）及び 4.2%（6/143 名），50 mg 群で 6.9%（10/145 名）及び 5.6%（8/143 名），悪心がプラセボ群で 1.4%（2/147 名）及び 0.0%（0/146 名），オピカポン 25 mg 群で 3.4%（5/145 名）及び 0.7%（1/143 名），50 mg 群で 2.8%（4/145 名）及び 2.1%（3/143 名）であり，いずれも時期間で大きな違いはなかった.

PT 別で，レボドパ用量調整期にいずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の副作用は，ジスキネジア及び悪心であった．これらの副作用の時期別発現頻度は，レボドパ用量調整期及びレボドパ用量維持期の順に，ジスキネジアがプラセボ群で 0.7%（1/147 名）及び 2.1%（3/146 名），オピカポン 25 mg 群で 4.8%（7/145 名）及び 4.2%（6/143 名），50 mg 群で 6.9%（10/145 名）及び 5.6%（8/143 名），悪心がプラセボ群で 0.7%（1/147 名）及び 0.0%（0/146 名），オピカポン 25 mg 群で 3.4%（5/145 名）及び 0.7%（1/143 名），50 mg 群で

2.8%（4/145 名）及び 2.1%（3/143 名）であり，いずれも時期間で大きな違いはなかった．

レボドパ用量調整期とレボドパ用量維持期の間で，いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上変化した有害事象は，上咽頭炎のみであった．上咽頭炎の時期別発現頻度は，レボドパ用量調整期及びレボドパ用量維持期の順に，プラセボ群で 2.0%（3/147 名）及び 6.2%（9/146 名），オピカポン 25 mg 群で 0.7%（1/145 名）及び 7.0%（10/143 名），50 mg 群で 1.4%（2/145 名）及び 2.1%（3/143 名）であり，いずれの投与群でもレボドパ用量調整期に比べてレボドパ用量維持期で数値上高かった．

レボドパ用量調整期とレボドパ用量維持期の間で，いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上変化した副作用はなかった．

2） 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

（1） 有害事象の要約

国内 02 試験の非盲検期における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示した．

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

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

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

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

休薬に至った有害事象は 2.0%（8/391 名）に認められ，このうち休薬に至った副作用は 1.3%（5/391 名）であった．

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）
解析対象集団：SAF

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

非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

ONO-2370 = オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.2.1-1］

非盲検期での，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を表 2.7.4.2-4 に示した．

非盲検期での有害事象は，二重盲検期にプラセボ群であった被験者（以下，DB プラセボ群）で 89.1%（123/138 名），二重盲検期に ONO-2370 25 mg 群であった被験者（以下，DB 25 mg 群）で 85.4%（111/130 名），二重盲検期に 50 mg 群であった被験者（以下，DB 50 mg 群）で 84.6%（104/123 名）に認められ，投与群間で大きな違いはなかった．

非盲検期での副作用は，DB プラセボ群で 40.6%（56/138 名），DB 25 mg 群で 40.0%（52/130 名），DB 50 mg 群で 39.0%（48/123 名）に認められ，投与群間で大きな違いはなかった．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬に至った有害事象及び死亡に至った有害事象についても，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群のいずれの投与群においても，有害事象及び副作用の発現頻度に大きな違いはなかった．

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）

解析対象集団：SAF

	プラセボ N = 138 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 130 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 123 n （%）
有害事象発現者数	123 (89.1)	111 (85.4)	104 (84.6)
重篤な有害事象発現者数	22 (15.9)	20 (15.4)	15 (12.2)
投与中止に至った有害事象発現者数	8 (5.8)	9 (6.9)	6 (4.9)
休薬の原因となった有害事象発現者数	4 (2.9)	2 (1.5)	2 (1.6)
死亡に至った有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
副作用発現者数	56 (40.6)	52 (40.0)	48 (39.0)
重篤な副作用発現者数	4 (2.9)	4 (3.1)	2 (1.6)
投与中止に至った副作用発現者数	4 (2.9)	6 (4.6)	1 (0.8)
休薬の原因となった副作用発現者数	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.8)
死亡に至った副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.2.1-2］

（2）　比較的よく見られる有害事象及び副作用

国内 02 試験の非盲検期における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［5.3.5.1-1, 表 14.2.3.1-3］に，発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示した.

SOC 別で，発現頻度が 10%以上の有害事象は，「感染症および寄生虫症」37.1%（145/391 名），「神経系障害」26.3%（103/391 名），「胃腸障害」26.3%（103/391 名），「傷害、中毒および処置合併症」24.0%（94/391 名），「筋骨格系および結合組織障害」21.5%（84/391 名），「精神障害」12.5%（49/391 名），「臨床検査」11.8%（46/391 名）及び「皮膚および皮下組織障害」11.5%（45/391 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.1-3］.

SOC 別で，発現頻度が 5%以上の副作用は，「神経系障害」17.6%（69/391 名），「精神障害」8.7%（34/391 名），「胃腸障害」7.2%（28/391 名）及び「臨床検査」6.6%（26/391 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.1-3］.

PT 別で，発現頻度が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎 16.9%（66/391 名），ジスキネジア 12.0%（47/391 名），挫傷 9.0%（35/391 名），便秘 7.2%（28/391 名），転倒 6.4%（25/391

名），背部痛 5.9%（23/391 名）及び体重減少 5.4%（21/391 名）であった．PT 別で，発現頻度が 5%以上の副作用は，ジスキネジア 11.5%（45/391 名）のみであった（表 2.7.4.2-5）．

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）

解析対象集団：SAF

PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
上咽頭炎	66 (16.9)	1 (0.3)
ジスキネジア	47 (12.0)	45 (11.5)
挫傷	35 (9.0)	7 (1.8)
便秘	28 (7.2)	14 (3.6)
転倒	25 (6.4)	5 (1.3)
背部痛	23 (5.9)	1 (0.3)
体重減少	21 (5.4)	15 (3.8)

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.2.3-1］

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごとの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 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した．

非盲検期に，PT 別で，DB 50 mg 群で発現頻度が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎，ジスキネジア，転倒，挫傷，便秘及び背部痛であった．このうち，転倒の発現頻度は，DB プラセボ群で 7.2%（10/138 名），DB 25 mg 群で 2.3%（3/130 名），DB 50 mg 群で 9.8%（12/123 名）であり，DB 50 mg 群では DB プラセボ群との間で大きな違いはなかったが，DB 25 mg 群に比べて高い傾向にあった．上咽頭炎，ジスキネジア，挫傷，便秘及び背部痛の発現頻度は，投与群間で大きな違いはなかった．

非盲検期に，PT 別で，DB 50 mg 群で発現頻度が 5%以上の副作用は，ジスキネジアのみであった．ジスキネジアの発現頻度は，DB プラセボ群で 14.5%（20/138 名），DB 25 mg 群で 9.2%（12/130 名），DB 50 mg 群で 10.6%（13/123 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．

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）
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
	N = 138	N = 130	N = 123	N = 138	N = 130	N = 123
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
上咽頭炎	25 (18.1)	25 (19.2)	16 (13.0)		1 (0.8)	
ジスキネジア	20 (14.5)	13 (10.0)	14 (11.4)	20 (14.5)	12 (9.2)	13 (10.6)
挫傷	14 (10.1)	10 (7.7)	11 (8.9)	3 (2.2)	1 (0.8)	3 (2.4)
便秘	11 (8.0)	7 (5.4)	10 (8.1)	5 (3.6)	4 (3.1)	5 (4.1)
転倒	10 (7.2)	3 (2.3)	12 (9.8)	2 (1.4)	1 (0.8)	2 (1.6)
背部痛	9 (6.5)	6 (4.6)	8 (6.5)	1 (0.7)		
体重減少	10 (7.2)	7 (5.4)	4 (3.3)	5 (3.6)	7 (5.4)	3 (2.4)
幻覚	8 (5.8)	6 (4.6)	3 (2.4)	7 (5.1)	5 (3.8)	2 (1.6)
パーキンソン病	4 (2.9)	8 (6.2)	5 (4.1)		1 (0.8)	1 (0.8)

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.2.3-2］

（3） 有害事象及び副作用の程度別発現頻度

国内 02 試験の非盲検期における有害事象及び副作用の程度別発現頻度を表 2.7.4.7-4 に示した.

有害事象及び副作用の程度は，多くの被験者で軽度であった.

中等度の有害事象は 20.5%（80/391 名）に認められ，このうち中等度の副作用は 7.9%（31/391 名）であった.

高度の有害事象は 5.9%（23/391 名）に認められ，このうち高度の副作用は 1.8%（7/391 名）であった．高度の有害事象の内訳は，イレウス及び誤嚥性肺炎が 0.5%（2/391 名），並びに完全房室ブロック，白内障，嚥下障害，腸炎，出血性胃潰瘍，鼡径ヘルニア，腸間膜静脈血栓症，直腸潰瘍，腸の軸捻転，末梢性浮腫，肺炎，椎間板炎，顎の骨折，裂傷，脊椎圧迫骨折，硬膜下血腫，血圧低下，悪液質，脱水，高ナトリウム血症，四肢痛，乳癌シュワン細胞腫，ジスキネジア，運動障害，悪性症候群，不全対麻痺，パーキンソン病，激越，尿閉，間質性肺疾患，気胸及び呼吸不全が各 0.3%（1/391 名）であった．これらのうち，高度の副作用は，完全房室ブロック，イレウス，腸の軸捻転，乳癌，ジスキネジア，激越及び間質性肺疾患が各 0.3%（1/391 名）であった.

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごとの有害事象及び副作用の程度別発現頻度を表 2.7.4.7-5 に示した.

中等度の有害事象の発現頻度は，DB プラセボ群で 25.4%（35/138 名），DB 25 mg 群で 19.2%（25/130 名），DB 50 mg 群で 16.3%（20/123 名）であり，中等度の副作用の発現頻度は，DB プラセボ群で 8.7%（12/138 名），DB 25 mg 群で 6.2%（8/130 名），DB 50 mg 群で 8.9%（11/123 名）であった．中等度の有害事象の発現頻度は，DB プラセボ群で，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群に比べ高い傾向にあったが，副作用の発現頻度は投与群間で大きな違いはなかった.

高度の有害事象の発現頻度は，DB プラセボ群で 6.5%（9/138 名），DB 25 mg 群で 3.8%（5/130 名），DB 50 mg 群で 7.3%（9/123 名）であり，高度の副作用の発現頻度は，DB プラセボ群で 2.9%（4/138 名），DB 25 mg 群で 0.8%（1/130 名），DB 50 mg 群で 1.6%（2/123 名）であった．これらの発現頻度は投与群間で大きな違いはなかった.

（4） 有害事象及び副作用の時期別発現頻度

国内 02 試験の非盲検期における有害事象及び副作用の時期別発現頻度を表 2.7.4.7-6 及び表 2.7.4.7-7 に，二重盲検期の投与群ごとの有害事象及び副作用の発現時期別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-8 及び表 2.7.4.7-9 に示した.

PT 別で，6 カ月以内（非盲検期治験薬初回投与時から投与開始 182 日目まで）に発現率が 3%以上の有害事象は，上咽頭炎，ジスキネジア，便秘，挫傷，転倒，体重減少及び幻覚であった．これらの有害事象の時期別発現頻度は，6 カ月以内及び 6 カ月超（非盲検期治験薬投与開始 183 日目以降から後観察期まで）の順に，上咽頭炎が 10.2%（40/391 名）及び 7.5%（26/345 名），ジスキネジアが 9.2%（36/391 名）及び 3.2%（11/345 名），便秘が 5.6%（22/391 名）及び 1.7%（6/345 名），挫傷が 5.4%（21/391 名）及び 4.1%（14/345 名），転倒が 4.1%（16/391 名）及び 2.6%（9/345 名），体重減少が 3.3%（13/391 名）及び 2.3%（8/345 名），幻覚が 3.3%（13/391 名）及び 1.2%（4/345 名）であった．

PT 別で，6 カ月以内に発現率が 3%以上の副作用は，ジスキネジア及び便秘であった．これらの副作用の時期別発現頻度は，6 カ月以内及び 6 カ月超の順に，ジスキネジアが 8.7%（34/391 名）及び 3.2%（11/345 名），便秘が 3.1%（12/391 名）及び 0.6%（2/345 名）であった．

6 カ月以内と 6 カ月超の間で，発現率が 3%以上変化した有害事象はジスキネジア及び便秘であり，いずれも 6 カ月超に比べて 6 カ月以内で高かった．

6 カ月以内と 6 カ月超の間で，発現率が 3%以上変化した副作用はジスキネジアのみであり，6 カ月超に比べて 6 カ月以内で高かった．

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

（1） ONO-2370-01 試験

a） 有害事象の要約

国内 01 試験のパートⅠ及びパートⅡにおける有害事象及び副作用の発現頻度の詳細を表 2.7.4.7-10（パートⅠ）及び表 2.7.4.7-11（パートⅡ）に示した．

パートⅠでは，有害事象は，オピカポン 50 mg 群のカプセル剤投与期で 4.2%（1/24 名）に 1 件のみ認められたが，オピカポンとの因果関係は否定された．

パートⅡでは，第 1 期（レボドパ／カルビドパ 100/10 mg を 1 日 3 回 1 日間投与）には，有害事象はオピカポン 5 mg 群で 5.0%（1/20 名）に 1 件のみに認められ，レボドパ／カルビドパ製剤との因果関係は否定されなかった．第 2 期（オピカポンの各用量を 1 日 1 回 11 日間投与）には，有害事象はオピカポン 10 mg 群で 5.3%（1/19 名）に 1 件，50 mg 群で 10.0%（2/20 名）に 2 件認められたが，いずれの有害事象もオピカポン及びレボドパ／カルビドパ製剤との因果関係は否定された．第 3 期（レボドパ／カルビドパ 100/10 mg を 1 日 3 回 1 日間投与）には，有害事象はオピカポン 5 mg 群で 5.0%（1/20 名）に 1 件，25 mg 群で 15.0%（3/20 名）に 3 件，50 mg 群で 26.3%（5/19 名）に 15 件認められ，これらすべての有害事象がオピカポン及びレボドパ／カルビドパ製剤との因果関係は否定されなかった．

国内 01 試験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．重要な有害事象として治験中止に至った有害事象（中等度の感染性腸炎）が，パートⅡのオピカポン 50 mg 群（コホート M2）の第 2 期に 1 名 1 件認められたが，オピカポンとの因果関係は否定された．本事象を除き，有害事象の程度はいずれも軽度であった．

b） 有害事象の分析

国内 01 試験のパートⅠにおける有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した．国内 01 試験のパートⅡにおける有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8，治験薬に起因する副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-9 及びその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した．

パートⅠでは，オピカポン 50 mg 群のカプセル剤投与期の 4.2%（1/24 名）に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 件認められたが，オピカポンとの因果関係は否定された．

パートⅡでは，第 1 期には，オピカポン 5 mg 群で 5.0%（1/20 名）に傾眠が 1 件認められ，レボドパ／カルビドパ製剤との因果関係は否定されなかった．第 2 期には，オピカポン 10 mg 群で 5.3%（1/19 名）に腸炎が 1 件，50 mg 群で 10.0%（2/20 名）に感染性腸炎及び咽頭炎が各 1 件認められたが，いずれの有害事象もオピカポン及びレボドパ／カルビドパ製剤との因果関係は否定された．第 3 期には，オピカポン 5 mg 群で 5.0%（1/20 名）に下痢が 1 件，25 mg 群で 15.0%（3/20 名）に悪心が各 1 件認められた．さらに，50 mg 群で 26.3%（5/19 名）に 15 件の有害事象が認められ，その内訳は，悪心が 5 名 7 件，嘔吐が 3 名 4 件，浮動性めまいが 2 名 3 件及び冷汗が 1 名 1 件であった．第 3 期に認められたいずれの有害事象も，オピカポン及びレボドパ／カルビドパ製剤との因果関係は否定されなかった．

国内 01 試験において 2 名以上に発現した有害事象は悪心，嘔吐及び浮動性めまいであり，いずれの事象もパートⅡの第 3 期に発現した．悪心はオピカポン 25 mg 群で 3 名 3 件，50 mg 群で 5 名 7 件認められた．嘔吐はオピカポン 50 mg 群で 3 名 4 件認められた．浮動性めまいはオピカポン 50 mg 群で 2 名 3 件認められた．これらの有害事象はいずれもオピカポン及びレボドパ／カルビドパ製剤との因果関係が「多分関連あり」と判定され，すべて副作用と判断された．また，浮動性めまいは悪心の発現と同時に発現しており，嘔吐は悪心に引き続いて発現したものと考えられた．

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）
解析対象集団：SAF

因果関係		有害事象			
コホート		S1		S2	
薬剤群		錠剤	カプセル剤	錠剤	カプセル剤
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）		発現者数 発現率（%） 件数	発現者数 発現率（%） 件数	発現者数 発現率（%） 件数	発現者数 発現率（%） 件数
対象者数		24	24	23	24
全体					1 (4.2) 1
臨床検査					1 (4.2) 1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (4.2) 1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．
コホート S1：オピカポン（25 mg），コホート S2：オピカポン（50 mg）
SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 14.3.1-2］

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）
解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	5 mg								
因果関係	有害事象								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			20			20		
全体	1	(5.0)	1				1	(5.0)	1
胃腸障害							1	(5.0)	1
下痢 腸炎 悪心 嘔吐							1	(5.0)	1
感染症および寄生虫症									
咽頭炎 感染性腸炎									
神経系障害	1	(5.0)	1						
浮動性めまい 傾眠	1	(5.0)	1						
皮膚および皮下組織障害									
冷汗									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．
同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．
ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 14.3.1-6］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	10 mg								
因果関係	有害事象								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			19			19		
全体				1	(5.3)	1			
胃腸障害				1	(5.3)	1			
下痢 腸炎 悪心 嘔吐				1	(5.3)	1			
感染症および寄生虫症									
咽頭炎 感染性腸炎									
神経系障害									
浮動性めまい 傾眠									
皮膚および皮下組織障害									
冷汗									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	25 mg								
因果関係	有害事象								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			20			20		
全体							3	(15.0)	3
胃腸障害							3	(15.0)	3
下痢 腸炎 悪心 嘔吐							3	(15.0)	3
感染症および寄生虫症									
咽頭炎 感染性腸炎									
神経系障害									
浮動性めまい 傾眠									
皮膚および皮下組織障害									
冷汗									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	50 mg								
因果関係	有害事象								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			20			19		
全体				2	(10.0)	2	5	(26.3)	15
胃腸障害							5	(26.3)	11
下痢									
腸炎									
悪心							5	(26.3)	7
嘔吐							3	(15.8)	4
感染症および寄生虫症				2	(10.0)	2			
咽頭炎				1	(5.0)	1			
感染性腸炎				1	(5.0)	1			
神経系障害							2	(10.5)	3
浮動性めまい							2	(10.5)	3
傾眠									
皮膚および皮下組織障害							1	(5.3)	1
冷汗							1	(5.3)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 14.3.1-6］

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）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	5 mg								
因果関係	治験薬に起因する副作用								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数		-			20			20	
全体	-	(-)	-				1	(5.0)	1
胃腸障害	-	(-)	-				1	(5.0)	1
下痢	-	(-)	-				1	(5.0)	1
悪心	-	(-)	-						
嘔吐	-	(-)	-						
神経系障害	-	(-)	-						
浮動性めまい	-	(-)	-						
皮膚および皮下組織障害	-	(-)	-						
冷汗	-	(-)	-						

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：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．
同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．
ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 14.3.1-7］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	10 mg								
因果関係	治験薬に起因する副作用								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数		-			19			19	
全体	-	(-)	-						
胃腸障害	-	(-)	-						
下痢	-	(-)	-						
悪心	-	(-)	-						
嘔吐	-	(-)	-						
神経系障害	-	(-)	-						
浮動性めまい	-	(-)	-						
皮膚および皮下組織障害	-	(-)	-						
冷汗	-	(-)	-						

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：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．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	25 mg								
因果関係	治験薬に起因する副作用								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	-			20			20		
全体	-	(-)	-				3	(15.0)	3
胃腸障害	-	(-)	-				3	(15.0)	3
下痢	-	(-)	-				3	(15.0)	3
悪心	-	(-)	-						
嘔吐	-	(-)	-						
神経系障害	-	(-)	-						
浮動性めまい	-	(-)	-						
皮膚および皮下組織障害	-	(-)	-						
冷汗	-	(-)	-						

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：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．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	50 mg								
因果関係	治験薬に起因する副作用								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数		-			20			19	
全体	-	(-)	-				5	(26.3)	15
胃腸障害	-	(-)	-				5	(26.3)	11
下痢	-	(-)	-						
悪心	-	(-)	-				5	(26.3)	7
嘔吐	-	(-)	-				3	(15.8)	4
神経系障害	-	(-)	-				2	(10.5)	3
浮動性めまい	-	(-)	-				2	(10.5)	3
皮膚および皮下組織障害	-	(-)	-				1	(5.3)	1
冷汗	-	(-)	-				1	(5.3)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：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．
同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．
ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 14.3.1-7］

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）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	5 mg								
因果関係	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								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			20			20		
全体	1	(5.0)	1				1	(5.0)	1
胃腸障害							1	(5.0)	1
下痢 悪心 嘔吐							1	(5.0)	1
神経系障害	1	(5.0)	1						
浮動性めまい 傾眠	1	(5.0)	1						
皮膚および皮下組織障害									
冷汗									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：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．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 14.3.1-8］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	10 mg								
因果関係	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								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			19			19		
全体									
胃腸障害									
下痢 悪心 嘔吐									
神経系障害									
浮動性めまい 傾眠									
皮膚および皮下組織障害									
冷汗									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：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．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	25 mg								
因果関係	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								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			20			20		
全体							3	(15.0)	3
胃腸障害							3	(15.0)	3
下痢 悪心 嘔吐							3	(15.0)	3
神経系障害									
浮動性めまい 傾眠									
皮膚および皮下組織障害									
冷汗									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：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．

同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．

ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．

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）（続き 3）
解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	50 mg								
因果関係	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								
時期	第1期			第2期			第3期		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	20			20			19		
全体							5	(26.3)	15
胃腸障害							5	(26.3)	11
下痢									
悪心							5	(26.3)	7
嘔吐							3	(15.8)	4
神経系障害							2	(10.5)	3
浮動性めまい							2	(10.5)	3
傾眠									
皮膚および皮下組織障害							1	(5.3)	1
冷汗							1	(5.3)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 17.0を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：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．
同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は1名として集計を行い，発現件数は，同一被験者で同一時期に同じ事象が複数回発現した場合には発現回数1回につき1件として集計を行う．
ONO-2370＝ オピカポン；SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語．
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 14.3.1-8］

（2）　ONO-2370-03 試験

国内 03 試験では，有害事象及び副作用は認められなかった．

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

（1）　有害事象の要約

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-11 に示した．

有害事象は，海外 301 試験のプラセボ群で 49.6%（60/121 名），エンタカポン群で 56.6%（69/122 名），オピカポン 5 mg 群で 51.6%（63/122 名），25 mg 群で 54.6%（65/119 名），50 mg 群で 53.9%（62/115 名）に，海外 302 試験のプラセボ群で 64.0%（87/136 名），オピ

カポン 25 mg 群で 69.6%（87/125 名），50 mg 群で 72.0%（108/150 名）に認められ，いずれの試験でもプラセボ群に比べて実薬群で発現頻度が数値上高かった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，海外 301 試験のプラセボ群で 24.0%（29/121 名），エンタカポン群で 33.6%（41/122 名），オピカポン 5 mg 群で 27.9%（34/122 名），25 mg 群で 29.4%（35/119 名），50 mg 群で 32.2%（37/115 名），海外 302 試験のプラセボ群で 33.8%（46/136 名），オピカポン 25 mg 群で 51.2%（64/125 名），50 mg 群で 50.7%（76/150 名）に認められ，いずれの試験でもプラセボ群に比べて実薬群で発現頻度が数値上高かった．

死亡は海外 302 試験のプラセボ群 1 名に認められた．

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

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

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）

解析対象集団：SAF

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

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

ENT = エンタカポン.

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

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-12 に示した．

海外第Ⅲ相試験併合成績では，有害事象はプラセボ群で 57.2%（147/257 名），オピカポン 25 mg 群で 62.3%（152/244 名），50 mg 群で 64.2%（170/265 名），治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群で 29.2%（75/257 名），オピカポン 25 mg 群で 40.6%（99/244 名），50 mg 群で 42.6%（113/265 名）に認められ，いずれもプラセボ群に比べてオピカポン群で発現頻度が数値上高かった．投与群別では，オピカポン 25 mg 群と 50 mg 群で発現頻度に大きな違いはなかった．

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

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）
解析対象集団：SAF

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

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

出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.1.2］

（2）　比較的よく見られる有害事象

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期において，いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した．

両試験ともに，SOC 別で発現頻度が高かった有害事象は「神経系障害」及び「胃腸障害」であった［5.3.5.1-2，Table 14.12.2 及び 5.3.5.1-4，Table 14.3.1.2.1］．

海外 301 試験では，「神経系障害」の発現頻度は，プラセボ群で 20.7%（25/121 名），エンタカポン群で 18.9%（23/122 名），オピカポン 5 mg 群で 23.0%（28/122 名），25 mg 群で

21.0%（25/119 名），50 mg 群で 23.5%（27/115 名）であり，すべての投与群間で大きな違いはなかった．「胃腸障害」の発現頻度は，プラセボ群の 11.6%（14/121 名）に比べて，エンタカポン群で 16.4%（20/122 名），オピカポン 25 mg 群で 13.4%（16/119 名），50 mg 群で 16.5%（19/115 名）と数値上高く，オピカポン 5 mg 群で 8.2%（10/122 名）と数値上最も低かった［5.3.5.1-2，Table 14.12.2］．海外 302 試験では，「神経系障害」の発現頻度は，プラセボ群の 26.5%（36/136 名）に比べてオピカポン 25 mg 群で 39.2%（49/125 名）及び 50 mg 群で 42.7%（64/150 名）と数値上高かった．「胃腸障害」の発現頻度も同様に，プラセボ群の 16.2%（22/136 名）に比べてオピカポン 25 mg 群で 28.0%（35/125 名）及び 50 mg 群で 20.7%（31/150 名）と数値上高かった［5.3.5.1-4，Table 14.3.1.2.1］．

両試験のすべての投与群で，PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象はジスキネジアであった．ジスキネジアの発現頻度は，海外 301 試験ではプラセボ群 4.1%（5/121 名），エンタカポン群 8.2%（10/122 名），オピカポン群の 25 mg 群 7.6%（9/119 名）～50 mg 群 15.7%（18/115 名），海外 302 試験ではプラセボ群 8.1%（11/136 名），オピカポン 25 mg 群 24.0%（30/125 名），50 mg 群 24.0%（36/150 名）であり，プラセボ群に比べて実薬群で数値上高かった．

その他，海外 301 試験で，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象は，不眠症，便秘，浮動性めまい，幻覚，悪心及び背部痛であった．このうち，プラセボ群に比べていずれかの実薬群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群の不眠症であった．海外 302 試験では，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象は，便秘，口内乾燥，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，パーキンソン病，転倒，高血圧，不眠症，悪心，頭痛及び尿路感染であった．このうち，プラセボ群に比べてオピカポン群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群の便秘，並びにオピカポン 25 mg 群の口内乾燥及び不眠症であった．

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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects				
	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
ジスキネジー	5 (4.1)	10 (8.2)	17 (13.9)	9 (7.6)	18 (15.7)
不眠症	1 (0.8)	7 (5.7)	2 (1.6)	7 (5.9)	7 (6.1)
便秘	3 (2.5)	5 (4.1)	4 (3.3)	0	7 (6.1)
浮動性めまい	1 (0.8)	5 (4.1)	2 (1.6)	6 (5.0)	3 (2.6)
幻覚	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (0.9)
高血圧	3 (2.5)	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)
悪心	2 (1.7)	8 (6.6)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.6)
背部痛	6 (5.0)	1 (0.8)	4 (3.3)	3 (2.5)	0
転倒	3 (2.5)	5 (4.1)	2 (1.6)	4 (3.4)	1 (0.9)
頭痛	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (3.5)
鼻咽頭炎	5 (4.1)	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (1.7)	1 (0.9)
傾眠	2 (1.7)	0	1 (0.8)	4 (3.4)	2 (1.7)
筋痙縮	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.4)	1 (0.9)
不安	4 (3.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
体重減少	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	4 (3.5)
多汗症	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0

事象名：MedDRA/J ver 14.0
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 26 改変］

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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects		
	Placebo (N=136)	OPC 25 mg (N=125)	OPC 50 mg (N=150)
ジスキネジー	11 (8.1)	30 (24.0)	36 (24.0)
便秘	2 (1.5)	12 (9.6)	10 (6.7)
口内乾燥	1 (0.7)	13 (10.4)	6 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.7)	5 (4.0)	12 (8.0)
パーキンソン病	7 (5.1)	9 (7.2)	6 (4.0)
転倒	9 (6.6)	7 (5.6)	7 (4.7)
高血圧	3 (2.2)	8 (6.4)	6 (4.0)
悪心	8 (5.9)	8 (6.4)	5 (3.3)
頭痛	9 (6.6)	6 (4.8)	6 (4.0)
不眠症	3 (2.2)	10 (8.0)	2 (1.3)
尿路感染	2 (1.5)	3 (2.4)	9 (6.0)
浮動性めまい	2 (1.5)	4 (3.2)	6 (4.0)
四肢痛	2 (1.5)	6 (4.8)	4 (2.7)
関節痛	1 (0.7)	5 (4.0)	4 (2.7)
傾眠	3 (2.2)	6 (4.8)	3 (2.0)
下痢	3 (2.2)	3 (2.4)	5 (3.3)
鼻咽頭炎	1 (0.7)	4 (3.2)	4 (2.7)
異常な夢	1 (0.7)	4 (3.2)	3 (2.0)
体重減少	0	1 (0.8)	6 (4.0)
低血圧	1 (0.7)	0	5 (3.3)

事象名：MedDRA/J ver 16.0
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 14.3.1.9 改変］

海外第Ⅲ相試験併合成績において，いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した.

海外第Ⅲ相試験併合成績でも各試験の結果と同様に，SOC 別で発現頻度が高かった有害事象は「神経系障害」及び「胃腸障害」であった．「神経系障害」の発現頻度はプラセボ群で 23.7%（61/257 名），オピカポン 25 mg 群で 30.3%（74/244 名），50 mg 群で 34.3%（91/265 名），「胃腸障害」の発現頻度はプラセボ群で 14.0%（36/257 名），オピカポン 25 mg 群で 20.9%（51/244 名），50 mg 群で 18.9%（50/265 名）であり，いずれもプラセボ群に比べてオピカポン群で数値上高かった（表 2.7.4.7-12）.

PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象はいずれの投与群でもジスキネジアであり，その発現頻度はプラセボ群の 6.2%（16/257 名）に比べて，オピカポン 25 mg 群で 16.0%（39/244 名），50 mg 群で 20.4%（54/265 名）とオピカポン群で数値上高かった．その他，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象は，便秘，不眠症及び口内乾燥であった.

このうち，オピカポン群でプラセボ群に比べて発現頻度が 5%以上高かった有害事象は 25 mg 群の不眠症及び口内乾燥であった.

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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects			
	Placebo (N=257)	OPC 25 mg (N=244)	OPC 50 mg (N=265)	Total OPC (N=509)
ジスキネジア	16 (6.2)	39 (16.0)	54 (20.4)	93 (18.3)
便秘	5 (1.9)	12 (4.9)	17 (6.4)	29 (5.7)
不眠症	4 (1.6)	17 (7.0)	9 (3.4)	26 (5.1)
口内乾燥	3 (1.2)	16 (6.6)	8 (3.0)	24 (4.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.9)	7 (2.9)	13 (4.9)	20 (3.9)
浮動性めまい	3 (1.2)	10 (4.1)	9 (3.4)	19 (3.7)
転倒	12 (4.7)	11 (4.5)	8 (3.0)	19 (3.7)
悪心	10 (3.9)	11 (4.5)	8 (3.0)	19 (3.7)
頭痛	12 (4.7)	8 (3.3)	10 (3.8)	18 (3.5)
高血圧	6 (2.3)	10 (4.1)	8 (3.0)	18 (3.5)
パーキンソン病	8 (3.1)	11 (4.5)	6 (2.3)	17 (3.3)
傾眠	5 (1.9)	10 (4.1)	5 (1.9)	15 (2.9)
尿路感染	2 (0.8)	4 (1.6)	10 (3.8)	14 (2.8)
体重減少	0	1 (0.4)	10 (3.8)	11 (2.2)

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン.
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.3.AE.14.2 改変］

（3）　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期において，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 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-17 に示した.

海外 301 試験では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，プラセボ群の 24.0%（29/121 名）に比べてエンタカポン群の 33.6%（41/122 名）及びオピカポン群の 5 mg 群 27.9%（34/122 名）～50 mg 群 32.2%（37/115 名）で数値上高かった．海外 302 試験でも，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，プラセボ群の 33.8%（46/136 名）に比べてオピカポン 25 mg 群で 51.2%（64/125 名）及び 50 mg 群で 50.7%（76/150 名）と数値上高かった.

両試験のすべての投与群で，PT 別で最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はジスキネジアであり，その発現頻度はプラセボ群に比べて実薬群で数値

上高かった．治験薬との因果関係が否定できないジスキネジアの発現頻度は，海外 301 試験ではプラセボ群で 4.1%（5/121 名），エンタカポン群で 7.4%（9/122 名）に対し，オピカポン群で 25 mg 群 7.6%（9/119 名）～50 mg 群 14.8%（17/115 名）であり，海外 302 試験ではプラセボ群で 8.1%（11/136 名）に対し，オピカポン 25 mg 群 23.2%（29/125 名），50 mg 群 23.3%（35/150 名）であった．

その他，海外 301 試験で，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 25 mg 群の幻覚及びオピカポン 50 mg 群の不眠症であった．プラセボ群の発現頻度との差は，50 mg 群の不眠症は 5%以上であったが，25 mg 群の幻覚は 5%未満であった．海外 302 試験で，いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 25 mg 群の口内乾燥であり，プラセボ群の発現頻度との差は 5%以上であった．

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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects				
	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Any related treatment-emergent adverse event	29 (24.0)	41 (33.6)	34 (27.9)	35 (29.4)	37 (32.2)
ジスキネジー	5 (4.1)	9 (7.4)	16 (13.1)	9 (7.6)	17 (14.8)
不眠症	0	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.4)	6 (5.2)
浮動性めまい	1 (0.8)	4 (3.3)	2 (1.6)	4 (3.4)	2 (1.7)
悪心	2 (1.7)	6 (4.9)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.6)
幻覚	1 (0.8)	1 (0.8)	0	6 (5.0)	1 (0.9)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
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 27 改変］

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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects		
	Placebo (N=136)	OPC 25 mg (N=125)	OPC 50 mg (N=150)
Any related treatment-emergent adverse event	46 (33.8)	64 (51.2)	76 (50.7)
ジスキネジー	11 (8.1)	29 (23.2)	35 (23.3)
口内乾燥	1 (0.7)	12 (9.6)	5 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.7)	5 (4.0)	7 (4.7)
悪心	6 (4.4)	6 (4.8)	4 (2.7)
パーキンソン病	6 (4.4)	2 (1.6)	3 (2.0)
便秘	1 (0.7)	4 (3.2)	7 (4.7)
傾眠	2 (1.5)	5 (4.0)	3 (2.0)
不眠症	2 (1.5)	5 (4.0)	2 (1.3)
浮動性めまい	2 (1.5)	4 (3.2)	3 (2.0)
異常な夢	1 (0.7)	4 (3.2)	2 (1.3)

事象名：MedDRA/J ver 16.0
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 26 改変］

海外第Ⅲ相試験併合成績において，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 別発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した.

海外第Ⅲ相試験併合成績では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度はオピカポン 25 mg 群の 40.6%（99/244 名）と 50 mg 群の 42.6%（113/265 名）で大きな違いはなく，プラセボ群の 29.2%（75/257 名）に比べて数値上高かった．SOC 別で最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群で 14.4%（37/257 名），オピカポン 25 mg 群で 23.0%（56/244 名），50 mg 群で 27.5%（73/265 名）といずれの投与群も「神経系障害」であり，その発現頻度はプラセボ群に比べて実薬群で数値上高かった（表 2.7.4.7-13）.

各試験の結果と同様に，PT 別で最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はジスキネジアであり，その発現頻度はプラセボ群の 6.2%（16/257 名）に比べて，オピカポン 25 mg 群で 15.6%（38/244 名），50 mg 群で 19.6%（52/265 名）と高かった．その他，いずれかの投与群で 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 25 mg 群の口内乾燥であったが，プラセボ群の発現頻度との差は 5%未満であった.

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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects			
	Placebo (N=257)	OPC 25 mg (N=244)	OPC 50 mg (N=265)	Total OPC (N=509)
Any related treatment-emergent adverse event	75 (29.2)	99 (40.6)	113 (42.6)	212 (41.7)
ジスキネジア	16 (6.2)	38 (15.6)	52 (19.6)	90 (17.7)
口内乾燥	3 (1.2)	15 (6.1)	6 (2.3)	21 (4.1)
不眠症	2 (0.8)	9 (3.7)	8 (3.0)	17 (3.3)
悪心	8 (3.1)	9 (3.7)	7 (2.6)	16 (3.1)
便秘	1 (0.4)	4 (1.6)	10 (3.8)	14 (2.8)
浮動性めまい	3 (1.2)	8 (3.3)	5 (1.9)	13 (2.6)

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン.
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.10.2 改変］

（4）　海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）におけるオピカポンの副作用の発現頻度分類

海外第Ⅲ相試験併合成績における治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち，発現頻度がプラセボ群に比べて全オピカポン群で数値上高く，かつ 2 名以上の被験者に発現したすべての事象を副作用とし，海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）の二重盲検期における副作用の発現頻度を分類した．発現頻度の分類は以下のように定義した：極めて高頻度（≥ 1/10），高頻度（≥ 1/100～< 1/10），低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100），まれ（≥ 1/10,000～< 1/1,000），極めてまれ（< 1/10,000）．海外第Ⅲ相試験併合成績における副作用の発現頻度分類を表 2.7.4.2-19 に示した．なお，「まれ」及び「極めてまれ」に分類される副作用はなかった．

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）
解析対象集団：SAF

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

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

（5）　有害事象の程度別発現頻度

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における有害事象の程度別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-14 及び表 2.7.4.7-15 に示した．

両試験ともに，有害事象の程度はいずれの投与群でも大部分が軽度又は中等度であった．発現頻度が 1%以上の高度の有害事象は，ジスキネジア［海外 301 試験でオピカポン 5 mg 群 1.6%（2/122 名），50 mg 群 1.7%（2/115 名），海外 302 試験でオピカポン 25 mg 群 2.4%（3/125 名）］，悪心［海外 302 試験でオピカポン 50 mg 群 1.3%（2/150 名）］，橈骨骨折［海外 302 試験でプラセボ群 1.5%（2/136 名）］，パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）［海外 302 試験でオピカポン 50 mg 群 1.3%（2/150 名）］であった．

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.7-16 に示した．

海外第Ⅲ相試験併合成績の結果は，各試験の結果と同様であった．発現頻度が 1%超の高度の有害事象はジスキネジア［オピカポン 25 mg 群 1.2%（3/244 名），50 mg 群 1.1%（3/265 名）］及び悪心［オピカポン 50 mg 群 1.1%（3/265 名）］のみであった．

（6） 有害事象の時期別発現頻度

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期における有害事象の時期別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-17 及び表 2.7.4.7-18 に示した.

海外 301 試験では，V4 まで（V2～V4）の有害事象の発現頻度はプラセボ群で 28.9%（35/121 名），エンタカポン群で 35.2%（43/122 名），オピカポン 5 mg 群で 29.5%（36/122 名），25 mg 群で 31.1%（37/119 名），50 mg 群で 32.2%（37/115 名），V4 以降（V4～V7/治験中止来院）の有害事象の発現頻度はプラセボ群で 32.2%（39/121 名），エンタカポン群で 43.4%（53/122 名），オピカポン 5 mg 群で 34.4%（42/122 名），25 mg 群で 37.8%（45/119 名），50 mg 群で 39.1%（45/115 名）であり，V4 までに比べて V4 以降で発現頻度が数値上高い傾向にあった．V4 までと V4 以降との間で，発現頻度が最も大きく変化した有害事象はジスキネジアであり，すべての投与群で V4 までに比べて V4 以降で発現頻度が低下し，プラセボ群で 3.3%（4/121 名）から 0.8%（1/121 名）へ，エンタカポン群で 5.7%（7/122 名）から 4.1%（5/122 名）へ，オピカポン 5 mg 群で 12.3%（15/122 名）から 1.6%（2/122 名）へ，25 mg 群で 6.7%（8/119 名）から 3.4%（4/119 名）へ，50 mg 群で 12.2%（14/115 名）から 4.3%（5/115 名）へ低下した．オピカポン群では，その他の有害事象の時期別発現頻度に大きな違いはなかった.

海外 302 試験では，V4 まで（V2～V4）の有害事象の発現頻度はプラセボ群で 35.3%（48/136 名），オピカポン 25 mg 群で 54.4%（68/125 名），50 mg 群で 46.7%（70/150 名），V4 以降（V4～V7/治験中止来院）の有害事象の発現頻度はプラセボ群で 48.5%（66/136 名），オピカポン 25 mg 群で 54.4%（68/125 名），50 mg 群で 55.3%（83/150 名）であり，プラセボ群及び 50 mg 群では海外 301 試験と同様に V4 までに比べて V4 以降で発現頻度が数値上高い傾向にあったが，25 mg 群では時期間で同じであった．一方，ジスキネジアの発現頻度は V4 以降ですべての投与群で低下し，プラセボ群で V4 までの 6.6%（9/136 名）から V4 以降の 2.2%（3/136 名）へ，オピカポン 25 mg 群では V4 までの 19.2%（24/125 名）から V4 以降の 8.0%（10/125 名）へ，50 mg 群では V4 までの 16.7%（25/150 名）から V4 以降の 10.7%（16/150 名）へ低下した．その他，オピカポン群では，悪心の発現頻度が，25 mg 群では V4 までの 6.4%（8/125 名）から V4 以降の 0%（0/125 名）へ，50 mg 群では V4 までの 2.7%（4/150 名）から V4 以降の 1.3%（2/150 名）へ低下した.

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の時期別発現頻度を表 2.7.4.7-19 に示した.

海外第Ⅲ相試験併合成績でも，V4 まで（V2～V4）の有害事象の発現頻度はプラセボ群で 32.3%（83/257 名），オピカポン 25 mg 群で 43.0%（105/244 名），オピカポン 50 mg 群で 40.4%（107/265 名），V4 以降（V4～V7/治験中止来院）の有害事象の発現頻度はプラセボ群で 40.9%（105/257 名），オピカポン 25 mg 群で 46.3%（113/244 名），オピカポン 50 mg

群で 48.3%（128/265 名）であり，V4 までに比べて V4 以降で発現頻度が数値上高い傾向にあった．一方，ジスキネジアの発現頻度は，プラセボ群で V4 までの 5.1%（13/257 名）から V4 以降の 1.6%（4/257 名），オピカポン 25 mg 群で V4 までの 13.1%（32/244 名）から V4 以降の 5.7%（14/244 名），オピカポン 50 mg 群で V4 までの 14.7%（39/265 名）から V4 以降の 7.9%（21/265 名）と，いずれの投与群でも V4 以降で低下した．その他の有害事象では，時期別発現頻度に大きな違いはなかった．

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

（1） 有害事象の要約

海外 301 試験及び海外 302 試験の非盲検期における有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-20 に示した．

有害事象は，海外 301 試験の非盲検期で 68.1%（337/495 名）に，海外 302 試験の非盲検期で 75.9%（268/353 名）に認められた．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，海外 301 試験の非盲検期で 35.8%（177/495 名）に，海外 302 試験の非盲検期で 46.5%（164/353 名）に認められた．

重篤な有害事象（死亡を含む）は，海外 301 試験の非盲検期で 9.7%（48/495 名）に，海外 302 試験の非盲検期で 11.0%（39/353 名）に認められ，死亡した被験者は，海外 301 試験の非盲検期で 2.2%（11/495 名），海外 302 試験の非盲検期で 1.4%（5/353 名）であった．

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

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）
解析対象集団：SAF

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

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

（2） 比較的よく見られる有害事象

海外 301 試験の非盲検期において，SOC 別で発現頻度が 10%超の有害事象は，「神経系障害」が 30.3%（150/495 名），「感染症および寄生虫症」が 16.0%（79/495 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 15.8%（78/495 名），「精神障害」が 14.5%（72/495 名），「胃腸障害」が 13.1%（65/495 名），「筋骨格系および結合組織障害」が 11.7%（58/495 名）及び「臨床検査」が 10.9%（54/495 名）であった［5.3.5.1-3，Table 14.12.2］.

海外 301 試験の非盲検期において発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した.

最も発現頻度が高かった有害事象は，ジスキネジアが 14.5%（72/495 名）であった．+発現頻度が 5%以上の有害事象は，薬効低下が 12.1%（60/495 名），パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）が 6.7%（33/495 名）であった．パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）は，非盲検期でより多く報告されたが，治験薬の投与よりも疾患の進行が原因である可能性が高いと考えられた.

表 2.7.4.2-21 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）

解析対象集団：SAF

Preferred term	Number (%) of subjects (N=495)
ジスキネジー	72 (14.5)
薬効低下	60 (12.1)
パーキンソン病	33 (6.7)
背部痛	23 (4.6)
不眠症	23 (4.6)
鼻咽頭炎	16 (3.2)
起立性低血圧	16 (3.2)
振戦	16 (3.2)
便秘	15 (3.0)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 26 改変］

海外 302 試験の非盲検期において，SOC 別で発現頻度が 10%超の有害事象は，「神経系障害」が 43.3%（153/353 名），「精神障害」が 21.5%（76/353 名），「感染症および寄生虫症」が 20.4%（72/353 名），「胃腸障害」が 17.6%（62/353 名），「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」が各 16.7%（59/353 名），「皮膚および皮下組織障害」が 15.6%（55/353 名），「傷害、中毒および処置合併症」が 15.0%（53/353 名），並びに「血管障害」が 10.8%（38/353 名）であった［5.3.5.1-5，Table 14.3.1.2.1］.

海外 302 試験の非盲検期において発現頻度が 3%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した.

最も発現頻度が高かった有害事象は，ジスキネジアが 21.5%（76/353 名）であった．その他，発現頻度が 5%以上の有害事象は，パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）が 17.0%（60/353 名），転倒が 9.1%（32/353 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 7.4%（26/353 名），不眠症が 5.7%（20/353 名）及び起立性低血圧が 5.4%（19/353 名）であった．パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）は，非盲検期でより多く報告されたが，治験薬の投与よりも疾患の進行が原因である可能性が高いと考えられた.

表 2.7.4.2-22　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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects (N = 353)
ジスキネジー	76 (21.5)
パーキンソン病	60 (17.0)
転倒	32 (9.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (7.4)
不眠症	20 (5.7)
起立性低血圧	19 (5.4)
尿路感染	16 (4.5)
悪心	15 (4.2)
体重減少	15 (4.2)
便秘	14 (4.0)
うつ病	14 (4.0)
背部痛	13 (3.7)
高血圧	13 (3.7)
細菌尿	11 (3.1)

事象名：MedDRA/J ver 16.0
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 13］

（3）　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

海外 301 試験の非盲検期では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 35.8%（177/495 名）に認められた．SOC 別で最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は「神経系障害」が 20.8%（103/495 名）であり，次いで「精神障害」が 7.3%（36/495 名）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が 5.3%（26/495 名）であった．PT 別で，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は，ジスキネジアが 13.1%（65/495 名），薬効低下が 4.4%（22/495 名）及びパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）が 4.0%（20/495 名）であった［5.3.5.1-3，Table 14.12.8］.

海外 302 試験の非盲検期では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 46.5%（164/353 名）に認められた．SOC 別で最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は「神経系障害」が 27.5%（97/353 名）であった．PT 別で，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は，ジスキネジアが 19.5%（69/353 名），パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）が 5.9%（21/353 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 5.4%（19/353 名）及び起立性低血圧が 4.5%（16/353 名）であった［5.3.5.1-5，Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.3］．

（4） 有害事象の程度別発現頻度

海外 301 試験の非盲検期では，有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であり，高度の有害事象は 9.7%（48/495 名）に認められた．2 名以上に発現した高度の有害事象は，ジスキネジア及び薬効低下が各 1.0%（5/495 名），振戦及び腸閉塞が各 0.6%（3/495 名），肺炎，心房細動，良性前立腺肥大症及び高血圧クリーゼが各 0.4%（2/495 名）であった［5.3.5.1-3，Table 14.12.7］．

海外 302 試験の非盲検期では，有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であり，高度の有害事象は 11.3%（40/353 名）に認められた．発現頻度が 1%以上の高度の有害事象は，ジスキネジアが 2.3%（8/353 名）及びパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）が 1.4%（5/353 名）であった［5.3.5.1-5，Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.4］．

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

a） 有害事象の要約

海外 124 試験における有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-23 に示した．

有害事象は，全体で 51.3%（41/80 名）に 93 件認められ，投与群別の内訳は，プラセボ群 68.8%（11/16 名）に 16 件，エンタカポン 200 mg 群 56.3%（9/16 名）に 16 件，オピカポン 25 mg 群 31.3%（5/16 名）に 14 件，50 mg 群 50.0%（8/16 名）に 26 件，75 mg 群 50.0%（8/16 名）に 21 件であった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，全体で 47.5%（38/80 名）に 78 件認められ，投与群別の内訳は，プラセボ群 50.0%（8/16 名）に 12 件，エンタカポン 200 mg 群 56.3%（9/16 名）に 14 件，オピカポン 25 mg 群 31.3%（5/16 名）に 14 件，50 mg 群 43.8%（7/16 名）に 21 件，75 mg 群 50.0%（8/16 名）に 17 件であった．

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった．

死亡，その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-23　有害事象の発現状況（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：SAF

	ALL N=80		A (200 mg ENT) N = 16		B (25 mg OPC) N = 16		C (50 mg OPC) N = 16		D (75 mg OPC) N = 16		E (Placebo) N = 16	
	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)
Non-SAEs	93	41 (51.3%)	16	9 (56.3%)	14	5 (31.3%)	26	8 (50.0%)	21	8 (50.0%)	16	11 (68.8%)
– At least possible related to treatment	78	38 (47.5%)	14	9 (56.3%)	14	5 (31.3%)	21	7 (43.8%)	17	8 (50.0%)	12	8 (50.0%)
– Unlikely related to treatment	7	6 (6.45%)	2	2 (12.5%)			2	1 (6.3%)	2	2 (12.5%)	1	1 (6.3%)
– Not related	8	8 (10.0%)	-	-	-	-	3	3 (18.8%)	2	2 (12.5%)	3	3 (18.8%)
– Mild	81	39 (48.8%)	15	9 (56.3%)	12	5 (31.3%)	24	8 (50.0%)	18	8 (50.0%)	12	9 (56.3%)
– Moderate	12	10 (12.5%)	1	1 (6.3%)	2	1 (6.3%)	2	2 (12.5%)	3	2 (12.5%)	4	4 (25.0%)
– Severe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
– Leading to corrective treatment	4	4 (5.0%)	-	-	-	-	1	1 (6.3%)	1	1 (6.3%)	2	2 (12.5%)
– Leading to treatment discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SAEs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A = 200 mg ENT treatment group; B = 25 mg OPC treatment group; C = 50 mg OPC treatment group; D = 75 mg OPC treatment group; E = Placebo treatment group;
N = Number of administered subjects; Subj. = Number of administered subjects with at least an AE; % = Percentage of administered subjects with at least an AE;
Event = Number of AEs experienced; SAE = Serious adverse event;
At least possible related AE includes events for which the relationship with the study drug will possibly, probably or definitely related to the study drug.

ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；AE = 有害事象.

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 12.2.2-1］

b） 有害事象の分析

海外 124 試験における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 別発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した.

Day 1～Day 11（オピカポン各用量群ではオピカポンの各用量を，エンタカポン 200 mg 群及びプラセボ群ではプラセボを，1 日 1 回反復投与）では，有害事象の発現頻度は低く，オピカポン各用量群とプラセボ群で大きな違いはなかった．Day 12（オピカポン各用量群及びプラセボ群ではプラセボとレボドパ／カルビドパを，エンタカポン 200 mg 群ではエンタカポンとレボドパ／カルビドパを，1 日 3 回併用投与）では，発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，悪心，嘔吐，頭痛及び浮動性めまいであり，投与群別の内訳は，悪心がプラセボ群 18.8%（3/16 名），エンタカポン 200 mg 群 31.3%（5/16 名），オピカポン 25 mg 群 18.8%（3/16 名），50 mg 群 43.8%（7/16 名），75 mg 群 50.0%（8/16 名），嘔吐がプラセボ群 6.3%（1/16 名），エンタカポン 200 mg 群 6.3%（1/16 名），オピカポン 25 mg 群 18.8%（3/16 名），50 mg 群 12.5%（2/16 名），75 mg 群 18.8%（3/16 名），頭痛がプラセボ群 12.5%（2/16 名），エンタカポン 200 mg 群 12.5%（2/16 名），オピカポン 25 mg 群 6.3%（1/16 名），50 mg 群 6.3%（1/16 名），75 mg 群 6.3%（1/16 名），浮動性めまいがプラセボ群 12.5%（2/16 名），エンタカポン 200 mg 群 0.0%（0/16 名），オピカポン 25 mg 群 6.3%（1/16 名），50 mg 群 6.3%（1/16 名），75 mg 群 0.0%（0/16 名）であった.

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）

解析対象集団：SAF

	A (200mg Entacapone)			B (25 mg OPC)			C (50 mg OPC)			D (75 mg OPC)			E (Placebo)		
System Organ Class Preferred term	**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**	
Nb of subj. {nb. AEs} (% of subjects)		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**
心臓障害	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-
– 第二度房室ブロック	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-
– 動悸	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	-	-	-
– 回転性めまい	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	***6 {8} (37.5%)***	-	***6 {8} (37.5%)***	***5 {9} (31.3%)***	***1 {1} (6.3%)***	***4 {8} (25.0%)***	***8 {16} (50.0%)***	***2 {2} (12.5%)***	***7 {13} (43.8%)***	***8 {16} (50.0%)***	***2 {2} (12.5%)***	***8 {12} (50.0%)***	***4 {6} (25.0%)***	***1 {1} (6.3%)***	***3 {5} (18.8%)***
– 腹痛	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)
– 下痢	-	-	-	-	-	-	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-
– 鼓腸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-
– 悪心	5 {5} (31.3%)	-	5 {5} (31.3%)	3 {4} (18.8%)	-	3 {4} (18.8%)	8 {9} (50.0%)	-	7 {8} (43.8%)	8 {10} (50.0%)	1 {1} (6.3%)	8 {8} (50.0%)	4 {4} (25.0%)	1 {1} (6.3%)	3 {3} (18.8%)

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；Nb of subj. = Number of administered subjects with at least an AE；nb. AEs = Number of adverse events experienced；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 12.2.2-2］

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）（続き 1）
解析対象集団：SAF

	A (200mg Entacapone)			B (25 mg OPC)			C (50 mg OPC)			D (75 mg OPC)			E (Placebo)		
System Organ Class Preferred term	**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**		**All TEAEs**	**AEs considered at least possibly related to treatment**	
Nb of subj. {nb. AEs} (% of subjects)		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**		**Days 1-11**	**Day 12**
– 嚥下痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-
– 嘔吐	1 {2} (6.3%)	-	1 {2} (6.3%)	3 {4} (18.8%)	-	3 {4} (18.8%)	2 {4} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	2 {3} (12.5%)	3 {3} (18.8%)	-	3 {3} (18.8%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-
– 鼻炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	***1 {1} (6.3%)***	-	-	***1 {1} (6.3%)***	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
– 筋痙縮	1 {1} (6.3%)	-	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	***5 {6} (31.3%)***	***3 {3} (18.8%)***	***2 {2} (12.5%)***	***2 {4} (12.5%)***	***2 {2} (12.5%)***	***1 {2} (6.3%)***	***3 {3} (18.8%)***	-	***2 {2} (12.5%)***	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***	***5 {6} (31.3%)***	-	***4 {5} (25.0%)***
– 浮動性めまい	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	2 {3} (12.5%)	-	2 {3} (12.5%)
– 頭痛	5 {6} (31.3%)	3 {3} (18.8%)	2 {2} (12.5%)	2 {3} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	-	2 {2} (12.5%)
– 傾眠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン；Nb of subj. = Number of administered subjects with at least an AE；nb. AEs = Number of adverse events experienced；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.

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）（続き 2）
解析対象集団：SAF

	A (200mg Entacapone)			B (25 mg OPC)			C (50 mg OPC)			D (75 mg OPC)			E (Placebo)		
System Organ Class Preferred term	All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment	
Nb of subj. {nb. AEs} (% of subjects)		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12
生殖系および乳房障害	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-
– 月経困難症	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	***2 {2} (12.5%)***	-	-
– 冷汗	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-
– 粃糠疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-
– 紫斑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-
血管障害	-	-	-	-	-	-	***4 {4} (25.0%)***	***1 {1} (6.3%)***	***2 {2} (12.5%)***	***2 {2} (12.5%)***	-	***2 {2} (12.5%)***	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***
– ほてり	-	-	-	-	-	-	3 {3} (18.8%)	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	-	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)
– 静脈瘤性静脈炎	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン；Nb of subj. = Number of administered subjects with at least an AE；nb. AEs = Number of adverse events experienced；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 12.2.2-2］

（2） BIA-91067-126 試験

a） 有害事象の要約

海外 126 試験における白人健康成人及び日本人健康成人の有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26 に示した．

有害事象は，白人では全体で 51.0%（26/51 名）に 52 件認められ，投与群別の内訳は，プラセボ群 53.3%（8/15 名）に 14 件，オピカポン 5 mg 群 53.8%（7/13 名）に 19 件，25 mg 群 41.7%（5/12 名）に 7 件，50 mg 群 54.5%（6/11 名）に 12 件であった．日本人では全体で 37.0%（20/54 名）に 51 件認められ，投与群別の内訳は，プラセボ群 35.7%（5/14 名）に 17 件，オピカポン 5 mg 群 21.4%（3/14 名）に 8 件，25 mg 群 42.9%（6/14 名）に 13 件，50 mg 群 50.0%（6/12 名）に 13 件であった．オピカポン 25 mg 群と 50 mg 群では，有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった．用量増加に伴う有害事象の発現頻度の上昇は認められず，用量依存的な傾向はみられなかった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，白人では全体で 5.9%（3/51 名）に 4 件認められ，投与群別の内訳は，プラセボ群 6.7%（1/15 名）に 2 件，オピカポン 5 mg 群 15.4%（2/13 名）に 2 件であり，25 及び 50 mg 群では認められなかった．日本人では全体で 7.4%（4/54 名）に 9 件認められ，投与群別の内訳は，プラセボ群 14.3%（2/14 名）に 6 件，オピカポン 5 mg 群 7.1%（1/14 名）に 1 件，25 mg 群 7.1%（1/14 名）に 2 件であり，50 mg 群では認められなかった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，白人及び日本人のいずれでも低かった．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった．

死亡，その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった．

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）

解析対象集団：SAF

	5 mg BIA 9-1067 (N=13)	25 mg BIA 9-1067 (N=12)	50 mg BIA 9-1067 (N=11)	Overall		
				Placebo (N=15)	BIA 9-1067 (N=36)	Total (N=51)
Subjects with adverse events	7 (53.8%)	5 (41.7%)	6 (54.5%)	8 (53.3%)	18 (50.0%)	26 (51.0%)
Number of adverse events	19	7	12	14	38	52
Subjects with serious adverse events	---	---	---	---	---	---
Subjects discontinued due to adverse events	---	---	---	---	---	---
Severity (all adverse events)						
Mild	7 (53.8%) [19]	5 (41.7%) [7]	6 (54.5%) [12]	8 (53.3%) [14]	18 (50.0%) [38]	26 (51.0%) [52]
Moderate	---	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---	---
Total	7 (53.8%) [19]	5 (41.7%) [7]	6 (54.5%) [12]	8 (53.3%) [14]	18 (50.0%) [38]	26 (51.0%) [52]
Severity (Possibly/Probably related or Related events)						
Mild	2 (15.4%) [2]	---	---	1 (6.7%) [2]	2 (5.6%) [2]	3 (5.9%) [4]
Moderate	---	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---	---
Total	2 (15.4%) [2]	---	---	1 (6.7%) [2]	2 (5.6%) [2]	3 (5.9%) [4]
Relationship to study drug						
Not related	6 (46.2%) [12]	5 (41.7%) [7]	6 (54.5%) [10]	7 (46.7%) [12]	17 (47.2%) [29]	24 (47.1%) [41]
Unlikely related	4 (30.8%) [5]	---	2 (18.2%) [2]	---	6 (16.7%) [7]	6 (11.8%) [7]
Possibly related	2 (15.4%) [2]	---	---	1 (6.7%) [2]	2 (5.6%) [2]	3 (5.9%) [4]
Probably related	---	---	---	---	---	---
Related	---	---	---	---	---	---

( ) = Percentage of subjects with adverse events　[ ] = Number of adverse events　N = number of subjects studied

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-1］

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）

解析対象集団：SAF

	5 mg BIA 9-1067 (N=14)	25 mg BIA 9-1067 (N=14)	50 mg BIA 9-1067 (N=12)	Overall Placebo (N=14)	Overall BIA 9-1067 (N=40)	Total (N=54)
Subjects with adverse events	3 (21.4%)	6 (42.9%)	6 (50.0%)	5 (35.7%)	15 (37.5%)	20 (37.0%)
Number of adverse events	8	13	13	17	34	51
Subjects with serious adverse events	---	---	---	---	---	---
Subjects discontinued due to adverse events	---	---	---	---	---	---
Severity (all adverse events)						
Mild	3 (21.4%) [8]	6 (42.9%) [13]	6 (50.0%) [13]	5 (35.7%) [17]	15 (37.5%) [34]	20 (37.0%) [51]
Moderate	---	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---	---
Total	3 (21.4%) [8]	6 (42.9%) [13]	6 (50.0%) [13]	5 (35.7%) [17]	15 (37.5%) [34]	20 (37.0%) [51]
Severity (Possibly/Probably related or Related events)						
Mild	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [2]	---	2 (14.3%) [6]	2 (5.0%) [3]	4 (7.4%) [9]
Moderate	---	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---	---
Total	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [2]	---	2 (14.3%) [6]	2 (5.0%) [3]	4 (7.4%) [9]
Relationship to study drug						
Not related	2 (14.3%) [6]	5 (35.7%) [11]	6 (50.0%) [11]	5 (35.7%) [9]	13 (32.5%) [28]	18 (33.3%) [37]
Unlikely related	1 (7.1%) [1]	---	2 (16.7%) [2]	1 (7.1%) [2]	3 (7.5%) [3]	4 (7.4%) [5]
Possibly related	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [2]	---	2 (14.3%) [6]	2 (5.0%) [3]	4 (7.4%) [9]
Probably related	---	---	---	---	---	---
Related	---	---	---	---	---	---

( ) = Percentage of subjects with adverse events　[ ] = Number of adverse events　N = number of subjects studied

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-1］

b） 有害事象の分析

海外 126 試験において白人健康成人及び日本人健康成人に発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.2-28 に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-29 及び表 2.7.4.2-30 に示した.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，白人及び日本人のいずれでも，オピカポンのすべての用量群で低かった.

白人のオピカポン群では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，5 mg 群の 1 名に悪心 1 件，別の 1 名に視力障害 1 件が発現し，25 及び 50 mg 群では認められなかった.

日本人のオピカポン群では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，5 mg 群の 1 名に頭痛 1 件，25 mg 群の 1 名に動悸 1 件及び活力増進 1 件が発現し，50 mg 群では認められなかった.

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）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Total (N= 51)
Overall Total	7 (53.8%) [19]	5 (41.7%) [7]	6 (54.5%) [12]	8 (53.3%) [14]	18 (50.0%) [38]	26 (51.0%) [52]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5%) [6]	3 (25.0%) [4]	1 (9.1%) [1]	2 (13.3%) [5]	9 (25.0%) [11]	11 (21.6%) [16]
血管穿刺部位血腫	4 (30.8%) [4]	3 (25.0%) [4]	---	2 (13.3%) [5]	7 (19.4%) [8]	9 (17.6%) [13]
疲労	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
易刺激性	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
血管穿刺部位疼痛	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (15.4%) [2]	---	2 (18.2%) [4]	3 (20.0%) [3]	4 (11.1%) [6]	7 (13.7%) [9]
節足動物咬傷	---	---	1 (9.1%) [3]	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [3]	2 (3.9%) [4]
挫傷	1 (7.7%) [1]	---	---	2 (13.3%) [2]	1 (2.8%) [1]	3 (5.9%) [3]
関節損傷	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Overall Total (N= 51)
傷害、中毒および処置合併症						
サンバーン	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
胃腸障害	4 (30.8%) [4]	---	1 (9.1%) [1]	1 (6.7%) [2]	5 (13.9%) [5]	6 (11.8%) [7]
悪心	3 (23.1%) [3]	---	---	1 (6.7%) [2]	3 (8.3%) [3]	4 (7.8%) [5]
消化不良	1 (7.7%) [1]	---	1 (9.1%) [1]	---	2 (5.6%) [2]	2 (3.9%) [2]
神経系障害	1 (7.7%) [2]	---	2 (18.2%) [3]	2 (13.3%) [2]	3 (8.3%) [5]	5 (9.8%) [7]
浮動性めまい	1 (7.7%) [2]	---	1 (9.1%) [1]	1 (6.7%) [1]	2 (5.6%) [3]	3 (5.9%) [4]
頭痛	---	---	1 (9.1%) [2]	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [2]	2 (3.9%) [3]
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4%) [2]	1 (8.3%) [1]	2 (18.2%) [2]	---	5 (13.9%) [5]	5 (9.8%) [5]
背部痛	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
四肢不快感	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
筋骨格痛	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
筋骨格硬直	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
筋肉痛	---	1 (8.3%) [1]	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7%) [1]	1 (8.3%) [1]	1 (9.1%) [1]	---	3 (8.3%) [3]	3 (5.9%) [3]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Overall Total (N= 51)
皮膚および皮下組織障害						
爪変色	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
そう痒症	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
皮膚刺激	---	1 (8.3%) [1]	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
眼障害	1 (7.7%) [1]	---	---	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [1]	2 (3.9%) [2]
眼瞼刺激	---	---	---	1 (6.7%) [1]	---	1 (2.0%) [1]
視力障害	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
感染症および寄生虫症	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [1]	2 (3.9%) [2]
麦粒腫	---	---	---	1 (6.7%) [1]	---	1 (2.0%) [1]
上気道感染	---	1 (8.3%) [1]	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
血管障害	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Overall Total (N= 51)
血管障害						
ほてり	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

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）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Total (N= 54)
Overall Total	3 (21.4%) [8]	6 (42.9%) [13]	6 (50.0%) [13]	5 (35.7%) [17]	15 (37.5%) [34]	20 (37.0%) [51]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1%) [1]	3 (21.4%) [6]	4 (33.3%) [5]	3 (21.4%) [5]	8 (20.0%) [12]	11 (20.4%) [17]
血管穿刺部位血腫	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [4]	3 (25.0%) [4]	2 (14.3%) [4]	6 (15.0%) [9]	8 (14.8%) [13]
血管穿刺部位疼痛	---	1 (7.1%) [1]	1 (8.3%) [1]	---	2 (5.0%) [2]	2 (3.7%) [2]
活力増進	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
圧痛	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
神経系障害	2 (14.3%) [2]	2 (14.3%) [5]	2 (16.7%) [3]	3 (21.4%) [7]	6 (15.0%) [10]	9 (16.7%) [17]
頭痛	2 (14.3%) [2]	1 (7.1%) [1]	1 (8.3%) [1]	2 (14.3%) [4]	4 (10.0%) [4]	6 (11.1%) [8]
体位性めまい	---	1 (7.1%) [2]	---	---	1 (2.5%) [2]	1 (1.9%) [2]
傾眠	---	---	---	1 (7.1%) [2]	---	1 (1.9%) [2]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Overall Total (N= 54)
神経系障害						
緊張性頭痛	---	---	2 (16.7%) [2]	---	2 (5.0%) [2]	2 (3.7%) [2]
浮動性めまい	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
失神寸前の状態	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
失神	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (14.3%) [3]	---	1 (8.3%) [1]	1 (7.1%) [1]	3 (7.5%) [4]	4 (7.4%) [5]
節足動物咬傷	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
挫傷	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
擦過傷	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
損傷	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
裂傷	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Total (N= 54)
感染症および寄生虫症	1 (7.1%) [2]	1 (7.1%) [1]	1 (8.3%) [1]	---	3 (7.5%) [4]	3 (5.6%) [4]
上気道感染	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [1]	---	---	2 (5.0%) [2]	2 (3.7%) [2]
感染	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
ウイルス感染	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
胃腸障害	---	---	---	1 (7.1%) [2]	---	1 (1.9%) [2]
悪心	---	---	---	1 (7.1%) [2]	---	1 (1.9%) [2]
心臓障害	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
動悸	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
耳および迷路障害	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
耳鳴	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
眼障害	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
眼刺激	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Total (N= 54)
筋骨格系および結合組織障害	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
背部痛	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
腎および尿路障害	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
頻尿	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
皮膚および皮下組織障害	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
皮膚刺激	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

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）
解析対象集団：SAF

	Number of Distinct Subjects (%)					
System Organ Class Preferred Term	5 mg OPC N=13	25 mg OPC N=12	50 mg OPC N=11	Placebo N=15	OPC N=36	Total N=51
胃腸障害	1 (7.7%)	---	---	1 (6.7%)	1 (2.8%)	2 (3.9%)
悪心	1 (7.7%)	---	---	1 (6.7%)	1 (2.8%)	2 (3.9%)
眼障害	1 (7.7%)	---	---	---	1 (2.8%)	1 (2.0%)
視力障害	1 (7.7%)	---	---	---	1 (2.8%)	1 (2.0%)
Overall Total	2 (15.4%)	---	---	1 (6.7%)	2 (5.6%)	3 (5.9%)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 12-4］

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）
解析対象集団：SAF

	Number of Distinct Subjects (%)					
System Organ Class Preferred Term	5 mg OPC N=14	25 mg OPC N=14	50 mg OPC N=12	Placebo N=14	OPC N=40	Total N=54
神経系障害	1 (7.1%)	---	---	2(14.3%)	1 (2.5%)	3 (5.6%)
頭痛	1 (7.1%)	---	---	1 (7.1%)	1 (2.5%)	2 (3.7%)
傾眠	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
浮動性めまい	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
心臓障害	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
動悸	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
胃腸障害	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
悪心	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
活力増進	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
Overall Total	1 (7.1%)	1 (7.1%)	---	2 (14.3%)	2 (5.0%)	4 (7.4%)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 12-5］

（3）　BIA-91067-128 試験

a）　有害事象の要約

有害事象は 35.7%（10/28 名）に 16 件認められ，このうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 32.1%（9/28 名）に 15 件であった．有害事象の程度は，いずれも軽度又

は中等度であった．死亡，その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（［5.3.1.1-3，Section 12.1.1］，表 2.7.4.2-31）．

b） 有害事象の分析

海外 128 試験における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 別発現頻度を表 2.7.4.2-31 に示した．

発現頻度が高かった有害事象は，頭痛が 17.86%（5/28 名），腹痛及び疲労が各 7.14%（2/28 名）であり，これらはいずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった．

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）

解析対象集団：SAF

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	OPC/Total (n=28)	
	All treatment emergent AEs	TEAEs considered related to treatment
Number of Subjects [Number of Adverse Events] (% of Subjects)	10 [16] (35.71%)	9 [15] (32.14%)
神経系障害	6 [7] (21.43%)	6 [7] (21.43%)
頭痛	5 [5] (17.86%)	5 [5] (17.86%)
浮動性めまい	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
体位性めまい	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
胃腸障害	3 [5] (10.71%)	3 [5] (10.71%)
腹痛	2 [4] (7.14%)	2 [4] (7.14%)
下痢	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 [2] (7.14%)	2 [2] (7.14%)
疲労	2 [2] (7.14%)	2 [2] (7.14%)
感染症および寄生虫症	1 [1] (3.57%)	0 [0] (0.00%)
鼻咽頭炎	1 [1] (3.57%)	0 [0] (0.00%)
血管障害	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
ほてり	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)

One subject (#[redacted]) presented 2 TEAEs repetitions (abdominal pain) and was counted as 1 for this analysis
事象名：MedDRA/J ver 18.0
OPC＝ オピカポン；AE＝ 有害事象；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験） Table G］

2.7.4.2.1.2 死亡

国内第 I 相試験（国内 01 試験，国内 03 試験）及び海外第 I 相試験（海外 124 試験，海外 126 試験，海外 128 試験）では死亡は認められなかった．

国内 02 試験では，死亡は非盲検期で 1 名に認められた．海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）では，死亡は 17 名に認められ，その内訳は，海外 301 試験の非盲検期に 11 名，海外 302 試験の二重盲検期に 1 名及び非盲検期に 5 名であった．

国内 02 試験の SAF における死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-32 に示した．国内 02 試験の非盲検期では 1 名が硬膜下血腫により死亡したが，治験薬との因果関係は否定された．

海外 301 試験の OL Enrolled Set（非盲検期に移行したすべての被験者）の非盲検期における死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-33 に示した．海外 301 試験の非盲検期に死亡した被験者は 11 名であり，死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された．死亡に至った有害事象の内訳は，気道感染に関連する事象が 3 名（肺障害，死亡及び肺炎が各 1 名），心障害に関連する事象が 2 名（心血管不全及び心筋梗塞が各 1 名），塞栓症に関連する事象が 2 名（塞栓症及び肺塞栓症が各 1 名），悪性腫瘍に関連する事象が 2 名（脊椎転移及び「小細胞肺癌、病期不明」が各 1 名），多臓器不全が 1 名，突然死が 1 名であった．

海外 302 試験の RND（スクリーニングされ本試験に組み入れられた被験者のうち，治験薬投与の有無にかかわらず，無作為割付されたすべての被験者）の二重盲検期における死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-34 に示した．海外 302 試験の二重盲検期では，プラセボ群の 1 名が肺炎により死亡したが，治験薬との因果関係は否定された．

海外 302 試験の SAF の非盲検期における死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-35 に示した．海外 302 試験の非盲検期に死亡した被験者は 5 名であり，このうち 1 名は非盲検期の治験薬最終投与後 2 週間より後に認められた（non-treatment emergent）死亡であった．死亡に至った有害事象の内訳は，頭蓋脳損傷，頭蓋底骨折及び脳出血が 1 名（同一被験者に発現），敗血症性ショック，死亡（オピカポン最終投与 1 カ月後に発現，non-treatment emergent），脳出血，並びに小細胞肺癌が各 1 名であった．このうち，同一被験者 1 名に発現した頭蓋脳損傷，頭蓋底骨折及び脳出血は，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった．

死亡例の詳細は 2.7.6 項に記載した．

表 2.7.4.2-32　死亡に至った有害事象の一覧（ONO-2370-02 試験）

解析対象集団：SAF

Unique Subject Identifier	Description of Actual Arm	Category for Adverse Event	Reported Term for the Adverse Event	MedDRA PT(E)	MedDRA PT(J)	Serious Event	Category, if Serious [b)]	Start Date/Time of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event [a)]	Severity/Intensity	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Concomitant or Additional Trtmnt Given	Causality	Outcome of Adverse Eventy	End Date/Time of Adverse Event
[redacted]	ONO-2370 50mg	AE(V8-V16)	ACUTE SUBDURAL HAEMATOMA	Subdural haematoma	硬膜下血腫	Y	1,3	20[redacted]	131	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	-	Y	NOT RELATED	FATAL	2017-[redacted]

MedDRA20.1E/J

a) days until the event occurrence (the first investigational drug administration day = 1 day)

b) 1: Results in Death, 2: Is Life Threatening, 3: Requires or Prolongs Hospitalization,
4: Persist or Signif Disability/Incapacity, 5: Congenital Anomaly or Birth Defect, 6: Other Medically Important Serious Event

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）lst16_2_7_06］

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）

解析対象集団：OL Enrolled Set

Description of Planned Arm for DB period	Subject Number	Age (yrs)/ Sex[a]/ Race	Investigator Term	Preferred Term	TEAE	Date Started/ Date Stopped	Treatment Day [b] Last Dose was Taken	Severity/ Serious	Drug Event Relationship	Action Taken With Study Medication	Other Action Taken	Outcome
Placebo	[redacted]	7[redacted]/ M/ CAUCASIAN	DEATH (ACUTE CARDIOVASCULAR INSUFFICIENCY)	心血管不全	*	20[redacted]/ 20[redacted]	300	SEVERE/ Y	UNLIKELY	DRUG WITHDRAWAL	PATIENT WITHDRAWN	DIED

[a] F = female, M = male.
[b] Treatment day is the study day relative to first intake of OL IMP.
Note(s): AEs were coded using MedDRA version 14.0.
TEAEs are defined as all AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.

DB = 二重盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 1）

解析対象集団：OL Enrolled Set

Description of Planned Arm for DB period	Subject Number	Age (yrs)/ Sex[a]/ Race	Investigator Term	Preferred Term	TEAE	Date Started/ Date Stopped	Treatment Day [b] Last Dose was Taken	Severity/ Serious	Drug Event Relationship	Action Taken With Study Medication	Other Action Taken	Outcome
Entacapone 200mg	[redacted]	7[redacted] M/ CAUC ASIAN	ACUTE PNEUMOPATHY	肺障害	*	20[redacted]/ 20[redacted]	364	SEVERE/ Y	UNLIKELY	NOT APPLICABLE	OTHER: TRANSFERRED TO INTENSIVE CARE UNIT	DIED
Entacapone 200mg	[redacted]	6[redacted] M/ CAUC ASIAN	SUDDEN DEATH	突然死	*	20[redacted]/ 20[redacted]	322	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL	PATIENT WITHDRAWN	DIED

[a] F = female, M = male.
[b] Treatment day is the study day relative to first intake of OL IMP.
Note(s): AEs were coded using MedDRA version 14.0.
TEAEs are defined as all AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.

DB = 二重盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 2）

解析対象集団：OL Enrolled Set

Description of Planned Arm for DB period	Subject Number	Age (yrs)/ Sex[a]/ Race	Investigator Term	Preferred Term	TEAE	Date Started/ Date Stopped	Treatment Day [b] Last Dose was Taken	Severity/ Serious	Drug Event Relationship	Action Taken With Study Medication	Other Action Taken	Outcome
OPC 5mg/day	[redacted]	7[redacted]/ M/ CAUCASIAN	MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	*	20[redacted]/ 20[redacted]	78	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL	PATIENT WITHDRAWN/MEDICATION	DIED
OPC 5mg/day	[redacted]	6[redacted]/ F/ CAUCASIAN	DEATH POSSIBLY INFLUENZA-RELATED	死亡	*	20[redacted]/ 20[redacted]	302	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL	PATIENT WITHDRAWN	DIED
OPC 5mg/day	[redacted]	7[redacted]/ F/ CAUCASIAN	POSSIBLE POST-SURGERY THROMBOEMBOLISM	塞栓症	*	20[redacted]/ 20[redacted]	248	SEVERE/ Y	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	NONE	DIED

[a] F = female, M = male.
[b] Treatment day is the study day relative to first intake of OL IMP.
Note(s): AEs were coded using MedDRA version 14.0.
TEAEs are defined as all AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.

OPC = オピカポン；DB = 二重盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 3）

解析対象集団：OL Enrolled Set

Description of Planned Arm for DB period	Subject Number	Age (yrs)/ Sex[a]/ Race	Investigator Term	Preferred Term	TEAE	Date Started/ Date Stopped	Treatment Day [b] Last Dose was Taken	Severity/ Serious	Drug Event Relationship	Action Taken With Study Medication	Other Action Taken	Outcome
OPC 25mg/day	[redacted]	7[redacted]/ M/ CAUC ASIAN	PNEUMONIA	肺炎	*	20[redacted]/ 20[redacted]	309	SEVERE/ Y	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	OTHER: HOSPITALIZATION	DIED

[a] F = female, M = male.
[b] Treatment day is the study day relative to first intake of OL IMP.
Note(s): AEs were coded using MedDRA version 14.0.
TEAEs are defined as all AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
OPC = オピカポン；DB = 二重盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 4）

解析対象集団：OL Enrolled Set

Description of Planned Arm for DB period	Subject Number	Age (yrs)/ Sex[a]/ Race	Investigator Term	Preferred Term	TEAE	Date Started/ Date Stopped	Treatment Day [b] Last Dose was Taken	Severity/ Serious	Drug Event Relationship	Action Taken With Study Medication	Other Action Taken	Outcome
OPC 50mg/day	[redacted]	6[redacted]/ M/ CAUC ASIAN	MULTIPLE ORGAN FAILURE	多臓器不全	*	20[redacted]/ 20[redacted]	310	SEVERE/ Y	UNLIKELY	NOT APPLICABLE	OTHER: HOSPITALIZATION	DIED
OPC 50mg/day	[redacted]	6[redacted]/ M/ CAUC ASIAN	OAT CELL CARCINOMA	小細胞肺癌、病期不明	*	20[redacted]/ 20[redacted]	239	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL	PATIENT WITHDRAWN/MEDICATION/OTHER: CHEMOTHERAPY	DIED
OPC 50mg/day	[redacted]	5[redacted]/ M/ CAUC ASIAN	METASTATIC CANCER IN THE SPINE (L3). PRIMARY TUMOR NOT IDENTIFIED (TXNXM3)	脊椎転移	*	20[redacted]/ 20[redacted]	322	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL	PATIENT WITHDRAWN/MEDICATION	DIED
OPC 50mg/day	[redacted]	6[redacted]/ M/ CAUC ASIAN	SECONDARY PULMONARY EMBOLISM	肺塞栓症	*	20[redacted]/ 20[redacted]	332	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL	PATIENT WITHDRAWN	DIED

[a] F = female, M = male.
[b] Treatment day is the study day relative to first intake of OL IMP.
Note(s): AEs were coded using MedDRA version 14.0.
TEAEs are defined as all AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
OPC = オピカポン；DB = 二重盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）

解析対象集団：RANDOMISED SET

Treatment Group	Subject Number	Gender/ Age/ Race	Investigator Term	Preferred Term	TEAE	Date Started/ Date Stopped	Treatment Day Last Dose was Taken	Severity/ Serious	Drug Event Relationship	Action Taken With Study Medication/ Concomitant Therapy Irtoduced	Outcome/ Led to Study Termination
Placebo	[redacted]	M / 7[redacted] / WHITE	PNEUMONIA	肺炎	*	20[redacted] / 20[redacted]	26	SEVERE/ Y	UNLIKELY	DRUG WITHDRAWAL/N	FATAL/Y

Note(s): AEs were coded using MedDRA version 16.0.
TEAEs (flagged with *) are defined as AEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Death is defined as a fatal outcome of an (S)AE.

TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE＝ 有害事象；IMP＝ 治験薬；TE＝Treatment-emergent.

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）

解析対象集団：SAF

Treatment Group	Subject Number	Gender/ Age/ Race	Investigator Term	Preferred Term	TEAE	Date Started/ Date Stopped	Treatment Day Last OL OPC was Taken	Severity/ Serious	Drug Event Relationship	Action Taken With OPC/ Concomitant Therapy Irtoduced	Outcome/ Led to Termination of the OL Period of the Study
OPC	[redacted]	F / 5[redacted] / WHITE	SEPTIC SHOCK	敗血症性ショック	*	20[redacted] / 20[redacted]	96	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/Y	FATAL/Y
OPC	[redacted]	M / 6[redacted] / ASIAN	DEATH (UNKNOWN REASON)	死亡		20[redacted] / 20[redacted]	15	SEVERE/ Y	NOT RELATED	NOT APPLICABLE /N	FATAL/Y
OPC	[redacted]	M / 7[redacted] / WHITE	BRAIN TRAUMA	頭蓋脳損傷	*	20[redacted] / 20[redacted]	205	SEVERE/ Y	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWAL/N	FATAL/Y
			BASAL SKULL FRACTURES	頭蓋底骨折	*	20[redacted] / 20[redacted]	205	SEVERE/ Y	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWAL/N	FATAL/Y
			BRAIN HEMMORRAGE(NO MORE DATA)	脳出血	*	20[redacted] / 20[redacted]	205	SEVERE/ Y	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWAL/N	FATAL/Y
OPC	[redacted]	M / 5[redacted] / OTHER	INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE	脳出血	*	20[redacted] / 20[redacted]	95	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL/N	FATAL/Y
OPC	[redacted]	M / 6[redacted] / ASIAN	SMALL CELL LUNG CANCER	小細胞肺癌	*	20[redacted] / 20[redacted]	169	SEVERE/ Y	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWAL/Y	FATAL/Y

Note(s): AEs were coded using MedDRA version 16.0.

TEAEs (flagged with *) are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period. AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.

Death is defined as a fatal outcome of an (S)AE.

OPC＝ オピカポン；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL＝ 非盲検；AE＝ 有害事象；DB＝ 二重盲検；TE＝Treatment-emergent.

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

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）における重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-36 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-20 に示した．

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

重篤な副作用は，オピカポン 25 及び 50 mg 群の各 1.4%（2/145 名）に認められた．その内訳は，オピカポン 25 mg 群で肺炎及び失神が各 0.7%（1/145 名），50 mg 群でジスキネジア及び起立性低血圧が各 0.7%（1/145 名）であった．重篤な副作用の経過について，すべての被験者で回復又は軽快が認められた．

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）］
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
SOC	N = 147	N = 145	N = 145	N = 147	N = 145	N = 145
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	2 (1.4)	8 (5.5)	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.4)
肝胆道系障害		1 (0.7)				
胆管結石		1 (0.7)				
感染症および寄生虫症		1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	
蜂巣炎			1 (0.7)			
肺炎		1 (0.7)			1 (0.7)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	3 (2.1)				
大腿骨骨折		1 (0.7)				
上腕骨骨折	1 (0.7)					
橈骨骨折	1 (0.7)					
硬膜下血腫		1 (0.7)				
挫傷	1 (0.7)					
上肢骨折		1 (0.7)				

MedDRA ver 20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.

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）］（続き）
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
SOC	N = 147	N = 145	N = 145	N = 147	N = 145	N = 145
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.7)				
骨壊死		1 (0.7)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.7)				
胃癌第１期		1 (0.7)				
神経系障害		1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)
ジスキネジア			1 (0.7)			1 (0.7)
失神		1 (0.7)			1 (0.7)	
パーキンソン病		1 (0.7)				
血管障害		1 (0.7)	2 (1.4)			1 (0.7)
血腫			1 (0.7)			
起立性低血圧			1 (0.7)			1 (0.7)
末梢動脈閉塞性疾患		1 (0.7)				

MedDRA ver 20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.1.3.1.2-1］

2） 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

国内 02 試験の非盲検期における重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-37 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-20 に示した．

重篤な有害事象（死亡を含む）は 14.6%（57/391 名）に認められた．PT 別で，2 名以上に発現した重篤な有害事象は，パーキンソン病が 1.8%（7/391 名），誤嚥性肺炎が 1.0%（4/391 名），肺炎が 0.8%（3/391 名），イレウス，脊椎圧迫骨折，良性前立腺肥大症及び胸膜炎が各 0.5%（2/391 名）であった．

重篤な副作用は 2.6%（10/391 名）に認められた．その内訳は，完全房室ブロック，イレウス，腸の軸捻転，大腸ポリープ，活動性低下，発熱，肺炎，乳癌，前立腺癌，ジスキネジア，パーキンソン病及び幻視が各 0.3%（1/391 名）（活動性低下及び肺炎，並びに大腸ポリープ及び前立腺癌はそれぞれ同一被験者に発現）であった．重篤な副作用の経過について，未回復のまま試験を終了した 1 名（大腸ポリープ及び前立腺癌）を除くすべての被験者で回復又は軽快が認められた．

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）

解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
全体	57 (14.6)	10 (2.6)
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.3)
完全房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)	
白内障	1 (0.3)	
胃腸障害	13 (3.3)	3 (0.8)
腹痛	1 (0.3)	
嚥下障害	1 (0.3)	
腸炎	1 (0.3)	
出血性胃潰瘍	1 (0.3)	
イレウス	2 (0.5)	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)	
腸閉塞	1 (0.3)	
腸間膜静脈血栓症	1 (0.3)	
直腸潰瘍	1 (0.3)	
腸の軸捻転	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)	
大腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸捻転	1 (0.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.0)	2 (0.5)
活動性低下	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)	
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
治療効果短縮	1 (0.3)	
感染症および寄生虫症	4 (1.0)	1 (0.3)
肺炎	3 (0.8)	1 (0.3)
細菌性肺炎	1 (0.3)	
傷害、中毒および処置合併症	12 (3.1)	
鎖骨骨折	1 (0.3)	
圧迫骨折	1 (0.3)	
上腕骨骨折	1 (0.3)	
顎の骨折	1 (0.3)	
裂傷	1 (0.3)	
肺挫傷	1 (0.3)	
肋骨骨折	1 (0.3)	
肩甲骨骨折	1 (0.3)	
脊椎圧迫骨折	2 (0.5)	
脊椎骨折	1 (0.3)	
くも膜下出血	1 (0.3)	
硬膜下血腫	1 (0.3)	
挫傷	1 (0.3)	
下肢骨折	1 (0.3)	
熱中症	1 (0.3)	
臨床検査	1 (0.3)	
国際標準比増加	1 (0.3)	
代謝および栄養障害	2 (0.5)	

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
脱水	1 (0.3)	
食欲減退	1 (0.3)	
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.8)	
背部痛	1 (0.3)	
四肢痛	1 (0.3)	
足変形	1 (0.3)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.3)	2 (0.5)
乳癌	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸癌	1 (0.3)	
シュワン細胞腫	1 (0.3)	
遠隔転移を伴う結腸癌	1 (0.3)	
前立腺癌	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	11 (2.8)	2 (0.5)
ジスキネジア	1 (0.3)	1 (0.3)
運動障害	1 (0.3)	
不全対麻痺	1 (0.3)	
頚髄神経根障害	1 (0.3)	
パーキンソン病	7 (1.8)	1 (0.3)
精神障害	2 (0.5)	1 (0.3)
幻視	1 (0.3)	1 (0.3)
精神疲労	1 (0.3)	
腎および尿路障害	1 (0.3)	
尿閉	1 (0.3)	

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
生殖系および乳房障害	2 (0.5)	
良性前立腺肥大症	2 (0.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (2.3)	
血胸	1 (0.3)	
胸膜炎	2 (0.5)	
誤嚥性肺炎	4 (1.0)	
気胸	1 (0.3)	
呼吸不全	1 (0.3)	
血管障害	2 (0.5)	
静脈瘤	1 (0.3)	
四肢静脈血栓症	1 (0.3)	

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.3.1.2-1］

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごとの重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-21 に示した．

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごとの重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は，DB プラセボ群で 15.9%（22/138 名），DB 25 mg 群で 15.4%（20/130 名），DB 50 mg 群で 12.2%（15/123 名），重篤な副作用の発現頻度は，DB プラセボ群で 2.9%（4/138 名），DB 25 mg 群で 3.1%（4/130 名），DB 50 mg 群で 1.6%（2/123 名）であった．これらの発現頻度は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群のいずれの投与群においても，大きな違いはなかった．

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

国内 01 試験及び国内 03 試験では，重篤な有害事象は認められなかった．

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，並びに海外第Ⅲ相試験併合成績における重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-38，表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.2-40 に，海外 301 試験の Enrolled Set（スクリーニングされ，組み入れられたすべての被験者）及び海外 302 試験の RND の二重盲検期における重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-22 及び表 2.7.4.7-23 に示した．

重篤な有害事象の発現頻度は海外第Ⅲ相試験の両試験で低かった．海外 301 試験ではプラセボ群に比べてエンタカポン群で大きな違いはなく，オピカポンのいずれの用量群でも数値上低かった．一方，海外 302 試験ではプラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で大きな違いはなく，50 mg 群で数値上高かった．

海外 301 試験の二重盲検期では，重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群で 5.0%（6/121 名），エンタカポン群で 6.6%（8/122 名），オピカポン 5 mg 群で 3.3%（4/122 名），25 mg 群で 0.8%（1/119 名），50 mg 群で 3.5%（4/115 名）であった．いずれかの投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は転倒のみであり，エンタカポン群で 1.6%（2/122 名）に認められた．

海外 302 試験の二重盲検期では，重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群で 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群で 3.2%（4/125 名），50 mg 群で 6.0%（9/150 名）であった．いずれの投与群でも，2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった．

海外第Ⅲ相試験併合成績において，重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ群の 4.3%（11/257 名）とオピカポン 25 mg 群の 2.0%（5/244 名）及び 50 mg 群の 4.9%（13/265 名）で大きな違いはなかった．2 名以上に発現した重篤な有害事象はジスキネジアのみであり，全オピカポン群で 0.4%（2/509 名）［オピカポン 25 mg 群 0.4%（1/244 名）及び 50 mg 群 0.4%（1/265 名）］に認められた．

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）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Number of Subjects With at Least One TESAE	n (%)	6 (5.0%)	8 (6.6%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	4 (3.5%)	9 (2.5%)
心臓障害	M n (%)	- 2	1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
不安定狭心症	M n (%)	- 1	1 (0.8%)	-	-	-	-
急性肺性心	M n (%)	- 1	1 (0.8%)	-	-	-	-
冠動脈疾患	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
眼障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
視力障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
胃腸障害	M n (%)	3 1 (0.8%)	-	-	-	2 2 (1.7%)	2 2 (0.6%)
便秘	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
十二指腸炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
胃炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
鼡径ヘルニア	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
急性膵炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.12.5］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
肝胆道系障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
胆石症	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
急性肝炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	M n (%)	-	2 2 (1.6%)	-	-	-	-
感染性胆嚢炎	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
丹毒	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	
傷害、中毒および処置合併症	M n (%)	1 1 (0.8%)	4 2 (1.6%)	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
挫傷	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
転倒	M n (%)	-	2 2 (1.6%)	-	-	-	-
大腿骨骨折	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
溺水	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
手首関節骨折	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
臨床検査	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
肝酵素上昇	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
筋骨格系および結合組織障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
背部痛	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
四肢痛	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M n (%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	-	2 2 (0.6%)
基底細胞癌	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
耳の良性新生物	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
ボーエン病	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
表在拡大型黒色腫、病期不明	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
神経系障害	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
ジスキネジー	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
失神	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
腎および尿路障害	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
尿路の炎症	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
誤嚥性肺炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
肺塞栓症	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
血管障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
高血圧	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
起立性低血圧	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.12.5］

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）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC 25mg/day (N = 125)		OPC 50mg/day (N = 150)		Placebo (N = 136)		Total OPC (N = 275)	
Number of Subjects With at Least One TESAE	n (%)		4	(3.2%)	9	(6.0%)	5	(3.7%)	13	(4.7%)
胃腸障害	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
悪心	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
肝胆道系障害	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
急性胆嚢炎	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.4%)
肺炎	M	n (%)	0	0	0	0	1	1 (0.7%)	0	0
急性腎盂腎炎	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	M	n (%)	0	0	2	1 (0.7%)	2	2 (1.5%)	2	1 (0.4%)
転倒	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
大腿骨頚部骨折	M	n (%)	0	0	0	0	1	1 (0.7%)	0	0
頭部損傷	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
橈骨骨折	M	n (%)	0	0	0	0	1	1 (0.7%)	0	0

Note(s): TESAEs are defined as SAEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；SAE = 重篤な有害事象；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.3.1.5］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OPC 25mg/day (N = 125)	OPC 50mg/day (N = 150)	Placebo (N = 136)	Total OPC (N = 275)
臨床検査	M	0	1	0	1
	n (%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
前立腺生検	M	0	1	0	1
	n (%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	M	1	0	0	1
	n (%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)
変形性関節症	M	1	0	0	1
	n (%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M	0	1	1	1
	n (%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)
基底細胞癌	M	0	1	0	1
	n (%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
卵巣癌	M	0	0	1	0
	n (%)	0	0	1 (0.7%)	0
神経系障害	M	1	0	1	1
	n (%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)
認知障害	M	0	0	1	0
	n (%)	0	0	1 (0.7%)	0
ジスキネジー	M	1	0	0	1
	n (%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)
精神障害	M	0	1	0	1
	n (%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
熱性譫妄	M	0	1	0	1
	n (%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

Note(s): TESAEs are defined as SAEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；SAE = 重篤な有害事象；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OPC 25mg/day (N = 125)	OPC 50mg/day (N = 150)	Placebo (N = 136)	Total OPC (N = 275)
腎および尿路障害	M n (%)	2 2 (1.6%)	0 0	1 1 (0.7%)	2 2 (0.7%)
腎不全	M n (%)	0 0	0 0	1 1 (0.7%)	0 0
急性腎不全	M n (%)	1 1 (0.8%)	0 0	0 0	1 1 (0.4%)
尿閉	M n (%)	1 1 (0.8%)	0 0	0 0	1 1 (0.4%)
生殖系および乳房障害	M n (%)	0 0	1 1 (0.7%)	0 0	1 1 (0.4%)
膀胱瘤	M n (%)	0 0	1 1 (0.7%)	0 0	1 1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M n (%)	0 0	2 2 (1.3%)	0 0	2 2 (0.7%)
胸水	M n (%)	0 0	1 1 (0.7%)	0 0	1 1 (0.4%)
肺塞栓症	M n (%)	0 0	1 1 (0.7%)	0 0	1 1 (0.4%)

Note(s): TESAEs are defined as SAEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；SAE = 重篤な有害事象；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.3.1.5］

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）
解析対象集団：SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Number (%) of subjects			
	Placebo (N=257)	OPC 25 mg (N=244)	OPC 50 mg (N=265)	Total OPC (N=509)
Any serious TEAE	11 (4.3)	5 (2.0)	13 (4.9)	18 (3.5)
心臓障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.4)	0	0	0
視力障害	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.4)	0	3 (1.1)	3 (0.6)
便秘	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
十二指腸炎	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	1 (0.4)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪心	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性膵炎	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性肝炎	1 (0.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺炎	1 (0.4)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
転倒	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4)	0	0	0
頭部損傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
溺水	1 (0.4)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4)	0	0	0
臨床検査	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
前立腺生検	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
背部痛	1 (0.4)	0	0	0
変形性関節症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.3.2 改変］

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）（続き）
解析対象集団：SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Number (%) of subjects			
	Placebo (N=257)	OPC 25 mg (N=244)	OPC 50 mg (N=265)	Total OPC (N=509)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ボーエン病	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
卵巣癌	1 (0.4)	0	0	0
表在拡大型黒色腫、病期不明	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
認知障害	1 (0.4)	0	0	0
ジスキネジア	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
精神障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
熱性譫妄	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.4)	2 (0.8)	0	2 (0.4)
腎不全	1 (0.4)	0	0	0
急性腎不全	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿閉	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膀胱瘤	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)
胸水	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	1 (0.4)	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン.
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.3.2 改変］

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 試験の非盲検期における重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-41 及び表 2.7.4.2-42 に，海外 301 試験及び海外 302 試験の OL Enrolled Set の非盲検期における重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-24 及び表 2.7.4.7-25 に示した.

海外 301 試験の非盲検期では，重篤な有害事象の発現頻度は 9.7%（48/495 名）であった. 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，腸閉塞，悪性黒色腫（表皮内悪性黒色腫を含む）及

び馬尾症候群が各 0.6%（3/495 名），心房細動，気管支炎，肺炎，足関節部骨折，基底細胞癌，坐骨神経痛，良性前立腺肥大症及び高血圧が各 0.4%（2/495 名）であった．

海外 302 試験の非盲検期では，重篤な有害事象の発現頻度は 11.0%（39/353 名）であった．さらに，非盲検期の治験薬最終投与後 2 週間より後に認められた（non-treatment emergent）死亡が 0.3%（1/353 名）に発現した（2.7.4.2.1.2 死亡参照）．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，発熱，転倒，頭部損傷，背部痛，脳出血及び錯乱状態が各 0.6%（2/353 名）であった．

表 2.7.4.2-41　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OL OPC (N=495)
Number of subjects with at least one TESAE	n (%)	48 (9.7%)
血液およびリンパ系障害	M n (%)	2 2 (0.4%)
貧血	M n (%)	1 1 (0.2%)
鉄欠乏性貧血	M n (%)	1 1 (0.2%)
心臓障害	M n (%)	9 5 (1.0%)
狭心症	M n (%)	1 1 (0.2%)
心房細動	M n (%)	2 2 (0.4%)
心臓性喘息	M n (%)	1 1 (0.2%)
心不全	M n (%)	1 1 (0.2%)
心原性ショック	M n (%)	1 1 (0.2%)
心血管不全	M n (%)	1 1 (0.2%)
冠動脈疾患	M n (%)	1 1 (0.2%)
心筋梗塞	M n (%)	1 1 (0.2%)
内分泌障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
甲状腺機能亢進症	M n (%)	1 1 (0.2%)
胃腸障害	M n (%)	8 8 (1.6%)
腹部ヘルニア	M n (%)	1 1 (0.2%)
痔核	M n (%)	1 1 (0.2%)
鼡径ヘルニア	M n (%)	1 1 (0.2%)
腸閉塞	M n (%)	3 3 (0.6%)
膵炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
慢性膵炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	M n (%)	6 6 (1.2%)
無力症	M n (%)	1 1 (0.2%)
死亡	M n (%)	1 1 (0.2%)
薬効低下	M n (%)	1 1 (0.2%)
粘膜の炎症	M n (%)	1 1 (0.2%)
多臓器不全	M n (%)	1 1 (0.2%)
突然死	M n (%)	1 1 (0.2%)
肝胆道系障害	M n (%)	4 2 (0.4%)
胆管結石	M n (%)	1 1 (0.2%)
胆嚢炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
胆石症	M n (%)	1 1 (0.2%)
胆汁うっ滞性黄疸	M n (%)	1 1 (0.2%)

Note(s): TESAEs are defined as all serious AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
Serious AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；OL = 非盲検；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.11］

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）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OL OPC (N=495)
感染症および寄生虫症	M n (%)	9 9 (1.8%)
虫垂炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
気管支炎	M n (%)	2 2 (0.4%)
気管支肺炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
感染性胆嚢炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
インフルエンザ	M n (%)	1 1 (0.2%)
肺炎	M n (%)	2 2 (0.4%)
尿路性敗血症	M n (%)	1 1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	M n (%)	7 6 (1.2%)
足関節部骨折	M n (%)	2 2 (0.4%)
椎骨脱臼	M n (%)	1 1 (0.2%)
肋骨骨折	M n (%)	1 1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	M n (%)	2 1 (0.2%)
手首関節骨折	M n (%)	1 1 (0.2%)
臨床検査	M n (%)	3 2 (0.4%)
心筋酵素増加	M n (%)	1 1 (0.2%)
便潜血陽性	M n (%)	1 1 (0.2%)
体重減少	M n (%)	1 1 (0.2%)
代謝および栄養障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
脱水	M n (%)	1 1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	M n (%)	3 2 (0.4%)
関節炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
腰部脊柱管狭窄症	M n (%)	1 1 (0.2%)
肩回旋筋腱板症候群	M n (%)	1 1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M n (%)	10 9 (1.8%)
副腎腺腫	M n (%)	1 1 (0.2%)
基底細胞癌	M n (%)	2 2 (0.4%)
脳新生物	M n (%)	1 1 (0.2%)
悪性黒色腫	M n (%)	2 2 (0.4%)
表皮内悪性黒色腫	M n (%)	1 1 (0.2%)
脊椎転移	M n (%)	1 1 (0.2%)
前立腺癌	M n (%)	1 1 (0.2%)
小細胞肺癌、病期不明	M n (%)	1 1 (0.2%)
神経系障害	M n (%)	15 11 (2.2%)
馬尾症候群	M n (%)	4 3 (0.6%)

Note(s): TESAEs are defined as all serious AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
Serious AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；OL = 非盲検；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

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）

（続き 2）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OL OPC (N=495)
神経系障害		
認知症	M n (%)	1 1 (0.2%)
てんかん	M n (%)	1 1 (0.2%)
頭蓋内出血	M n (%)	1 1 (0.2%)
不全片麻痺	M n (%)	1 1 (0.2%)
虚血性脳卒中	M n (%)	1 1 (0.2%)
神経根炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
坐骨神経痛	M n (%)	2 2 (0.4%)
脊髄圧迫	M n (%)	1 1 (0.2%)
失神	M n (%)	1 1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	M n (%)	1 1 (0.2%)
精神障害	M n (%)	3 3 (0.6%)
攻撃性	M n (%)	1 1 (0.2%)
身体疾患による不安障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
嫉妬妄想	M n (%)	1 1 (0.2%)
腎および尿路障害	M n (%)	8 5 (1.0%)
尿路結石	M n (%)	1 1 (0.2%)
血尿	M n (%)	1 1 (0.2%)
腎仙痛	M n (%)	1 1 (0.2%)
急性腎不全	M n (%)	1 1 (0.2%)
腹圧性尿失禁	M n (%)	1 1 (0.2%)
尿閉	M n (%)	3 1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	M n (%)	2 2 (0.4%)
良性前立腺肥大症	M n (%)	2 2 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M n (%)	5 5 (1.0%)
鼻出血	M n (%)	1 1 (0.2%)
胸水症	M n (%)	1 1 (0.2%)
肺障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
肺塞栓症	M n (%)	1 1 (0.2%)
呼吸不全	M n (%)	1 1 (0.2%)
血管障害	M n (%)	4 4 (0.8%)
塞栓症	M n (%)	1 1 (0.2%)
高血圧	M n (%)	2 2 (0.4%)
高血圧クリーゼ	M n (%)	1 1 (0.2%)

Note(s): TESAEs are defined as all serious AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
Serious AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；OL = 非盲検；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.11］

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）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT		Statistic		OPC (N = 353)
Number of Subjects With at Least One TESAE		n (%)		39 (11.0%)
血液およびリンパ系障害	M	n (%)	1	1 (0.3%)
血小板減少症	M	n (%)	1	1 (0.3%)
心臓障害	M	n (%)	3	3 (0.8%)
狭心症	M	n (%)	1	1 (0.3%)
完全房室ブロック	M	n (%)	1	1 (0.3%)
うっ血性心不全	M	n (%)	1	1 (0.3%)
胃腸障害	M	n (%)	3	3 (0.8%)
上腹部痛	M	n (%)	1	1 (0.3%)
便秘	M	n (%)	1	1 (0.3%)
下痢	M	n (%)	1	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	M	n (%)	4	4 (1.1%)
医療機器位置異常	M	n (%)	1	1 (0.3%)
倦怠感	M	n (%)	1	1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.3.1.5］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)	
一般・全身障害および投与部位の状態 (cont'd)				
発熱	M	n (%)	2	2 (0.6%)
肝胆道系障害	M	n (%)	4	2 (0.6%)
胆嚢炎	M	n (%)	1	1 (0.3%)
急性胆嚢炎	M	n (%)	1	1 (0.3%)
慢性胆嚢炎	M	n (%)	1	1 (0.3%)
胆石症	M	n (%)	1	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	M	n (%)	6	6 (1.7%)
蜂巣炎	M	n (%)	1	1 (0.3%)
インフルエンザ	M	n (%)	1	1 (0.3%)
肺炎	M	n (%)	1	1 (0.3%)
腎盂腎炎	M	n (%)	1	1 (0.3%)
敗血症性ショック	M	n (%)	1	1 (0.3%)
尿路感染	M	n (%)	1	1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)
傷害、中毒および処置合併症	M	n (%)	15　11 (3.1%)
脳振盪	M	n (%)	1　1 (0.3%)
頭蓋脳損傷	M	n (%)	1　1 (0.3%)
転倒	M	n (%)	2　2 (0.6%)
大腿骨頚部骨折	M	n (%)	1　1 (0.3%)
手骨折	M	n (%)	1　1 (0.3%)
頭部損傷	M	n (%)	2　2 (0.6%)
股関節部骨折	M	n (%)	1　1 (0.3%)
裂傷	M	n (%)	1　1 (0.3%)
中毒	M	n (%)	1　1 (0.3%)
恥骨骨折	M	n (%)	1　1 (0.3%)
橈骨骨折	M	n (%)	1　1 (0.3%)
交通事故	M	n (%)	1　1 (0.3%)
頭蓋底骨折	M	n (%)	1　1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)	
代謝および栄養障害	M	n (%)	1	1 (0.3%)
低血糖症	M	n (%)	1	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	M	n (%)	3	3 (0.8%)
背部痛	M	n (%)	2	2 (0.6%)
変形性関節症	M	n (%)	1	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M	n (%)	2	2 (0.6%)
胃腺腫	M	n (%)	1	1 (0.3%)
小細胞肺癌	M	n (%)	1	1 (0.3%)
神経系障害	M	n (%)	7	6 (1.7%)
頚動脈閉塞	M	n (%)	1	1 (0.3%)
脳出血	M	n (%)	2	2 (0.6%)
ジスキネジー	M	n (%)	1	1 (0.3%)
虚血性脳卒中	M	n (%)	1	1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 4）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)
神経系障害 (cont'd)			
不全麻痺	M	n (%)	1　1 (0.3%)
パーキンソン病	M	n (%)	1　1 (0.3%)
精神障害	M	n (%)	6　6 (1.7%)
異常行動	M	n (%)	1　1 (0.3%)
激越性うつ病	M	n (%)	1　1 (0.3%)
錯乱状態	M	n (%)	2　2 (0.6%)
うつ病	M	n (%)	1　1 (0.3%)
幻聴	M	n (%)	1　1 (0.3%)
腎および尿路障害	M	n (%)	2　2 (0.6%)
腎結石症	M	n (%)	1　1 (0.3%)
尿閉	M	n (%)	1　1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 5）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)
生殖系および乳房障害	M	n (%)	1　1 (0.3%)
腟脱	M	n (%)	1　1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M	n (%)	1　1 (0.3%)
慢性閉塞性肺疾患	M	n (%)	1　1 (0.3%)
血管障害	M	n (%)	3　3 (0.8%)
低血圧	M	n (%)	1　1 (0.3%)
リンパ嚢腫	M	n (%)	1　1 (0.3%)
起立性低血圧	M	n (%)	1　1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.3.1.5］

6） 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 試験では，重篤な有害事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1） 投与中止に至った有害事象

（1） 国内第Ⅱ相試験［ONO-2370-02 試験，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）における投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-43 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.7-26 に示した．

投与中止に至った有害事象は，プラセボ群で 2.0%（3/147 名），オピカポン 25 mg 群で 4.1%（6/145 名），50 mg 群で 6.2%（9/145 名）に認められた．PT 別で，2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，ジスキネジア，幻覚及び幻視であり，投与群別の内訳は，ジスキネジアがプラセボ群 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群 0.7%（1/145 名），50 mg 群 1.4%（2/145 名），幻覚がオピカポン 25 mg 群 1.4%（2/145 名），50 mg 群 0.7%（1/145 名），幻視がオピカポン 25 mg 群 0.7%（1/145 名），50 mg 群 1.4%（2/145 名）であった．

投与中止に至った副作用は，プラセボ群で 1.4%（2/147 名），オピカポン 25 mg 群で 2.1%（3/145 名），50 mg 群で 4.8%（7/145 名）に認められた．その内訳は，プラセボ群で倦怠感及びジスキネジアが各 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で幻覚が 1.4%（2/145 名），ジスキネジア，幻視，頻尿及び潮紅が各 0.7%（1/145 名）（幻覚，幻視，頻尿及び潮紅は同一被験者に発現），50 mg 群でジスキネジア及び幻視が各 1.4%（2/145 名），譫妄，幻覚，故意の自傷行為，発疹及び血圧変動が各 0.7%（1/145 名）（幻視及び譫妄，並びに幻視及び故意の自傷行為はそれぞれ同一被験者に発現）であった．投与中止に至った副作用の経過について，すべての被験者で回復が認められた．

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）］
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
SOC	N = 147	N = 145	N = 145	N = 147	N = 145	N = 145
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	3 (2.0)	6 (4.1)	9 (6.2)	2 (1.4)	3 (2.1)	7 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)			1 (0.7)		
倦怠感	1 (0.7)			1 (0.7)		
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.4)				
硬膜下血腫		1 (0.7)				
上肢骨折		1 (0.7)				
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.7)	1 (0.7)			
骨壊死		1 (0.7)				
脊柱管狭窄症			1 (0.7)			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)					
胃腺腫	1 (0.7)					

MedDRA ver 20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.

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）］（続き 1）
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
SOC	N = 147	N = 145	N = 145	N = 147	N = 145	N = 145
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
神経系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)
ジスキネジア	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)
精神障害		2 (1.4)	3 (2.1)		2 (1.4)	3 (2.1)
譫妄			1 (0.7)			1 (0.7)
幻覚		2 (1.4)	1 (0.7)		2 (1.4)	1 (0.7)
幻視		1 (0.7)	2 (1.4)		1 (0.7)	2 (1.4)
故意の自傷行為			1 (0.7)			1 (0.7)
腎および尿路障害		1 (0.7)			1 (0.7)	
頻尿		1 (0.7)			1 (0.7)	
皮膚および皮下組織障害			3 (2.1)			1 (0.7)
接触皮膚炎			1 (0.7)			

MedDRA ver 20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.

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）］（続き 2）
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
SOC	N = 147	N = 145	N = 145	N = 147	N = 145	N = 145
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮下出血			1 (0.7)			
発疹			1 (0.7)			1 (0.7)
血管障害		1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)
血圧変動			1 (0.7)			1 (0.7)
潮紅		1 (0.7)			1 (0.7)	

MedDRA ver 20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.1.3.1.3-1］

（2） 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

国内 02 試験の非盲検期における投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-44 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.7-26 に示した．

投与中止に至った有害事象は 5.9%（23/391 名）に認められた．PT 別で，2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，パーキンソン病が 1.0%（4/391 名），幻覚が 0.5%（2/391 名）であった．

投与中止に至った副作用は 2.8%（11/391 名）に認められた．その内訳は，幻覚が 0.5%（2/391 名），悪心，活動性低下，発熱，乳癌，浮動性めまい，パーキンソン病，激越，湿疹及び蕁麻疹が各 0.3%（1/391 名）であった．投与中止に至った副作用の経過について，未回復のまま試験を終了した 1 名（浮動性めまい）を除くすべての被験者で回復又は軽快が認められた．

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）

解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
全体	23 (5.9)	11 (2.8)
胃腸障害	2 (0.5)	1 (0.3)
イレウス	1 (0.3)	
悪心	1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.8)	2 (0.5)
活動性低下	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)	
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	
硬膜下血腫	1 (0.3)	
臨床検査	1 (0.3)	
国際標準比増加	1 (0.3)	
代謝および栄養障害	1 (0.3)	
脱水	1 (0.3)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.8)	1 (0.3)
乳癌	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸癌	1 (0.3)	
シュワン細胞腫	1 (0.3)	
神経系障害	7 (1.8)	2 (0.5)

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.

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）（続き）

解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)
不全対麻痺	1 (0.3)	
パーキンソン病	4 (1.0)	1 (0.3)
頭部下垂症候群	1 (0.3)	
精神障害	4 (1.0)	3 (0.8)
激越	1 (0.3)	1 (0.3)
譫妄	1 (0.3)	
幻覚	2 (0.5)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.5)	2 (0.5)
湿疹	1 (0.3)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.3)

MedDRA ver 20.1J
非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.3.1.3-1］

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごとの投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-27 に示した．

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごとの投与中止に至った有害事象の発現頻度は，DB プラセボ群で 5.8%（8/138 名），DB 25 mg 群で 6.9%（9/130 名），DB 50 mg 群で 4.9%（6/123 名），投与中止に至った副作用の発現頻度は，DB プラセボ群で 2.9%（4/138 名），DB 25 mg 群で 4.6%（6/130 名），DB 50 mg 群で 0.8%（1/123 名）であった．これらの発現頻度は，投与群間で大きな違いはなかった．

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

国内 03 試験では，その他の重要な有害事象は認められなかった．

国内 01 試験では，重要な有害事象として治験中止に至った有害事象（感染性腸炎）が 1 名 1 件認められた．治験中止に至った有害事象はパートⅡのオピカポン 50 mg 群（コホート M2）の第2期に認められた中等度の感染性腸炎であり，治験薬との因果関係は否定された．その他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-28 に示した．

（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 試験の二重盲検期における投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-45 及び表 2.7.4.2-46 に，海外第Ⅲ相試験併合成績において，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 別発現頻度を表 2.7.4.2-47 に，海外 301 試験の Enrolled Set 及び海外 302 試験の RND の二重盲検期における投与中止に至った有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-29 及び表 2.7.4.7-30 に示した．

海外 301 試験の二重盲検期では，投与中止に至った有害事象の発現頻度は，プラセボ群で 6.6%（8/121 名），エンタカポン群で 6.6%（8/122 名），オピカポン 5 mg 群で 5.7%（7/122 名），25 mg 群で 6.7%（8/119 名），50 mg 群で 4.3%（5/115 名）であった．海外 302 試験の二重盲検期では，投与中止に至った有害事象の発現頻度は，プラセボ群で 7.4%（10/136 名），オピカポン 25 mg 群で 4.0%（5/125 名），50 mg 群で 12.0%（18/150 名）であった．両試験のいずれかの投与群で 3 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，いずれも海外 302 試験のオピカポン 50 mg 群で認められたジスキネジア 5.3%（8/150 名）及び嘔吐 2.0%（3/150 名）であった．なお，投与中止に至った有害事象の大半は，各投与群で 1 名のみに認められた．

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

表 2.7.4.2-45　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）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of IMP	n (%)	8 (6.6%)	8 (6.6%)	7 (5.7%)	8 (6.7%)	5 (4.3%)	20 (5.6%)
心臓障害	M n (%)	- 1	1 (0.8%)	-	-	2 1 (0.9%)	2 1 (0.3%)
不安定狭心症	M n (%)	- 1	1 (0.8%)	-	-	-	-
動悸	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
頻脈	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
胃腸障害	M n (%)	5 3 (2.5%)	2 2 (1.6%)	2 2 (1.6%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.9%)	4 4 (1.1%)
腹痛	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	-		
下痢	M n (%)	1 1 (0.8%)	2 2 (1.6%)	-	-	-	1 1 (0.3%)
十二指腸炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
消化不良	M n (%)	-	-	-	-	-	-
嚥下障害	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
胃炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	1 1 (0.3%)
急性膵炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
流涎過多	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；IMP = 治験薬；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.12.12］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
胃腸障害							
嘔吐	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	M n (%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
薬効低下	M n (%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
肝胆道系障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
急性肝炎	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
臨床検査	M n (%)	1 1 (0.8%)	2 2 (1.6%)	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
肝酵素上昇	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
体重減少	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	2 2 (1.7%)	-	3 3 (0.8%)
筋肉内出血	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
筋力低下	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
筋肉痛	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.3%)
神経系障害	M n (%)	5 4 (3.3%)	2 2 (1.6%)	2 2 (1.6%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.9%)	4 4 (1.1%)
無動	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
神経系障害							
浮動性めまい	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
味覚異常	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
ジスキネジー	M n (%)	-	-	2 2 (1.6%)	-	-	2 2 (0.6%)
すくみ現象	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
頭痛	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-		-	-
筋緊張低下	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
運動機能障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
失神	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
振戦	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	-	-	-
精神障害	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	4 4 (3.4%)	2 2 (1.7%)	7 7 (2.0%)
幻覚	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
幻聴	M n (%)	-	-	-	-	1 1 (0.9%)	1 1 (0.3%)
幻視	M n (%)	-	-	1 1 (0.8%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.9%)	3 3 (0.8%)
不眠症	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
睡眠発作	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone 200mg (N=122)	OPC 5mg (N=122)	OPC 25mg (N=119)	OPC 50mg (N=115)	Total OPC (N=356)
腎および尿路障害	M n (%)	-	2 2 (1.6%)	-	-	-	-
遺尿	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
尿路の炎症	M n (%)	-	1 1 (0.8%)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
発疹	M n (%)	-	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
血管障害	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)
高血圧	M n (%)	1 1 (0.8%)	-	-	1 1 (0.8%)	-	1 1 (0.3%)

Note(s): TEAE are defined as all AE with onset or worsening after first intake of IMP up to two weeks after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension).
TE according to this definition were medically reviewed during BDRM and considered treatment-emergent if appropriate.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent；BDRM = Blind data review meeting.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.12.12］

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）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC 25mg/day (N = 125)		OPC 50mg/day (N = 150)		Placebo (N = 136)		Total OPC (N = 275)	
Number of Subjects With at Least One TEAE that led to Study Termination		n (%)	5	(4.0%)	18	(12.0%)	10	(7.4%)	23	(8.4%)
心臓障害	M	n (%)	1	1 (0.8%)	0	0	0	0	1	1 (0.4%)
動悸	M	n (%)	1	1 (0.8%)	0	0	0	0	1	1 (0.4%)
胃腸障害	M	n (%)	1	1 (0.8%)	7	4 (2.7%)	1	1 (0.7%)	8	5 (1.8%)
腹痛	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
上腹部痛	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
悪心	M	n (%)	1	1 (0.8%)	2	2 (1.3%)	0	0	3	3 (1.1%)
嘔吐	M	n (%)	0	0	3	3 (2.0%)	1	1 (0.7%)	3	3 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
活力増進	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)

Note(s): TEAEs are defined as AEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.3.1.6］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OPC 25mg/day (N = 125)		OPC 50mg/day (N = 150)		Placebo (N = 136)		Total OPC (N = 275)	
肝胆道系障害	M n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
急性胆嚢炎	M n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	M n (%)	0	0	0	0	1	1 (0.7%)	0	0
肺炎	M n (%)	0	0	0	0	1	1 (0.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	M n (%)	0	0	2	1 (0.7%)	0	0	2	1 (0.4%)
転倒	M n (%)	0	0	2	1 (0.7%)	0	0	2	1 (0.4%)
臨床検査	M n (%)	1	1 (0.8%)	2	2 (1.3%)	3	2 (1.5%)	3	3 (1.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	M n (%)	1	1 (0.8%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	2	2 (0.7%)
内視鏡的逆行性胆道膵管撮影	M n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
肝酵素上昇	M n (%)	0	0	0	0	2	1 (0.7%)	0	0

Note(s): TEAEs are defined as AEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OPC 25mg/day (N = 125)	OPC 50mg/day (N = 150)	Placebo (N = 136)	Total OPC (N = 275)
筋骨格系および結合組織障害	M n (%)	0 0	2 2 (1.3%)	0 0	2 2 (0.7%)
筋痙縮	M n (%)	0 0	2 2 (1.3%)	0 0	2 2 (0.7%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M n (%)	0 0	0 0	1 1 (0.7%)	0 0
卵巣癌	M n (%)	0 0	0 0	1 1 (0.7%)	0 0
神経系障害	M n (%)	5 4 (3.2%)	14 12 (8.0%)	4 4 (2.9%)	19 16 (5.8%)
認知障害	M n (%)	0 0	0 0	1 1 (0.7%)	0 0
浮動性めまい	M n (%)	1 1 (0.8%)	2 1 (0.7%)	0 0	3 2 (0.7%)
ジスキネジー	M n (%)	2 2 (1.6%)	8 8 (5.3%)	1 1 (0.7%)	10 10 (3.6%)
頭痛	M n (%)	1 1 (0.8%)	1 1 (0.7%)	0 0	2 2 (0.7%)
意識消失	M n (%)	0 0	1 1 (0.7%)	0 0	1 1 (0.4%)
錯感覚	M n (%)	0 0	1 1 (0.7%)	0 0	1 1 (0.4%)

Note(s): TEAEs are defined as AEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 3）
解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC 25mg/day (N = 125)		OPC 50mg/day (N = 150)		Placebo (N = 136)		Total OPC (N = 275)	
神経系障害 (cont'd)										
パーキンソン病	M	n (%)	0	0	0	0	2	2 (1.5%)	0	0
振戦	M	n (%)	1	1 (0.8%)	1	1 (0.7%)	0	0	2	2 (0.7%)
精神障害	M	n (%)	1	1 (0.8%)	3	3 (2.0%)	0	0	4	4 (1.5%)
異常な夢	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
不安	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
熱性譫妄	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
幻視	M	n (%)	1	1 (0.8%)	0	0	0	0	1	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M	n (%)	0	0	2	2 (1.3%)	0	0	2	2 (0.7%)
胸水	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)
肺塞栓症	M	n (%)	0	0	1	1 (0.7%)	0	0	1	1 (0.4%)

Note(s): TEAEs are defined as AEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 4）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC 25mg/day (N = 125)		OPC 50mg/day (N = 150)		Placebo (N = 136)		Total OPC (N = 275)	
皮膚および皮下組織障害	M	n (%)	0	0	0	0	1	1 (0.7%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	M	n (%)	0	0	0	0	1	1 (0.7%)	0	0

Note(s): TEAEs are defined as AEs not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity after first intake of IMP until 14 days after last intake of double-blind IMP (for subjects not entering the open-label extension) or until the end of the double-blind period (for subjects entering the open-label extension). AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.3.1.6］

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）

解析対象集団：SAF

Preferred Term	Number (%) of subjects			
	Placebo (N=257)	OPC 25 mg (N=244)	OPC 50 mg (N=265)	Total OPC (N=509)
Any TEAE leading to discontinuation of study medication	18 (7.0)	13 (5.3)	23 (8.7)	36 (7.1)
動悸	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
悪心	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
嘔吐	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
肝酵素上昇	2 (0.8)	0	0	0
筋痙縮	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
浮動性めまい	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
ジスキネジア	1 (0.4)	2 (0.8)	8 (3.0)	10 (2.0)
頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
パーキンソン病	2 (0.8)	0	0	0
振戦	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
幻視	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［5.3.5.3-2（Combined Efficacy and Safety Analysis from BIA-91067-301 and -302 Double-Blind Part Studies）Table 2.7.4.AE.7.2 改変］

（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 試験の非盲検期における投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-48 及び表 2.7.4.2-49 に，海外 301 試験の OL Enrolled Set 及び海外 302 試験の SAF の非盲検期における投与中止に至った有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-31 及び表 2.7.4.7-32 に示した.

海外 301 試験の非盲検期では，投与中止に至った有害事象の発現頻度は 5.5%（27/495 名）であった．2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，ジスキネジアが 0.8%（4/495 名）であった.

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

表 2.7.4.2-48　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）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OL OPC (N=495)
Number of subjects with at least one TEAE leading to discontinuation	n (%)	27 (5.5%)
血液およびリンパ系障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
貧血	M n (%)	1 1 (0.2%)
心臓障害	M n (%)	4 4 (0.8%)
心不全	M n (%)	1 1 (0.2%)
心血管不全	M n (%)	1 1 (0.2%)
心筋梗塞	M n (%)	1 1 (0.2%)
頻脈	M n (%)	1 1 (0.2%)
胃腸障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
嘔吐	M n (%)	1 1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	M n (%)	2 2 (0.4%)
死亡	M n (%)	1 1 (0.2%)
突然死	M n (%)	1 1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	M n (%)	1 1 (0.2%)
虫垂炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
関節炎	M n (%)	1 1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M n (%)	5 5 (1.0%)
副腎腺腫	M n (%)	1 1 (0.2%)
脳新生物	M n (%)	1 1 (0.2%)
悪性黒色腫	M n (%)	1 1 (0.2%)
脊椎転移	M n (%)	1 1 (0.2%)
小細胞肺癌、病期不明	M n (%)	1 1 (0.2%)
神経系障害	M n (%)	7 7 (1.4%)
認知症	M n (%)	1 1 (0.2%)
ジスキネジー	M n (%)	4 4 (0.8%)
虚血性脳卒中	M n (%)	1 1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	M n (%)	1 1 (0.2%)

Note (s): TEAEs are defined as all AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
AEs leading to premature discontinuation of OL IMP are obtained from the AE form
(Action taken with study med = “Drug withdrawal” or Patient withdrawn = “Yes”).
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；OL = 非盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.17］

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）（続き）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic	OL OPC (N=495)
精神障害	M n (%)	4 3 (0.6%)
幻覚	M n (%)	1 1 (0.2%)
不眠症	M n (%)	1 1 (0.2%)
嫉妬妄想	M n (%)	1 1 (0.2%)
悪夢	M n (%)	1 1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
肺塞栓症	M n (%)	1 1 (0.2%)
血管障害	M n (%)	1 1 (0.2%)
起立性低血圧	M n (%)	1 1 (0.2%)

Note (s): TEAEs are defined as all AEs with onset or worsening during the OL phase (i.e. up to 2 weeks after last IMP intake).
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
AEs leading to premature discontinuation of OL IMP are obtained from the AE form
(Action taken with study med = “Drug withdrawal” or Patient withdrawn = “Yes”).
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；OL = 非盲検；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.17］

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）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT		Statistic		OPC (N = 353)
Number of Subjects With at Least One TEAE that led to Study Termination		n (%)		29 (8.2%)
血液およびリンパ系障害	M	n (%)	1	1 (0.3%)
リンパ節症	M	n (%)	1	1 (0.3%)
心臓障害	M	n (%)	3	3 (0.8%)
狭心症	M	n (%)	1	1 (0.3%)
完全房室ブロック	M	n (%)	1	1 (0.3%)
動悸	M	n (%)	1	1 (0.3%)
胃腸障害	M	n (%)	2	2 (0.6%)
悪心	M	n (%)	1	1 (0.3%)
嘔吐	M	n (%)	1	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	M	n (%)	3	3 (0.8%)
無力症	M	n (%)	1	1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.3.1.6］

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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)
一般・全身障害および投与部位の状態 (cont'd)			
倦怠感	M	n (%)	1　1 (0.3%)
発熱	M	n (%)	1　1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	M	n (%)	2　2 (0.6%)
敗血症性ショック	M	n (%)	1　1 (0.3%)
尿路感染	M	n (%)	1　1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	M	n (%)	5　4 (1.1%)
頭蓋脳損傷	M	n (%)	1　1 (0.3%)
転倒	M	n (%)	1　1 (0.3%)
頭部損傷	M	n (%)	1　1 (0.3%)
過量投与	M	n (%)	1　1 (0.3%)
頭蓋底骨折	M	n (%)	1　1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 2）
解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M	n (%)	2　2 (0.6%)
髄膜腫	M	n (%)	1　1 (0.3%)
小細胞肺癌	M	n (%)	1　1 (0.3%)
神経系障害	M	n (%)	12　11 (3.1%)
運動緩慢	M	n (%)	1　1 (0.3%)
脳出血	M	n (%)	2　2 (0.6%)
ジスキネジー	M	n (%)	2　2 (0.6%)
ジストニー	M	n (%)	1　1 (0.3%)
頭痛	M	n (%)	1　1 (0.3%)
パーキンソン病	M	n (%)	5　4 (1.1%)
精神障害	M	n (%)	12　10 (2.8%)
異常行動	M	n (%)	1　1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0
OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 3）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)	
精神障害 (cont'd)				
錯乱状態	M	n (%)	1	1 (0.3%)
抑うつ気分	M	n (%)	1	1 (0.3%)
うつ病	M	n (%)	1	1 (0.3%)
幻覚	M	n (%)	2	2 (0.6%)
幻視	M	n (%)	1	1 (0.3%)
病的賭博	M	n (%)	1	1 (0.3%)
レム睡眠異常	M	n (%)	1	1 (0.3%)
落ち着きのなさ	M	n (%)	1	1 (0.3%)
睡眠障害	M	n (%)	1	1 (0.3%)
暴力関連症状	M	n (%)	1	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M	n (%)	1	1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

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）（続き 4）

解析対象集団：SAF

Primary SOC PT	Statistic		OPC (N = 353)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (cont'd)			
発作性夜間呼吸困難	M	n (%)	1　1 (0.3%)
血管障害	M	n (%)	1　1 (0.3%)
起立性低血圧	M	n (%)	1　1 (0.3%)

Note(s): TEAEs are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period.
AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
TEAEs leading to study termination are obtained from the AE form (Did the AE cause the subject to discontinue from the study?: yes or Action taken with study treatment: drug withdrawal).
Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
M = number of events, n = number of subjects.

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象；TE = Treatment-emergent.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.3.1.6］

（6） 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 試験では投与中止／治験中止に至った有害事象は認められなかった．

2） 休薬に至った有害事象

（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）における休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-33 に示した．

休薬に至った有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認められた悪心のみであった．当該事象は副作用と判断された．

（2） 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

国内 02 試験の非盲検期における休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-34 に示した．

休薬に至った有害事象は 2.0%（8/391 名）に認められた．その内訳は，誤嚥性肺炎が 0.5%（2/391 名），腸閉塞，腸の軸捻転，筋肉痛，ジスキネジア，失神，幻覚及び気胸が各 0.3%（1/391 名）（誤嚥性肺炎 1 名及び気胸は同一被験者に発現）であった．休薬に至った副作用は 1.3%（5/391 名）に認められた．その内訳は，腸の軸捻転，筋肉痛，ジスキネジア，失神及び幻覚が各 0.3%（1/391 名）であった．

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごとの休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-35 に示した．

非盲検期での，二重盲検期の投与群ごと休薬に至った有害事象の発現頻度は，DB プラセボ群で 2.9%（4/138 名），DB 25 mg 群で 1.5%（2/130 名），DB 50 mg 群で 1.6%（2/123 名），休薬に至った副作用の発現頻度は，DB プラセボ群で 1.4%（2/138 名），DB 25 mg 群で 1.5%（2/130 名），DB 50 mg 群で 0.8%（1/123 名）であった．これらの発現頻度はいずれも，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群のいずれの投与群においても，大きな違いはなかった．

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）について，2.7.4.1.1.2 4）（6）特定の有害事象に定義した特定の有害事象（「ジスキネジー」，「精神病および精神病性障害に分類される事象」，「虚血性心疾患に分類される事象」，「起立性低血圧」，「衝動制御の障害に分類される事象」，「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される

事象」，「睡眠障害に分類される事象」，「事故および損傷に分類される事象」，「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「皮膚癌に分類される事象」，「前立腺がん」，「悪性症候群」，「下痢」，「肝機能に分類される事象」）を評価した.

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）における特定の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-50 に示した.

（1） ジスキネジー

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

有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の有害事象は，オピカポン 25 mg 群で 0.7%（1/145 名），50 mg 群で 0.7%（1/145 名）に認められた（表 2.7.4.7-1）.

重篤な有害事象は，オピカポン 50 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認められた（表 2.7.4.2-36）. 投与中止に至った有害事象は，プラセボ群で 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で 0.7%（1/145 名），50 mg 群で 1.4%（2/145 名）に認められた（表 2.7.4.2-43）．休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-33）.

（2） 精神病および精神病性障害に分類される事象

「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群の 4.1%（6/145 名），50 mg 群の 3.4%（5/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別の有害事象の内訳は幻覚及び幻視であり，いずれの事象もオピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した．副作用は，プラセボ群の 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群の 3.4%（5/145 名），50 mg 群の 3.4%（5/145 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の副作用の内訳は，幻覚及び幻視であった（表 2.7.4.2-50）.

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-1）.

重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-36）．投与中止に至った有害事象は，オピカポン 25 mg 群で幻覚が 1.4%（2/145 名），幻視が 0.7%（1/145 名），50 mg 群で幻覚が

0.7%（1/145 名），幻視が 1.4%（2/145 名）に認められ，いずれも副作用と判断された（表 2.7.4.2-43）．休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-33）．

（3） 虚血性心疾患に分類される事象

「虚血性心疾患に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 2.0%（3/147 名），オピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名），50 mg 群の 2.1%（3/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった［（10）血中クレアチンホスホキナーゼ増加］．

（4） 起立性低血圧

「起立性低血圧」の有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 2.8%（4/145 名）及び 50 mg 群の 2.8%（4/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別の有害事象は起立性低血圧のみであった．すべてが副作用と判断された（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象は，オピカポン 50 mg 群で 0.7%（1/145 名）に認められた（表 2.7.4.2-36）．投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-43 及び表 2.7.4.7-33）．

（5） 衝動制御の障害に分類される事象

「衝動制御の障害に分類される事象」は認められなかった．

（6） 非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象

「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」の有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認められた鉄欠乏性貧血であり，この 1 名は副作用と判断された（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，中等度であった（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-36，表 2.7.4.2-43 及び表 2.7.4.7-33）．

（7） 睡眠障害に分類される事象

「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名），50 mg 群の 2.8%（4/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別の有害事象は不眠症のみであった．副作用は，オ

ピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名），50 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認められた（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-36，表 2.7.4.2-43 及び表 2.7.4.7-33）．

（8） 事故および損傷に分類される事象

「事故および損傷に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 9.5%（14/147 名），オピカポン 25 mg 群の 9.0%（13/145 名），50 mg 群の 9.7%（14/145 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポンのいずれの用量群でも発現頻度に大きな違いはなかった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，転倒，挫傷，擦過傷及び肋骨骨折であった．副作用は，プラセボ群の 1.4%（2/147 名）に認められた（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の「事故および損傷に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群で橈骨骨折が 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で大腿骨骨折及び硬膜下血腫が各 0.7%（1/145 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象は，プラセボ群で上腕骨骨折，橈骨骨折及び挫傷が各 0.7%（1/147 名）（上腕骨骨折及び橈骨骨折は同一被験者に発現），オピカポン 25 mg 群で大腿骨骨折，硬膜下血腫及び上肢骨折が各 0.7%（1/145 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-36）．投与中止に至った有害事象は，オピカポン 25 mg 群で硬膜下血腫及び上肢骨折が各 0.7%（1/145 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-43）．休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-33）．

（9） うつ病および自殺／自傷に分類される事象

「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 1.4%（2/145 名）及び 50 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象はなかった．副作用は，オピカポン 50 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認めれらた故意の自傷行為であった（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-36）．投与中止に至った有害事象は，オピカポン 50 mg 群で故意の自傷行為が 0.7%（1/145 名）に認められ，副作用と判断された

（表 2.7.4.2-43）．休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-33）．

（10） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

「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）の有害事象は，プラセボ群の 2.0%（3/147 名），オピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名），50 mg 群の 2.1%（3/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．副作用は，プラセボ群の 2.0%（3/147 名），オピカポン 50 mg 群の 2.1%（3/145 名）に認められた（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-36，表 2.7.4.2-43 及び表 2.7.4.7-33）．

（11） 皮膚癌に分類される事象

「皮膚癌に分類される事象」は認められなかった．

（12） 前立腺がん

「前立腺がん」は認められなかった．

（13） 悪性症候群

「悪性症候群」は認められなかった．

（14） 下痢

「下痢」（PT：下痢）の有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群の 0.7%（1/145 名），50 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．副作用は，オピカポン 50 mg 群の 0.7%（1/145 名）に認められた（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-36，表 2.7.4.2-43 及び表 2.7.4.7-33）．

（15） 肝機能に分類される事象

「肝機能に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/147 名）及びオピカポン 50 mg 群の 2.8%（4/145 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低

かった．PT 別で，オピカポン 50 mg 群で 2 名以上に発現した有害事象はなかった．副作用は，プラセボ群の 0.7%（1/147 名）及びオピカポン 50 mg 群の 2.1%（3/145 名）に認められた．オピカポン 50 mg 群で認められた PT 別の副作用の内訳は，肝機能異常，肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇であった（表 2.7.4.2-50）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-1）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-36，表 2.7.4.2-43 及び表 2.7.4.7-33）．

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）］
解析対象集団:SAF

	有害事象						副作用					
	プラセボ		ONO-2370 25 mg		ONO-2370 50 mg		プラセボ		ONO-2370 25 mg		ONO-2370 50 mg	
カテゴリー	N = 147		N = 145		N = 145		N = 147		N = 145		N = 145	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	25	(17.0)	36	(24.8)	43	(29.7)	11	(7.5)	23	(15.9)	31	(21.4)
ジスキネジー	4	(2.7)	13	(9.0)	18	(12.4)	4	(2.7)	13	(9.0)	18	(12.4)
ジスキネジア	4	(2.7)	13	(9.0)	18	(12.4)	4	(2.7)	13	(9.0)	18	(12.4)
精神病および精神病性障害に分類される事象	1	(0.7)	6	(4.1)	5	(3.4)	1	(0.7)	5	(3.4)	5	(3.4)
幻覚	1	(0.7)	3	(2.1)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.1)	2	(1.4)
幻視			4	(2.8)	3	(2.1)			3	(2.1)	3	(2.1)
虚血性心疾患に分類される事象	3	(2.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	3	(2.0)			3	(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	3	(2.0)			3	(2.1)
起立性低血圧			4	(2.8)	4	(2.8)			4	(2.8)	4	(2.8)
起立性低血圧			4	(2.8)	4	(2.8)			4	(2.8)	4	(2.8)
非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象			1	(0.7)					1	(0.7)		
鉄欠乏性貧血			1	(0.7)					1	(0.7)		
睡眠障害に分類される事象	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(2.8)			1	(0.7)	1	(0.7)
不眠症	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(2.8)			1	(0.7)	1	(0.7)
事故及び損傷に分類される事象	14	(9.5)	13	(9.0)	14	(9.7)	2	(1.4)				
鎖骨骨折					1	(0.7)						
圧迫骨折					1	(0.7)						
転倒	1	(0.7)	4	(2.8)	5	(3.4)						

MedDRA　ver　20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
ONO-2370 25 mg 群の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）では，二重盲検期（移行期除く）の有害事象名が，二重盲検期（V7）終了後（開票後）の中間解析時の「PT：貧血」から非盲検期 28 週（V16）終了後の中間解析時に「PT：鉄欠乏性貧血」へ変更された（確定診断による事象名の変更）．本表では，変更後の事象名「PT：鉄欠乏性貧血」による集計結果を示した．
ONO-2370＝オピカポン；PT＝基本語．
出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 1］

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）］（続き 1）

解析対象集団:SAF

	有害事象						副作用					
	プラセボ		ONO-2370 25 mg		ONO-2370 50 mg		プラセボ		ONO-2370 25 mg		ONO-2370 50 mg	
カテゴリー	N = 147		N = 145		N = 145		N = 147		N = 145		N = 145	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腿骨骨折			1	(0.7)								
手骨折					1	(0.7)						
頭部損傷			1	(0.7)								
上腕骨骨折	1	(0.7)			1	(0.7)						
橈骨骨折	1	(0.7)										
肋骨骨折			2	(1.4)								
脊椎圧迫骨折			1	(0.7)								
硬膜下血腫			1	(0.7)								
手首関節骨折	1	(0.7)					1	(0.7)				
擦過傷					3	(2.1)						
腰椎骨折	1	(0.7)										
挫傷	10	(6.8)	5	(3.4)	6	(4.1)	1	(0.7)				
創傷	1	(0.7)			1	(0.7)						
熱傷					1	(0.7)						
上肢骨折			1	(0.7)								
歯牙破折	1	(0.7)	1	(0.7)								
半月板損傷			1	(0.7)								
うつ病および自殺／自傷に分類される事象			2	(1.4)	1	(0.7)					1	(0.7)

MedDRA　ver　20.1J

二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した.

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

ONO-2370 = オピカポン ; PT = 基本語.

出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 1］

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）］（続き 2）
解析対象集団:SAF

	有害事象						副作用					
	プラセボ		ONO-2370 25 mg		ONO-2370 50 mg		プラセボ		ONO-2370 25 mg		ONO-2370 50 mg	
カテゴリー	N = 147		N = 145		N = 145		N = 147		N = 145		N = 145	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
注意力障害			1	(0.7)								
故意の自傷行為					1	(0.7)					1	(0.7)
抑うつ症状			1	(0.7)								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	3	(2.0)			3	(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	3	(2.0)			3	(2.1)
下痢	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)					1	(0.7)
下痢	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)					1	(0.7)
肝機能に分類される事象	1	(0.7)			4	(2.8)	1	(0.7)			3	(2.1)
肝臓血管腫	1	(0.7)					1	(0.7)				
肝機能異常	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加					1	(0.7)						
肝酵素上昇					1	(0.7)					1	(0.7)
肝機能検査値上昇					1	(0.7)					1	(0.7)

MedDRA　ver　20.1J
二重盲検期治験薬初回投与時からV7又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
ONO-2370 = オピカポン ; PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 1］

2） 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

国内 02 試験の非盲検期における特定の有害事象及び副作用のカテゴリー・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-51 に示した．

（1） ジスキネジー

「ジスキネジー」（PT：ジスキネジア）の有害事象は 12.0%（47/391 名）に，副作用は 11.5%（45/391 名）に認められた（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の有害事象は，0.3%（1/391 名）に認められ，副作用と判断された（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象は，0.3%（1/391 名）に認められ，副作用と判断された（表 2.7.4.2-37）．投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-44）．休薬に至った有害事象は，0.3%（1/391 名）に認められ，副作用と判断された（表 2.7.4.7-34）．

（2） 精神病および精神病性障害に分類される事象

「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は 6.6%（26/391 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，幻覚，幻視及び幻聴であった．副作用は 5.4%（21/391 名）に認められた．PT 別の副作用の内訳は，幻覚，幻視及び幻聴であった（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象は，幻視が 0.3%（1/391 名）に認められ，副作用と判断された（表 2.7.4.2-37）．投与中止に至った有害事象は幻覚が 0.5%（2/391 名）に認められ，いずれも副作用と判断された（表 2.7.4.2-44）．休薬に至った有害事象は，幻覚が 0.3%（1/391 名）に認められ，副作用と判断された（表 2.7.4.7-34）．

（3） 虚血性心疾患に分類される事象

「虚血性心疾患に分類される事象」の有害事象は 2.3%（9/391 名）に認められた．PT 別の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった［（10）血中クレアチンホスホキナーゼ増加］．

（4） 起立性低血圧

「起立性低血圧」の有害事象は 2.8%（11/391 名）に認められた．PT 別の有害事象は起立性低血圧のみであった．副作用は 2.3%（9/391 名）に認められた（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（5） 衝動制御の障害に分類される事象

「衝動制御の障害に分類される事象」の有害事象は 0.3%（1/391 名）に認められた衝動制御障害であり，この 1 名は副作用と判断された（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は中等度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（6） 非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象

「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」の有害事象は 1.5%（6/391 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，貧血及び鉄欠乏性貧血であった．副作用は 0.5%（2/391 名）に認められ，内訳は貧血及び鉄欠乏性貧血の各 0.3%（1/391 名）であった（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（7） 睡眠障害に分類される事象

「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は 4.9%（19/391 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，不眠症，レム睡眠異常及び睡眠障害であった．副作用は 2.3%（9/391 名）に認められた．PT 別の副作用の内訳は，レム睡眠異常，不眠症，睡眠障害，悪夢及びねごとであった（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（8） 事故および損傷に分類される事象

「事故および損傷に分類される事象」の有害事象は 23.0%（90/391 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，挫傷，転倒，脊椎圧迫骨折，肋骨骨折，創傷，裂傷，靭帯捻挫，擦過傷，歯牙破折，鎖骨骨折，熱傷，四肢損傷及び下肢骨折であった．副作用は

3.6%（14/391 名）に認められた．PT 別の副作用の内訳は，挫傷，転倒，裂傷，創傷，靭帯捻挫，肋骨骨折，歯牙損傷及び擦過傷であった（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の有害事象は，顎の骨折，裂傷，脊椎圧迫骨折及び硬膜下血腫が各 0.3%（1/391 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象は，脊椎圧迫骨折が 0.5%（2/392 名），鎖骨骨折，圧迫骨折，血胸，上腕骨骨折，顎の骨折，裂傷，肺挫傷，肋骨骨折，肩甲骨骨折，脊椎骨折，硬膜下血腫，挫傷及び下肢骨折が各 0.3%（1/391 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-37）．このうち，脊椎圧迫骨折は，投与中止に至った有害事象であり，硬膜下血腫は，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象であった（表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.2-32）．休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-34）．

（9） うつ病および自殺／自傷に分類される事象

「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象は 1.5%（6/391 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，記憶障害であった．副作用は 1.0%（4/391 名）に認められた．PT 別の副作用の内訳は，うつ病，記憶障害，自殺念慮及び抑うつ症状であった（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（10） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

「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）の有害事象は 2.3%（9/391 名）に，副作用は 1.3%（5/391 名）に認められた（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（11） 皮膚癌に分類される事象

「皮膚癌に分類される事象」は認められなかった．

（12） 前立腺がん

「前立腺がん」（PT：前立腺癌）の有害事象は 0.3%（1/391 名）に認められ，この 1 名は副作用と判断された（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，軽度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象は 0.3%（1/391 名）に認められ，副作用と判断された（表 2.7.4.2-37）．投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-44，表 2.7.4.7-34）．

（13） 悪性症候群

「悪性症候群」（PT：悪性症候群）の有害事象は 0.3%（1/391 名）に認められ，この 1 名は治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，高度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（14） 下痢

「下痢」（PT：下痢）の有害事象は 2.6%（10/391 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-37，表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.7-34）．

（15） 肝機能に分類される事象

「肝機能に分類される事象」の有害事象は 2.8%（11/391 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった．副作用は 1.3%（5/391 名）に認められた．PT 別の副作用の内訳は，血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった（表 2.7.4.2-51）．

有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-4）．

重篤な有害事象は，国際標準比増加が 0.3%（1/391 名）に認められたが，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-37）．当該事象は，投与中止に至った有害事象であった（表 2.7.4.2-44）．休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-34）．

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）
解析対象集団:SAF

カテゴリー PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n	 （%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n	 （%）
全体	175	(44.8)	94	(24.0)
ジスキネジー	47	(12.0)	45	(11.5)
ジスキネジア	47	(12.0)	45	(11.5)
精神病および精神病性障害に分類される事象	26	(6.6)	21	(5.4)
幻覚	17	(4.3)	14	(3.6)
幻聴	3	(0.8)	3	(0.8)
幻視	8	(2.0)	6	(1.5)
虚血性心疾患に分類される事象	9	(2.3)	5	(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	(2.3)	5	(1.3)
起立性低血圧	11	(2.8)	9	(2.3)
起立性低血圧	11	(2.8)	9	(2.3)
衝動制御の障害に分類される事象	1	(0.3)	1	(0.3)
衝動制御障害	1	(0.3)	1	(0.3)
非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象	6	(1.5)	2	(0.5)
貧血	3	(0.8)	1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	3	(0.8)	1	(0.3)
睡眠障害に分類される事象	19	(4.9)	9	(2.3)
初期不眠症	1	(0.3)		
不眠症	10	(2.6)	2	(0.5)

MedDRA　ver　20.1J
非盲検期最終時点のデータを基に集計を行った.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 2］

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）（続き 1）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391		副作用 ONO-2370 50 mg N = 391	
PT	n	(%)	n	(%)
悪夢	1	(0.3)	1	(0.3)
レム睡眠異常	3	(0.8)	3	(0.8)
睡眠障害	3	(0.8)	2	(0.5)
ねごと	1	(0.3)	1	(0.3)
事故及び損傷に分類される事象	90	(23.0)	14	(3.6)
動物咬傷	1	(0.3)		
足関節部骨折	1	(0.3)		
凍瘡	1	(0.3)		
鎖骨骨折	3	(0.8)		
圧迫骨折	1	(0.3)		
転倒	25	(6.4)	5	(1.3)
血胸	1	(0.3)		
上腕骨骨折	1	(0.3)		
顎の骨折	1	(0.3)		
関節脱臼	1	(0.3)		
裂傷	6	(1.5)	3	(0.8)
靱帯捻挫	6	(1.5)	1	(0.3)
肺挫傷	1	(0.3)		
橈骨骨折	1	(0.3)		

MedDRA　ver　20.1J

非盲検期最終時点のデータを基に集計を行った.

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語.

出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 2］

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）（続き 2）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391		副作用 ONO-2370 50 mg N = 391	
PT	n	(%)	n	(%)
肋骨骨折	9	(2.3)	1	(0.3)
肩甲骨骨折	1	(0.3)		
脊椎圧迫骨折	11	(2.8)		
脊椎骨折	1	(0.3)		
硬膜下血腫	1	(0.3)		
歯牙損傷	1	(0.3)	1	(0.3)
尾骨骨折	1	(0.3)		
擦過傷	6	(1.5)	1	(0.3)
挫傷	35	(9.0)	7	(1.8)
創傷	9	(2.3)	2	(0.5)
熱傷	2	(0.5)		
耳部損傷	1	(0.3)		
四肢損傷	2	(0.5)		
下肢骨折	2	(0.5)		
歯牙破折	4	(1.0)		
性器損傷	1	(0.3)		
眼瞼血腫	1	(0.3)		
眼瞼損傷	1	(0.3)		
うつ病および自殺／自傷に分類される事象	6	(1.5)	4	(1.0)

MedDRA　ver　20.1J

非盲検期最終時点のデータを基に集計を行った.

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語.

出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 2］

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）（続き 3）
解析対象集団:SAF

カテゴリー PT	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391 n	（%）	副作用 ONO-2370 50 mg N = 391 n	（%）
うつ病	1	(0.3)	1	(0.3)
初期不眠症	1	(0.3)		
記憶障害	2	(0.5)	1	(0.3)
自殺念慮	1	(0.3)	1	(0.3)
抑うつ症状	1	(0.3)	1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	(2.3)	5	(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	(2.3)	5	(1.3)
前立腺がん	1	(0.3)	1	(0.3)
前立腺癌	1	(0.3)	1	(0.3)
悪性症候群	1	(0.3)		
悪性症候群	1	(0.3)		
下痢	10	(2.6)		
下痢	10	(2.6)		
肝機能に分類される事象	11	(2.8)	5	(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	2	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	1	(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	1	(0.3)
肝臓血管腫	1	(0.3)		
低アルブミン血症	1	(0.3)		

MedDRA　ver　20.1J
非盲検期最終時点のデータを基に集計を行った.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 2］

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）（続き 4）（続き）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 ONO-2370 50 mg N = 391		副作用 ONO-2370 50 mg N = 391	
PT	n	(%)	n	(%)
国際標準比増加	1	(0.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(1.0)	3	(0.8)

MedDRA ver 20.1J

非盲検期最終時点のデータを基に集計を行った.

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

ONO-2370 = オピカポン；PT = 基本語.

出典［総括報告書 5.3.5.1-6（ONO-2370-02 試験）表 2］

3） 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 試験の二重盲検期における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 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-52 及び表 2.7.4.2-53 に示した．

（1） ジスキネジー

海外 301 試験の二重盲検期では，「ジスキネジー」（PT：ジスキネジア）の有害事象は，プラセボ群の 4.1%（5/121 名），エンタカポン群の 8.2%（10/122 名），オピカポン 5 mg 群の 13.9%（17/122 名），25 mg 群の 7.6%（9/119 名），50 mg 群の 15.7%（18/115 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポン 5 及び 50 mg 群で発現頻度が高かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 4.1%（5/121 名），エンタカポン群の 7.4%（9/122 名），オピカポン 5 mg 群の 13.1%（16/122 名），25 mg 群の 7.6%（9/119 名），50 mg 群の 14.8%（17/115 名）に認められた（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「ジスキネジー」（PT：ジスキネジア）の有害事象は，プラセボ群の 8.1%（11/136 名），オピカポン 25 mg 群の 24.0%（30/125 名），50 mg 群の 24.0%（36/150 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で発現頻度が高かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 8.1%（11/136 名），オピカポン 25 mg 群の 23.2%（29/125 名），50 mg 群の 23.3%（35/150 名）に認められた（表 2.7.4.2-53）．

（2） 精神病および精神病性障害に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 1.7%（2/121 名），エンタカポン群の 0.8%（1/122 名），オピカポン 5 mg 群の 2.5%（3/122 名），25 mg 群の 6.7%（8/119 名），50 mg 群の 5.2%（6/115 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で発現頻度が高い傾向にあった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，幻覚，幻視，幻聴及び無感情であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 1.7%（2/121 名），エンタカポン群の 0.8%（1/122 名），オピカポン 5 mg 群の 1.6%（2/122 名），25 mg 群の 6.7%（8/119 名），50 mg 群の 4.3%（5/115 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，幻覚，幻聴，幻視，妄想，混合性幻覚及び錯覚であった（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/136 名），オピカポン 25 mg 群の 4.0%（5/125 名），50 mg

群の 3.3%（5/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，幻視及び幻覚であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/136 名），オピカポン 25 mg 群の 3.2%（4/125 名），50 mg 群の 2.0%（3/150 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，幻視，幻覚，軽躁及び錯覚であった．（表 2.7.4.2-53）

（3） 虚血性心疾患に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「虚血性心疾患に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.8%（1/121 名），エンタカポン群の 2.5%（3/122 名），オピカポン 5 mg 群の 1.6%（2/122 名），25 mg 群の 1.7%（2/119 名），50 mg 群の 1.7%（2/115 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，エンタカポン群の 0.8%（1/122 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/119 名）に認められた．オピカポン 25 mg 群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「虚血性心疾患に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群の 4.0%（5/125 名），50 mg 群の 8.0%（12/150 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポンのいずれの用量群でも発現頻度に大きな違いはなかった．PT 別の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群の 4.0%（5/125 名），50 mg 群の 4.7%（7/150 名）に認められた（表 2.7.4.2-53）．

（4） 起立性低血圧

海外 301 試験の二重盲検期では，「起立性低血圧」の有害事象は，エンタカポン群の 1.6%（2/122 名），オピカポン 50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別の有害事象は起立性低血圧のみであった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められた（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「起立性低血圧」の有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 1.6%（2/125 名），50 mg 群の 2.0%（3/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群で

も 5%未満と低かった．PT 別の有害事象は起立性低血圧のみであった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 1.6%（2/125 名），50 mg 群の 1.3%（2/150 名）に認められた（表 2.7.4.2-53）．

（5） 衝動制御の障害に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「衝動制御の障害に分類される事象」は認められなかった．

海外 302 試験の二重盲検期では，「衝動制御の障害に分類される事象」の有害事象はオピカポン 50 mg 群の 1.3%（2/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．オピカポン 50 mg 群で認められた PT 別の有害事象は衝動行為及び病的賭博の各 1 名であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.2-53）．

（6） 非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.8%（1/121 名），オピカポン 5 mg 群の 0.8%（1/122 名），25 mg 群の 1.7%（2/119 名），50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別の有害事象は貧血のみであった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.8%（1/121 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/119 名），50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められた（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/136 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/125 名），50 mg 群の 1.3%（2/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低く，いずれも治験薬との因果関係は否定された．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象はなかった（表 2.7.4.2-53）．

（7） 睡眠障害に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 5.0%（6/121 名），エンタカポン群の 5.7%（7/122 名），オピカポン 5 mg 群の 2.5%（3/122 名），25 mg 群の 8.4%（10/119 名），50 mg 群の 7.8%（9/115 名）に認められ，プラセボ群に比べていずれの実薬群でも発現頻度に大きな違いはなかった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，不眠症及び睡眠障害であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 3.3%（4/121 名），エンタカポン群の 3.3%（4/122 名），オピカポン 5 mg 群の 0.8%（1/122 名），25 mg 群の 5.9%

（7/119 名），50 mg 群の 5.2%（6/115 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，不眠症，睡眠障害，異常な夢及び睡眠発作であった（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 4.4%（6/136 名），オピカポン 25 mg 群の 12.8%（16/125 名），50 mg 群の 4.0%（6/150 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で発現頻度が高い傾向にあった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，不眠症，異常な夢及び悪夢であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 2.2%（3/136 名），オピカポン 25 mg 群の 8.0%（10/125 名），50 mg 群の 3.3%（5/150 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，不眠症，異常な夢及び悪夢であった（表 2.7.4.2-53）．

（8） 事故および損傷に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「事故および損傷に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 3.3%（4/121 名），エンタカポン群の 4.1%（5/122 名），オピカポン 5 mg 群の 4.1%（5/122 名），25 mg 群の 4.2%（5/119 名），50 mg 群の 2.6%（3/115 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，転倒であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.8%（1/121 名），オピカポン 5 mg 群の 0.8%（1/122 名），25 mg 群の 0.8%（1/119 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，転倒及び胸部損傷であった（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「事故および損傷に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 10.3%（14/136 名），オピカポン 25 mg 群の 7.2%（9/125 名），50 mg 群の 9.3%（14/150 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポンのいずれの用量群でも発現頻度に大きな違いはなかった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，転倒及び挫傷であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/136 名），オピカポン 50 mg 群の 2.0%（3/150 名）に認められた．オピカポン 50 mg 群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，転倒，裂傷及び挫傷であった（表 2.7.4.2-53）．

（9） うつ病および自殺／自傷に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 2.5%（3/121 名），エンタカポン群の 0.8%（1/122 名），オピカポン

5 mg 群の 0.8%（1/122 名），25 mg 群の 4.2%（5/119 名），50 mg 群の 5.2%（6/115 名）に認められ，プラセボ群に比べていずれの実薬群でも発現頻度に大きな違いはなかった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，うつ病，注意力障害，無感情及び記憶障害であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.8%（1/121 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/119 名），50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，抑うつ気分，注意力障害及び精神運動亢進であった（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 2.2%（3/136 名），オピカポン 25 mg 群の 3.2%（4/125 名），50 mg 群の 1.3%（2/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，うつ病であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/136 名），オピカポン 25 mg 群の 1.6%（2/125 名），50 mg 群の 0.7%（1/150 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，うつ病及び記憶障害であった（表 2.7.4.2-53）．

（10） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

海外 301 試験の二重盲検期では，「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）の有害事象は，エンタカポン群の 0.8%（1/122 名），オピカポン 5 mg 群の 1.6%（2/122 名），25 mg 群の 1.7%（2/119 名），50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/119 名）に認められた（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「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）の有害事象は，プラセボ群の 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群の 4.0%（5/125 名），50 mg 群の 8.0%（12/150 名）に認められ，プラセボ群に比べてオピカポンのいずれの用量群でも発現頻度に大きな違いはなかった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群の 4.0%（5/125 名），50 mg 群の 4.7%（7/150 名）に認められた（表 2.7.4.2-53）．

（11） 皮膚癌に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「皮膚癌に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 1.7%（2/121 名），オピカポン 5 mg 群の 0.8%（1/122 名）に認められ，発現頻度はいず

れの投与群でも 5%未満と低かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 0.8%（1/121 名），オピカポン 5 mg 群の 0.8%（1/122 名）に認められた．オピカポン 5 mg 群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は基底細胞癌であった（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「皮膚癌に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 0.7%（1/136 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/125 名），50 mg 群の 1.3%（2/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低く，いずれも治験薬との因果関係は否定された．PT 別の有害事象は基底細胞癌のみであった（表 2.7.4.2-53）．

（12） 前立腺がん

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期では，「前立腺がん」は認められなかった．

（13） 悪性症候群

海外 301 試験及び海外 302 試験の二重盲検期では，「悪性症候群」は認められなかった．

（14） 下痢

海外 301 試験の二重盲検期では，「下痢」（PT：下痢）の有害事象は，プラセボ群の 1.7%（2/121 名），エンタカポン群の 2.5%（3/122 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/119 名），50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 1.7%（2/121 名），エンタカポン群の 1.6%（2/122 名）に認められた（表 2.7.4.2-52）

海外 302 試験の二重盲検期では，「下痢」（PT：下痢）の有害事象は，プラセボ群の 2.2%（3/136 名），オピカポン 25 mg 群の 2.4%（3/125 名），50 mg 群の 3.3%（5/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 1.5%（2/136 名），オピカポン 50 mg 群の 1.3%（2/150 名）に認められた（表 2.7.4.2-53）．

（15） 肝機能に分類される事象

海外 301 試験の二重盲検期では，「肝機能に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 3.3%（4/121 名），エンタカポン群の 4.1%（5/122 名），オピカポン 5 mg 群の 1.6%（2/122 名），25 mg 群の 1.7%（2/119 名），50 mg 群の 1.7%（2/115 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．PT 別で，オピカポンのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した有害事象は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった．治験

薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 2.5%（3/121 名），エンタカポン群の 2.5%（3/122 名），オピカポン 5 mg 群の 0.8%（1/122 名），50 mg 群の 0.9%（1/115 名）に認められた．オピカポン群で認められた PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇であった（表 2.7.4.2-52）．

海外 302 試験の二重盲検期では，「肝機能に分類される事象」の有害事象は，プラセボ群の 2.9%（4/136 名），オピカポン 25 mg 群の 0.8%（1/125 名），50 mg 群の 0.7%（1/150 名）に認められ，発現頻度はいずれの投与群でも 5%未満と低かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 2.2%（3/136 名）に認められた（表 2.7.4.2-53）．

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）

解析対象集団:SAF

	有害事象					治験薬との因果関係が否定できない有害事象				
	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	27 (22.3)	28 (23.0)	32 (26.2)	33 (27.7)	36 (31.3)	18 (14.9)	17 (13.9)	22 (18.0)	23 (19.3)	27 (23.5)
ジスキネジー	5 (4.1)	10 (8.2)	17 (13.9)	9 (7.6)	18 (15.7)	5 (4.1)	9 (7.4)	16 (13.1)	9 (7.6)	17 (14.8)
ジスキネジー	5 (4.1)	10 (8.2)	17 (13.9)	9 (7.6)	18 (15.7)	5 (4.1)	9 (7.4)	16 (13.1)	9 (7.6)	17 (14.8)
精神病および精神病性障害に分類される事象	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)	8 (6.7)	6 (5.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	8 (6.7)	5 (4.3)
無感情					2 (1.7)					
妄想					1 (0.9)					1 (0.9)
幻覚	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)		6 (5.0)	1 (0.9)
幻聴				2 (1.7)	1 (0.9)				2 (1.7)	1 (0.9)
幻視	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.6)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)
混合性幻覚					1 (0.9)					1 (0.9)
錯覚			1 (0.8)					1 (0.8)		
虚血性心疾患に分類される事象	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	2 (1.7)	2 (1.7)		1 (0.8)		1 (0.8)	
不安定狭心症		1 (0.8)					1 (0.8)			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.9)				1 (0.8)	
冠動脈疾患					1 (0.9)					
心筋虚血	1 (0.8)	1 (0.8)								
起立性低血圧		2 (1.6)			1 (0.9)					1 (0.9)
起立性低血圧		2 (1.6)			1 (0.9)					1 (0.9)
非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象	1 (0.8)		1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)			1 (0.8)	1 (0.9)
貧血	1 (0.8)		1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)			1 (0.8)	1 (0.9)

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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.

OPC = オピカポン ; PT = 基本語.

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）（続き 1）

解析対象集団:SAF

	有害事象					治験薬との因果関係が否定できない有害事象				
	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
睡眠障害に分類される事象	6 (5.0)	7 (5.7)	3 (2.5)	10 (8.4)	9 (7.8)	4 (3.3)	4 (3.3)	1 (0.8)	7 (5.9)	6 (5.2)
異常な夢	2 (1.7)			1 (0.8)		2 (1.7)			1 (0.8)	
不眠症	1 (0.8)	7 (5.7)	2 (1.6)	7 (5.9)	7 (6.1)		4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.4)	6 (5.2)
悪夢	1 (0.8)					1 (0.8)				
睡眠発作	2 (1.7)			1 (0.8)		1 (0.8)			1 (0.8)	
睡眠障害	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.6)				1 (0.8)	1 (0.9)
事故および損傷に分類される事象	4 (3.3)	5 (4.1)	5 (4.1)	5 (4.2)	3 (2.6)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
転倒	3 (2.5)	5 (4.1)	2 (1.6)	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
大腿骨骨折		1 (0.8)								
手骨折					1 (0.9)					
頭部損傷	1 (0.8)			1 (0.8)						
損傷		1 (0.8)								
手首関節骨折			1 (0.8)							
腰椎骨折					1 (0.9)					
挫傷		1 (0.8)		1 (0.8)						
熱傷			1 (0.8)							
溺水	1 (0.8)									
四肢損傷	1 (0.8)		1 (0.8)							
胸部損傷				1 (0.8)					1 (0.8)	
うつ病および自殺／自傷に分類される事象	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (4.2)	6 (5.2)	1 (0.8)			1 (0.8)	1 (0.9)

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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.

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）（続き 2）

解析対象集団:SAF

	有害事象					治験薬との因果関係が否定できない有害事象				
	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
無感情					2 (1.7)					
抑うつ気分				1 (0.8)	1 (0.9)				1 (0.8)	
うつ病	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)					
注意力障害				2 (1.7)	1 (0.9)				1 (0.8)	
過眠症	2 (1.7)					1 (0.8)				
記憶障害					2 (1.7)					
精神運動亢進					1 (0.9)					1 (0.9)
感情的苦悩				1 (0.8)						
抑うつ症状				1 (0.8)						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.9)				1 (0.8)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.9)				1 (0.8)	
皮膚癌に分類される事象	2 (1.7)		1 (0.8)			1 (0.8)		1 (0.8)		
基底細胞癌	1 (0.8)		1 (0.8)					1 (0.8)		
表在拡大型黒色腫、病期不明	1 (0.8)					1 (0.8)				
下痢	2 (1.7)	3 (2.5)		1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.6)			
下痢	2 (1.7)	3 (2.5)		1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.6)			
肝機能に分類される事象	4 (3.3)	5 (4.1)	2 (1.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)		1 (0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加				2 (1.7)	1 (0.9)					1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.9)					
血中ビリルビン増加	1 (0.8)									

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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.

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）（続き 3）

解析対象集団:SAF

	有害事象					治験薬との因果関係が否定できない有害事象				
	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	エンタカポン	OPC 5 mg	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115	N = 121	N = 122	N = 122	N = 119	N = 115
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血中非抱合ビリルビン増加		1 (0.8)					1 (0.8)			
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	1 (0.8)		1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)			
脂肪肝		1 (0.8)								
急性肝炎	1 (0.8)					1 (0.8)				
高ビリルビン血症			1 (0.8)							
肝障害		1 (0.8)					1 (0.8)			
肝酵素上昇	1 (0.8)		1 (0.8)			1 (0.8)		1 (0.8)		

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語．

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）

解析対象集団:SAF

	有害事象			治験薬との因果関係が否定できない有害事象		
	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 136	N = 125	N = 150	N = 136	N = 125	N = 150
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	39 (28.7)	53 (42.4)	64 (42.7)	22 (16.2)	42 (33.6)	48 (32.0)
ジスキネジー	11 (8.1)	30 (24.0)	36 (24.0)	11 (8.1)	29 (23.2)	35 (23.3)
ジスキネジー	11 (8.1)	30 (24.0)	36 (24.0)	11 (8.1)	29 (23.2)	35 (23.3)
精神病および精神病性障害に分類される事象	1 (0.7)	5 (4.0)	5 (3.3)	1 (0.7)	4 (3.2)	3 (2.0)
幻覚			2 (1.3)			1 (0.7)
幻視	1 (0.7)	3 (2.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.6)	2 (1.3)
軽躁		1 (0.8)			1 (0.8)	
錯覚		1 (0.8)			1 (0.8)	
虚血性心疾患に分類される事象	5 (3.7)	5 (4.0)	12 (8.0)	5 (3.7)	5 (4.0)	7 (4.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.7)	5 (4.0)	12 (8.0)	5 (3.7)	5 (4.0)	7 (4.7)
起立性低血圧		2 (1.6)	3 (2.0)		2 (1.6)	2 (1.3)
起立性低血圧		2 (1.6)	3 (2.0)		2 (1.6)	2 (1.3)
衝動制御の障害に分類される事象			2 (1.3)			2 (1.3)
衝動行為			1 (0.7)			1 (0.7)
病的賭博			1 (0.7)			1 (0.7)
非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)			
貧血			1 (0.7)			
ビタミンＢ１２欠乏性貧血		1 (0.8)				
低色素性貧血			1 (0.7)			
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)					

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）（続き 1）

解析対象集団:SAF

	有害事象			治験薬との因果関係が否定できない有害事象		
	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 136	N = 125	N = 150	N = 136	N = 125	N = 150
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
睡眠障害に分類される事象	6 (4.4)	16 (12.8)	6 (4.0)	3 (2.2)	10 (8.0)	5 (3.3)
異常な夢	1 (0.7)	4 (3.2)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (3.2)	2 (1.3)
不眠症	3 (2.2)	10 (8.0)	2 (1.3)	2 (1.5)	5 (4.0)	2 (1.3)
悪夢	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (0.7)		2 (1.6)	1 (0.7)
レム睡眠異常	1 (0.7)	1 (0.8)				
事故および損傷に分類される事象	14 (10.3)	9 (7.2)	14 (9.3)	1 (0.7)		3 (2.0)
第１度熱傷			1 (0.7)			
転倒	9 (6.6)	7 (5.6)	7 (4.7)	1 (0.7)		2 (1.3)
大腿骨頚部骨折	1 (0.7)					
頭部損傷			1 (0.7)			
裂傷			1 (0.7)			1 (0.7)
橈骨骨折	2 (1.5)			1 (0.7)		
引っかき傷			1 (0.7)			
軟部組織損傷			1 (0.7)			
硝子体剥離	1 (0.7)					
手首関節骨折	1 (0.7)					
顔面損傷		1 (0.8)				
挫傷	1 (0.7)		2 (1.3)			1 (0.7)
創傷	1 (0.7)					
熱傷		1 (0.8)				

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）（続き 2）

解析対象集団:SAF

	有害事象			治験薬との因果関係が否定できない有害事象		
	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 136	N = 125	N = 150	N = 136	N = 125	N = 150
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節損傷			1 (0.7)			
四肢損傷		1 (0.8)	1 (0.7)			
化学的損傷			1 (0.7)			
うつ病および自殺／自傷に分類される事象	3 (2.2)	4 (3.2)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (0.7)
抑うつ気分	1 (0.7)			1 (0.7)		
うつ病	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (0.7)		2 (1.6)	
記憶障害		1 (0.8)	1 (0.7)			1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.7)	5 (4.0)	12 (8.0)	5 (3.7)	5 (4.0)	7 (4.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.7)	5 (4.0)	12 (8.0)	5 (3.7)	5 (4.0)	7 (4.7)
皮膚癌に分類される事象	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)			
基底細胞癌	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)			
下痢	3 (2.2)	3 (2.4)	5 (3.3)	2 (1.5)		2 (1.3)
下痢	3 (2.2)	3 (2.4)	5 (3.3)	2 (1.5)		2 (1.3)
肝機能に分類される事象	4 (2.9)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.2)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.7)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.7)			
脂肪肝			1 (0.7)			
高ビリルビン血症		1 (0.8)				
国際標準比増加	1 (0.7)			1 (0.7)		
尿中ビリルビン増加	1 (0.7)			1 (0.7)		

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）（続き 3）

解析対象集団:SAF

	有害事象			治験薬との因果関係が否定できない有害事象		
	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
カテゴリー	N = 136	N = 125	N = 150	N = 136	N = 125	N = 150
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)			1 (0.7)		
肝酵素上昇	1 (0.7)					

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

4） 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 試験の非盲検期における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 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-54 及び表 2.7.4.2-55 に示した.

（1） ジスキネジー

海外 301 試験の非盲検期では，「ジスキネジー」（PT：ジスキネジア）の有害事象は 14.5%（72/495 名）に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 13.1%（65/495 名）に認められた（表 2.7.4.2-54）.

海外 302 試験の非盲検期では，「ジスキネジー」（PT：ジスキネジア）の有害事象は 21.5%（76/353 名）に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 19.5%（69/353 名）に認められた（表 2.7.4.2-55）.

（2） 精神病および精神病性障害に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は 3.8%（19/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，幻覚，幻視，幻聴及び嫉妬妄想であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.6%（13/495 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，幻覚，幻視，嫉妬妄想，妄想，幻聴，非論理的思考，錯覚及び被害妄想であった（表 2.7.4.2-54）.

海外 302 試験の非盲検期では，「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象は 5.7%（20/353 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，幻視，幻覚，感情障害及び大うつ病であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4.8%（17/353 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，幻視，幻覚，感情障害，幻聴，非論理的思考，大うつ病及び異常行動であった（表 2.7.4.2-55）.

（3） 虚血性心疾患に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「虚血性心疾患に分類される事象」の有害事象は 4.0%（20/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，心筋虚血及び冠動脈疾患であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.6%（3/495 名）に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった（表 2.7.4.2-54）.

海外 302 試験の非盲検期では，「虚血性心疾患に分類される事象」の有害事象は 7.9%（28/353 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5.4%（19/353 名）に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった（表 2.7.4.2-55）．

（4） 起立性低血圧

海外 301 試験の非盲検期では，「起立性低血圧」の有害事象は 3.2%（16/495 名）に認められた．PT 別の有害事象は起立性低血圧のみであった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.6%（3/495 名）に認められた（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「起立性低血圧」の有害事象は 5.4%（19/353 名）に認められた．PT 別の有害事象は起立性低血圧のみであった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4.5%（16/353 名）に認められた（表 2.7.4.2-55）．

（5） 衝動制御の障害に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「衝動制御の障害に分類される事象」の有害事象は 0.8%（4/495 名）に認められ，これら 4 名のいずれでも治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた．PT 別の内訳は，衝動制御障害，衝動行為，病的賭博及び強迫性購買であり，このうち 2 名以上に発現した有害事象は衝動制御障害のみであった（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「衝動制御の障害に分類される事象」の有害事象は 1.4%（5/353 名）に認められ，これら 5 名のいずれでも治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた．PT 別の内訳は，病的賭博，衝動行為及び強迫性購買であり，このうち 2 名以上に発現した有害事象は病的賭博のみであった（表 2.7.4.2-55）．

（6） 非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」の有害事象は 2.2%（11/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，貧血であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.6%（3/495 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，貧血及び巨赤芽球性貧血であった（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」の有害事象は 2.5%（9/353 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された．PT 別の有害事象の内訳は貧血及び鉄欠乏性貧血であり，いずれの事象も 2 名以上に発現した（表 2.7.4.2-55）．

（7） 睡眠障害に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は 8.5%（42/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，不眠症，悪夢，睡眠障害及び異常な夢であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4.0%（20/495 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，不眠症，悪夢，異常な夢，レム睡眠異常，睡眠発作，睡眠障害及び夢遊症であった（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「睡眠障害に分類される事象」の有害事象は 8.2%（29/353 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，不眠症及び異常な夢であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4.5%（16/353 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，不眠症，異常な夢，中期不眠症，悪夢，レム睡眠異常及び睡眠発作であった（表 2.7.4.2-55）．

（8） 事故および損傷に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「事故および損傷に分類される事象」の有害事象は 4.2%（21/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，転倒，挫傷及び足関節部骨折であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.2%（1/495 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，転倒及び手首関節骨折であった（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「事故および損傷に分類される事象」の有害事象は 13.6%（48/353 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，転倒，頭部損傷，裂傷，手骨折及び挫傷であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.8%（10/353 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，転倒，頭部損傷，頭蓋底骨折，上肢骨折及び頭蓋脳損傷であった（表 2.7.4.2-55）．

（9） うつ病および自殺／自傷に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象は 3.6%（18/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，うつ病，自殺念慮及び記憶障害であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1.2%（6/495 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，うつ病，記憶障害，精神運動亢進，自殺念慮及び抑うつ症状であった（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象は 7.6%（27/353 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，うつ病，抑う

つ気分，精神運動亢進，記憶障害及び大うつ病であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.3%（8/353 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，うつ病，精神運動亢進，激越性うつ病，中期不眠症及び大うつ病であった（表 2.7.4.2-55）．

（10） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

海外 301 試験の非盲検期では，「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）の有害事象は 2.4%（12/495 名）に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.6%（3/495 名）に認められた（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「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）の有害事象は 7.4%（26/353 名）に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5.4%（19/353 名）に認められた（表 2.7.4.2-55）．

（11） 皮膚癌に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「皮膚癌に分類される事象」の有害事象は 1.2%（6/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，基底細胞癌及び悪性黒色腫であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.4%（2/495 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，悪性黒色腫及び表皮内悪性黒色腫であった（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「皮膚癌に分類される事象」の有害事象は 1.7%（6/353 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，基底細胞癌であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.3%（1/353 名）に認められた悪性黒子であった（表 2.7.4.2-55）．

（12） 前立腺がん

海外 301 試験の非盲検期では，「前立腺がん」（PT：前立腺癌）の有害事象は 0.2%（1/495 名）に認められ，本事象は治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「前立腺がん」は認められなかった．

（13） 悪性症候群

海外 301 試験及び海外 302 試験の非盲検期では，「悪性症候群」は認められなかった．

（14） 下痢

海外 301 試験の非盲検期では，「下痢」（PT：下痢）の有害事象は 0.8%（4/495 名）に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.2%（1/495 名）に認められた（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「下痢」（PT：下痢）の有害事象は 1.7%（6/353 名）に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.8%（3/353 名）に認められた（表 2.7.4.2-55）．

（15） 肝機能に分類される事象

海外 301 試験の非盲検期では，「肝機能に分類される事象」の有害事象は 3.0%（15/495 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び INR 増加であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1.0%（5/495 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった（表 2.7.4.2-54）．

海外 302 試験の非盲検期では，「肝機能に分類される事象」の有害事象は 3.4%（12/353 名）に認められた．PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，プロトロンビン時間延長，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び国際標準比増加であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1.4%（5/353 名）に認められた．PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，高ビリルビン血症，国際標準比増加，プロトロンビン時間延長及び血中アルカリホスファターゼ増加であった（表 2.7.4.2-55）．

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）
解析対象集団:SAF

カテゴリー PT	有害事象 OPC N = 495 n	（%）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 495 n	（%）
全体	180	(36.4)	106	(21.4)
ジスキネジー	72	(14.5)	65	(13.1)
ジスキネジー	72	(14.5)	65	(13.1)
精神病および精神病性障害に分類される事象	19	(3.8)	13	(2.6)
妄想	1	(0.2)	1	(0.2)
幻覚	8	(1.6)	5	(1.0)
幻聴	2	(0.4)	1	(0.2)
幻視	4	(0.8)	4	(0.8)
非論理的思考	1	(0.2)	1	(0.2)
錯覚	1	(0.2)	1	(0.2)
嫉妬妄想	2	(0.4)	2	(0.4)
被害妄想	1	(0.2)	1	(0.2)
精神緩慢	1	(0.2)		
異常行動	1	(0.2)		
虚血性心疾患に分類される事象	20	(4.0)	3	(0.6)
狭心症	1	(0.2)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	(2.4)	3	(0.6)
心筋酵素増加	1	(0.2)		
冠動脈疾患	2	(0.4)		
心筋梗塞	1	(0.2)		

MedDRA ver 14.0J
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．
OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）

（続き 1）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 OPC N = 495		治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 495	
PT	n	(%)	n	(%)
心筋虚血	4	(0.8)		
起立性低血圧	16	(3.2)	3	(0.6)
起立性低血圧	16	(3.2)	3	(0.6)
衝動制御の障害に分類される事象	4	(0.8)	4	(0.8)
衝動行為	1	(0.2)	1	(0.2)
病的賭博	1	(0.2)	1	(0.2)
衝動制御障害	2	(0.4)	2	(0.4)
強迫性購買	1	(0.2)	1	(0.2)
非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象	11	(2.2)	3	(0.6)
貧血	9	(1.8)	2	(0.4)
巨赤芽球性貧血	1	(0.2)	1	(0.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.2)		
睡眠障害に分類される事象	42	(8.5)	20	(4.0)
異常な夢	4	(0.8)	4	(0.8)
不眠症	23	(4.6)	9	(1.8)
悪夢	9	(1.8)	8	(1.6)
レム睡眠異常	1	(0.2)	1	(0.2)
睡眠発作	1	(0.2)	1	(0.2)
睡眠障害	9	(1.8)	1	(0.2)
夢遊症	1	(0.2)	1	(0.2)

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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.

OPC = オピカポン ; PT = 基本語.

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）

（続き 2）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 OPC N = 495		治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 495	
PT	n	(%)	n	(%)
事故および損傷に分類される事象	21	(4.2)	1	(0.2)
足関節部骨折	2	(0.4)		
椎骨脱臼	1	(0.2)		
眼の貫通性外傷	1	(0.2)		
転倒	13	(2.6)	1	(0.2)
頭部損傷	1	(0.2)		
上腕骨骨折	1	(0.2)		
関節捻挫	1	(0.2)		
裂傷	1	(0.2)		
肋骨骨折	1	(0.2)		
脊椎圧迫骨折	1	(0.2)		
歯牙損傷	1	(0.2)		
手首関節骨折	1	(0.2)	1	(0.2)
顔面損傷	1	(0.2)		
挫傷	3	(0.6)		
関節損傷	1	(0.2)		
皮膚損傷	1	(0.2)		
外傷後疼痛	1	(0.2)		
うつ病および自殺／自傷に分類される事象	18	(3.6)	6	(1.2)
抑うつ気分	1	(0.2)		

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）

（続き 3）

解析対象集団:SAF

カテゴリー PT	有害事象 OPC N = 495 n	（%）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 495 n	（%）
うつ病	11	(2.2)	2	(0.4)
記憶障害	2	(0.4)	1	(0.2)
精神運動亢進	1	(0.2)	1	(0.2)
自殺念慮	3	(0.6)	1	(0.2)
抑うつ症状	1	(0.2)	1	(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	(2.4)	3	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	(2.4)	3	(0.6)
皮膚癌に分類される事象	6	(1.2)	2	(0.4)
基底細胞癌	4	(0.8)		
悪性黒色腫	2	(0.4)	1	(0.2)
表皮内悪性黒色腫	1	(0.2)	1	(0.2)
前立腺がん	1	(0.2)		
前立腺癌	1	(0.2)		
下痢	4	(0.8)	1	(0.2)
下痢	4	(0.8)	1	(0.2)
肝機能に分類される事象	15	(3.0)	5	(1.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.4)	1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.8)	1	(0.2)
抱合ビリルビン増加	1	(0.2)	1	(0.2)
血中ビリルビン増加	1	(0.2)		

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン ; PT = 基本語.

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）

（続き 4）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 OPC N = 495		治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 495	
PT	n	(%)	n	(%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	(1.4)	2	(0.4)
ＩＮＲ増加	2	(0.4)		
胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.2)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)	1	(0.2)
肝酵素上昇	1	(0.2)		

MedDRA ver 14.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）
解析対象集団:SAF

カテゴリー PT	有害事象 OPC N = 353 n	 （%）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 353 n	 （%）
全体	169	(47.9)	121	(34.3)
ジスキネジー	76	(21.5)	69	(19.5)
ジスキネジー	76	(21.5)	69	(19.5)
精神病および精神病性障害に分類される事象	20	(5.7)	17	(4.8)
感情障害	2	(0.6)	2	(0.6)
幻覚	6	(1.7)	5	(1.4)
幻聴	1	(0.3)	1	(0.3)
幻視	9	(2.5)	8	(2.3)
非論理的思考	1	(0.3)	1	(0.3)
大うつ病	2	(0.6)	1	(0.3)
異常行動	1	(0.3)	1	(0.3)
虚血性心疾患に分類される事象	28	(7.9)	19	(5.4)
狭心症	1	(0.3)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26	(7.4)	19	(5.4)
冠動脈疾患	1	(0.3)		
冠動脈狭窄	1	(0.3)		
心筋虚血	1	(0.3)		
起立性低血圧	19	(5.4)	16	(4.5)
起立性低血圧	19	(5.4)	16	(4.5)
衝動制御の障害に分類される事象	5	(1.4)	5	(1.4)

MedDRA ver 16.0J
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．
OPC = オピカポン；PT = 基本語.

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）

（続き 1）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 OPC N = 353		治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 353	
PT	n	(%)	n	(%)
衝動行為	1	(0.3)	1	(0.3)
病的賭博	3	(0.8)	3	(0.8)
強迫性購買	1	(0.3)	1	(0.3)
非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象	9	(2.5)		
貧血	7	(2.0)		
鉄欠乏性貧血	2	(0.6)		
睡眠障害に分類される事象	29	(8.2)	16	(4.5)
異常な夢	7	(2.0)	6	(1.7)
不眠症	20	(5.7)	8	(2.3)
中期不眠症	1	(0.3)	1	(0.3)
悪夢	1	(0.3)	1	(0.3)
レム睡眠異常	1	(0.3)	1	(0.3)
睡眠発作	1	(0.3)	1	(0.3)
睡眠障害	1	(0.3)		
睡眠時随伴症	1	(0.3)		
事故および損傷に分類される事象	48	(13.6)	10	(2.8)
脳振盪	1	(0.3)		
転倒	32	(9.1)	7	(2.0)
大腿骨頚部骨折	1	(0.3)		
腓骨骨折	1	(0.3)		

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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.

OPC = オピカポン ; PT = 基本語.

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）

（続き 2）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 OPC N = 353		治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 353	
PT	n	(%)	n	(%)
足骨折	1	(0.3)		
手骨折	2	(0.6)		
頭部損傷	4	(1.1)	1	(0.3)
股関節部骨折	1	(0.3)		
上腕骨骨折	1	(0.3)		
損傷	1	(0.3)		
裂傷	3	(0.8)		
筋断裂	1	(0.3)		
橈骨骨折	1	(0.3)		
交通事故	1	(0.3)		
頭蓋底骨折	1	(0.3)	1	(0.3)
軟部組織損傷	1	(0.3)		
手首関節骨折	1	(0.3)		
腰椎骨折	1	(0.3)		
挫傷	2	(0.6)		
熱傷	1	(0.3)		
関節損傷	1	(0.3)		
四肢損傷	1	(0.3)		
上肢骨折	1	(0.3)	1	(0.3)
恥骨骨折	1	(0.3)		

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン ; PT = 基本語.

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）

（続き 3）

解析対象集団:SAF

カテゴリー	有害事象 OPC N = 353		治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 353	
PT	n	（%）	n	（%）
頭蓋脳損傷	1	(0.3)	1	(0.3)
うつ病および自殺／自傷に分類される事象	27	(7.6)	8	(2.3)
激越性うつ病	1	(0.3)	1	(0.3)
抑うつ気分	4	(1.1)		
うつ病	14	(4.0)	3	(0.8)
記憶障害	2	(0.6)		
中期不眠症	1	(0.3)	1	(0.3)
気分変化	1	(0.3)		
精神運動亢進	3	(0.8)	3	(0.8)
自殺念慮	1	(0.3)		
大うつ病	2	(0.6)	1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26	(7.4)	19	(5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26	(7.4)	19	(5.4)
皮膚癌に分類される事象	6	(1.7)	1	(0.3)
基底細胞癌	3	(0.8)		
悪性黒子	1	(0.3)	1	(0.3)
悪性黒色腫	1	(0.3)		
皮膚癌	1	(0.3)		
下痢	6	(1.7)	3	(0.8)
下痢	6	(1.7)	3	(0.8)

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン ; PT = 基本語.

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）

（続き 4）

解析対象集団:SAF

カテゴリー PT	有害事象 OPC N = 353 n	（%）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 OPC N = 353 n	（%）
肝機能に分類される事象	12	(3.4)	5	(1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.8)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.8)	2	(0.6)
高ビリルビン血症	1	(0.3)	1	(0.3)
国際標準比増加	3	(0.8)	1	(0.3)
プロトロンビン時間延長	4	(1.1)	1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	1	(0.3)

MedDRA ver 16.0J

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，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．

OPC = オピカポン；PT = 基本語.

2.7.4.2.2 国内外の安全性データの比較検討

二重盲検期のオピカポン 25 及び 50 mg 群で発現した有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，程度別の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び特定の有害事象について，国内 02 試験と海外 301 試験及び海外 302 試験との間で比較した．

2.7.4.2.2.1 有害事象の発現頻度

有害事象の発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 48.3%，オピカポン 25 mg 群 60.0%及び 50 mg 群 54.5%（投与群は以下同順），海外第Ⅲ相試験併合成績で 57.2%，62.3%及び 64.2%であり，国内外のいずれの試験でもプラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高い傾向にあり，オピカポンの用量群間で大きな違いはなかった．

PT 別で，最も発現頻度が高かった有害事象は，国内外のいずれの試験でもジスキネジアであった．ジスキネジアの発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 2.7%，オピカポン 25 mg 群 9.0%及び 50 mg 群 12.4%（投与群は以下同順），海外第Ⅲ相試験併合成績で 6.2%，16.0%及び 20.4%であり，国内外のいずれの試験でもプラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高かった．その他の有害事象は，国内 02 試験では，いずれかの投与群で 5%以上に認められ，かつプラセボ群に比べて 5%以上高かった有害事象はなかった．海外第Ⅲ相試験併合成績で，いずれかの投与群で 5%以上に認められ，かつプラセボ群に比べて 5%以上高かった有害事象は，オピカポン 25 mg 群の不眠症及び口内乾燥であった．

2.7.4.2.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 19.7%，オピカポン 25 mg 群 33.8%及び 50 mg 群 35.2%（投与群は以下同順），海外第Ⅲ相試験併合成績で 29.2%，40.6%及び 42.6%であり，国内外のいずれの試験でもプラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高く，オピカポンの用量群間で大きな違いはなかった．また，国内 02 試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，オピカポンのいずれの用量群でも，海外 301 試験と大きな違いはなく，海外 302 試験に比べて低かった．

PT 別で，最も発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，国内外のいずれの試験でもジスキネジアであった．治験薬との因果関係が否定できないジスキネジアの発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 2.7%，オピカポン 25 mg 群 9.0%及び 50 mg 群 12.4%（投与群は以下同順），海外第Ⅲ相試験併合成績で，6.2%，15.6%及び 19.6%であり，国内外のいずれの試験でもプラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で高かった．その他，国内 02 試験で，いずれかの投与群で 5%以上に認められ，かつプラセボ群に比べて 5%

以上高かった副作用はなかった．また，海外第Ⅲ相試験併合成績で，いずれかの投与群で5%以上に認められ，かつプラセボ群に比べて5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった．

2.7.4.2.2.3 有害事象の程度別発現頻度

有害事象の程度は，国内外のいずれの試験でも多くの被験者で軽度又は中等度であった．高度の有害事象の全体の発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 0.7%，オピカポン 25 mg 群 4.1%及び 50 mg 群 1.4%（投与群は以下同順），海外 301 試験で 5.0%，3.4%及び 6.1%，海外 302 試験で 7.4%，4.8%及び 6.7%であり，国内外の試験のいずれの投与群でも低かった．

PT 別で，オピカポン 25 mg 群又は 50 mg 群で発現頻度が 1%以上の高度の有害事象は，国内 02 試験では認められず，海外試験ではジスキネジア（海外 301 試験でオピカポン 50 mg 群 1.7%，海外 302 試験でオピカポン 25 mg 群 2.4%），悪心（海外 302 試験でオピカポン 50 mg 群 1.3%），パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）（海外 302 試験でオピカポン 50 mg 群 1.3%）であった．

以上より，二重盲検期のオピカポン 25 及び 50 mg 群で発現した程度別の有害事象について，国内 02 試験と海外 301 試験及び海外 302 試験との間で大きな違いはなかった．

2.7.4.2.2.4 重篤な有害事象の発現頻度

重篤な有害事象の発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 1.4%，オピカポン 25 mg 群 5.5%及び 50 mg 群 2.1%（投与群は以下同順），海外第Ⅲ相試験併合成績で 4.3%，2.0%及び 4.9%であり，国内外のいずれの試験でも低く，プラセボ群とオピカポンの各用量群との間で大きな違いはなかった．

PT 別で，オピカポン群（25 及び 50 mg 群の合計）で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，国内外のいずれの試験でもなかった．

2.7.4.2.2.5 投与中止に至った有害事象の発現頻度

投与中止に至った有害事象の発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 2.0%，オピカポン 25 mg 群 4.1%及び 50 mg 群 6.2%（投与群は以下同順），海外第Ⅲ相試験併合成績で 7.0%，5.3%及び 8.7%であり，国内外のいずれの試験でも低く，プラセボ群とオピカポンの各用量群との間で大きな違いはなかった．

PT 別で，オピカポン群（25 及び 50 mg 群の合計）で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，国内 02 試験ではジスキネジア，幻覚及び幻視が各 3 名，海外 301 試験では「ジスキネジー」（PT：ジスキネジア）2 名，幻視 3 名，海外 302 試験では「ジスキネジー」

（PT：ジスキネジア）10 名，嘔吐，悪心，浮動性めまい各 3 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，頭痛，振戦及び筋痙縮各 2 名であった．

2.7.4.2.2.6 特定の有害事象の発現頻度

オピカポンはレボドパの効果を増強することから，国内 02 試験及び海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）では，レボドパの副作用に関連する既知の事象及びパーキンソン病患者によくみられる合併症として，「ジスキネジア」，「精神病および精神病性障害に分類される事象」，「起立性低血圧」，「衝動制御の障害に分類される事象」及び「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」，「睡眠障害に分類される事象」，「事故および損傷に分類される事象」，「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「皮膚癌に分類される事象」，「前立腺がん」及び「悪性症候群」に着目した．

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

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

「ジスキネジー」（PT：ジスキネジア）の有害事象の発現頻度は，2.7.4.2.2.1 有害事象の発現頻度に記載したとおり，国内外のいずれの試験でもプラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で数値上高かった．また，国内 02 試験における発現頻度は，オピカポンのいずれの用量群でも，海外 301 試験と大きな違いはなく，海外 302 試験に比べて低かった．

「精神病および精神病性障害に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，国内 02 試験及び海外 302 試験ではオピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．海外 301 試験ではプラセボ群 1.7%，オピカポン 25 mg 群 6.7%及び 50 mg 群 5.2%であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で高い傾向にあった．

「虚血性心疾患に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，国内 02 試験及び海外 301 試験ではオピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．海外 302 試験ではプラセボ群 3.7%，オピカポン 25 mg 群 4.0%及び 50 mg 群 8.0%であり，プラセボ群に比べてオピカポン 50 mg 群で高い傾向にあったが，認められた有害事象はすべて血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．

「起立性低血圧」の有害事象の発現頻度は，国内外のいずれの試験でも，オピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．

「衝動制御の障害に分類される事象」は，国内 02 試験及び海外 301 試験では認められなかった．海外 302 試験では，「衝動制御の障害に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，オピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．

「非溶血性貧血と骨髄抑制に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，国内外のいずれの試験でも，オピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．

「睡眠障害に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，国内 02 試験ではオピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．海外 301 試験ではプラセボ群 5.0%，オピカポン 25 mg 群 8.4%及び 50 mg 群 7.8%（投与群は以下同順），海外 302 試験では 4.4%，12.8%及び 4.0%であり，プラセボ群に比べてオピカポン 25 mg 群で高い傾向にあった．

「事故および損傷に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，国内 02 試験でプラセボ群 9.5%，オピカポン 25 mg 群 9.0%及び 50 mg 群 9.7%（投与群は以下同順），海外 301 試験で 3.3%，4.2%及び 2.6%，海外 302 試験で 10.3%，7.2%及び 9.3%であり，国内外のいずれの試験でも，プラセボ群とオピカポンの各用量群との間で大きな違いはなかった．

「うつ病および自殺／自傷に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，国内 02 試験及び海外 302 試験ではオピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．海外 301 試験ではプラセボ群 2.5%，オピカポン 25 mg 群 4.2%及び 50 mg 群 5.2%であり，プラセボ群とオピカポンの各用量群との間で大きな違いはなかった．

「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）の有害事象の発現頻度は，国内 02 試験及び海外 301 試験ではオピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．海外 302 試験ではプラセボ群 3.7%，オピカポン 25 mg 群 4.0%及び 50 mg 群 8.0%であり，プラセボ群とオピカポンの各用量群との間で大きな違いはなかった．

「皮膚癌に分類される事象」は，国内 02 試験では認められなかった．海外 301 試験及び海外 302 試験では，「皮膚癌に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，オピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．

「前立腺がん」は，国内外のいずれの試験でも認められなかった．

「悪性症候群」は，国内外のいずれの試験でも認められなかった．

「下痢」の有害事象の発現頻度は，国内外のいずれの試験でもオピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．

「肝機能に分類される事象」の有害事象の発現頻度は，国内外のいずれの試験でもオピカポンの各用量群で 5%未満と低かった．

以上より，二重盲検期のオピカポン 25 及び 50 mg 群で発現した特定の有害事象について，国内 02 試験と海外 301 試験及び海外 302 試験との間で大きな違いはなかった．

2.7.4.2.2.7　国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の有害事象の比較の結論

二重盲検期のオピカポン 25 及び 50 mg 群で発現した有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，程度別の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び

特定の有害事象について，国内 02 試験並びに海外 301 試験及び海外 302 試験との間で比較した結果，一貫してプラセボに対して発現頻度が高かった有害事象は，レボドパの副作用に関連する既知の事象であるジスキネジアのみであり，その他発現状況に大きな違いは認められなかった.

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

評価資料の各試験で認められた死亡及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示し，それ以外の重篤な有害事象の詳細はモジュール 5 の各試験の総括報告書に示した.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 治験期間を通しての臨床検査値

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

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び血液凝固検査の定量値の平均値の推移には，クレアチンホスホキナーゼ［CK（CPK）］を除いて，特筆すべき変化は認められなかった．CK（CPK）の実測値の平均値は，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でベースラインのそれぞれ 123.6 U/L，120.8 U/L 及び 122.4 U/L から，ベースライン後（V4，V5，V6 及び V7）にそれぞれ 126.4～130.8 U/L，124.1～146.6 U/L 及び 138.3～146.4 U/L と上昇した．V7 におけるベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でそれぞれ 4.9 U/L，21.0 U/L 及び 20.1 U/L であり，プラセボ群に比べてオピカポンの各用量群で大きかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.4-1］．一方，CK（CPK）の異常値を示した被験者の割合は，プラセボ群，ONO-2370 25 mg 群及び 50 mg 群でベースライン時にそれぞれ 13.6%（20/147 名），14.5%（21/145 名）及び 16.6%（24/145 名）であったのに対し，V7 ではそれぞれ 14.2%（20/141 名），14.3%（19/133 名）及び 18.9%（24/127 名）であり，いずれの投与群でもベースライン時と比較して同程度であった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.4-3］.

尿検査の定性値の分布の推移に，特筆すべき変化は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.4-2］.

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

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び血液凝固検査の定量値の平均値の推移には，特筆すべき変化は認められなかった．二重盲検期間中（移行期除く）に上昇が認められた CK（CPK）は，非盲検期ベースラインからの変化量の平均値が V10 で 6.3 U/L，V11

で-1.9 U/L，V13 で 0.3 U/L，V16 で-3.4 U/L，V19 で-5.4 U/L，V22 で-0.4 U/L であり，非盲検期間中に大きな変化は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.4-1］．

尿検査の定性値の分布の推移に，特筆すべき変化は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.4-2］．

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

全体として，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び血液凝固検査の平均値の推移には，いずれの投与群でも臨床的に重要な経時的な変化は認められなかった．

ただし，両試験ともに，血中 CPK 濃度の平均値は実薬群とプラセボ群との間にわずかな違いが認められた．海外 301 試験では，血中 CPK 濃度の平均値はベースラインから最終評価時点にかけてすべての投与群でわずかに上昇したが，最終評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群の 2.9 U/L に比べてエンタカポン群の 22.0 U/L で大きく，オピカポン 5，25 及び 50 mg 群ではそれぞれ 9.2 U/L，0.8 U/L 及び 9.0 U/L であった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.4.1］．海外 302 試験でも，血中 CPK 濃度の平均値は同様に上昇しており，最終評価時点における血中 CPK 濃度のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群の 5.0 U/L に比べて，オピカポン 25 mg 群で 11.5 U/L であり，50 mg 群では 54.9 U/L と大きかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.4.1］．海外第Ⅲ相試験併合成績でも同様の傾向が認められ，最終評価時点における血中 CPK 濃度のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群の 4.0 U/L に比べてオピカポン 25 mg 群で 6.3 U/L であり，50 mg 群で 34.9 U/L と大きかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.4.2］．

海外 302 試験では，最終評価時点におけるヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で-0.1 g/L であったのに対し，オピカポン 25 及び 50 mg 群それぞれ-0.5 g/L 及び-2.7 g/L とごくわずかに低下した［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.2.1］．なお，この傾向は V5 から認められた．また，ヘモグロビン値がベースライン時に高値／正常で，最終評価時に低値となった被験者の割合は，プラセボ群では 3.7%（5/136 名）であったのに対し，オピカポン 25 mg 群で 9.6%（12/125 名），50 mg 群で 10.7%（16/150 名）であった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.11.1］．ヘマトクリット値及び赤血球数の変化もヘモグロビン値の結果と同様であった．海外第Ⅲ相試験併合成績では，ヘモグロビン値の平均値は，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群では変化は認められなかったのに対し，オピカポン 50 mg 群では最終評価時点におけるベースラインからの変化量が-1.4 g/L と低下した［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.2.2］．また，ヘモグロビン値がベースライン時に高値／正常で，最終評価時に低値となった被験者の割合は，プラセボ群で 5.4%（14/257 名），オピカポン 25 mg 群で 7.8%

（19/244 名），50 mg 群で 9.4%（25/265 名）であった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.11.2］．一方，海外 301 試験では，ヘモグロビン値の平均値はすべての投与群でほとんど変化せずに推移した［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.2.1］．

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

海外 301 試験の非盲検期では，血液学的検査，血液生化学的検査（脂質パネルを含む），血液凝固検査，及び尿検査で，平均値及び異常変動について重要な所見は認められなかった［5.3.5.1-3，12.4.2.1］．また，ヘモグロビン（非盲検期最終評価時点での二重盲検期ベースラインからの平均変化量：+0.6 g/L）又は CPK（非盲検期最終評価時点での二重盲検期ベースラインからの平均変化量：+9.6 U/L）を含む特定の検査項目に，一定の傾向は認められなかった．

海外 302 試験の非盲検期では，臨床検査値の大部分の項目で，評価時点を通して意味のある変化は認められなかった［5.3.5.1-5，12.4.2.1］．血中 CPK 濃度の平均値は，二重盲検期に上昇し，その傾向は非盲検期でも認められ，V14（非盲検期最終評価時点）での二重盲検期ベースラインからの変化量は 25.0 IU/L であった．血中 CPK 濃度が二重盲検期ベースラインに低値／正常で，最終評価時に高値となった被験者の割合は 10.5%（37/353 名）であった．ヘモグロビン値の平均値は，二重盲検期最終評価時点にわずかに低下し，その低下は非盲検期でも維持され，V14 での二重盲検期ベースラインからの変化量は-1.8 g/L であった．この結果は，ヘモグロビン値が二重盲検期ベースラインに高値／正常で，非盲検期の最終評価時点に低値となった被験者の割合が 8.2%（29/353 名）であったことからも確認された．

2.7.4.3.2 個々の被験者の変化

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

臨床検査異常値の発現頻度の推移に，特筆すべき変化は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.4-3］．

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）における肝機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した．

二重盲検期治験薬投与後の肝機能異常の発現頻度は，アルカリホスファターゼ（ALP）の正常値上限の 1.5 倍を超える異常がプラセボ群 1.4%（2/147 名），オピカポン 25 mg 群 0.7%（1/145 名）及び 50 mg 群 2.8%（4/145 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の正常値上限の 3 倍を超える異常がプラセボ群 0.7%（1/147 名）であり，いずれの投与群でも低く，投与群間で大きな違いはなかった．

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）］
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 （%）
ALT > 3xULN	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT > 5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT > 10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT > 20xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST > 3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST > 5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST > 10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST > 20xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン > 2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP > 1.5xULN	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.8)
ALT or AST > 3xULNかつ 総ビリルビン > 1.5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT or AST > 3xULNかつ 総ビリルビン > 2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ULNはUpper Limit of Normalを示す.
二重盲検期治験薬投与後のすべての時点をもとに判定を行った.
ONO-2370 = オピカポン；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALP = アルカリホスファターゼ.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.1.4.2.2-1］

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

臨床検査異常値の発現頻度の推移に，特筆すべき変化は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.4-3］.

国内 02 試験の非盲検期における肝機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した.

非盲検期治験薬投与後の肝機能異常の発現頻度は，アルカリホスファターゼ（ALP）の正常値上限の 1.5 倍を超える異常が 2.8%（11/391 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の正常値上限の 3 倍を超える異常が 0.3%（1/391 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の正常値上限の 3 倍を超える異常が 0.3%（1/391 名）と低かった.

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）
解析対象集団：SAF

	ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
ALT > 3xULN	1 (0.3)
ALT > 5xULN	0 (0.0)
ALT > 10xULN	0 (0.0)
ALT > 20xULN	0 (0.0)
AST > 3xULN	1 (0.3)
AST > 5xULN	0 (0.0)
AST > 10xULN	0 (0.0)
AST > 20xULN	0 (0.0)
総ビリルビン ＞2xULN	0 (0.0)
ALP > 1.5xULN	11 (2.8)
ALT or AST > 3xULNかつ総ビリルビン ＞1.5xULN	0 (0.0)
ALT or AST > 3xULNかつ総ビリルビン ＞2xULN	0 (0.0)

ULNはUpper Limit of Normalを示す.
非盲検期治験薬投与後のすべての時点をもとに判定を行った.
ONO-2370 = オピカポン；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALP = アルカリホスファターゼ.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.4.2.2-1］

2.7.4.3.2.3　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 試験では，治験依頼者が事前に規定した血中 CPK 濃度の異常（血中 CPK 濃度が基準値上限の 3 倍以上に上昇）が認められた被験者の割合は，プラセボ群で 0.8%（1/121 名），エンタカポン群で 1.6%（2/122 名），オピカポン 5 mg 群で 1.6%（2/122 名），25 mg 群で 1.7%（2/119 名），50 mg 群で 1.7%（2/115 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.19.1］．海外 302 試験では，ベースライン後のいずれかの時点で血中 CPK 濃度の異常が認められた被験者の割合は，プラセボ群の 2.9%（4/136 名）及びオピカポン 25 mg 群の 1.6%（2/125 名）に比べてオピカポン 50 mg 群で 8.0%（12/150 名）と高かった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.19.1］．この結果は，海外 302 試験でジスキネジアの発現頻度が高かったことを反映していると考えられた．海外第Ⅲ相試験併合成績の結果は海外 302 試験と同様であり，血中 CPK 濃度の異常が認められた被験者の割合はプラセボ群 1.9%（5/257 名）に比べて，オピカポン 25 mg 群 1.6%（4/244 名），50 mg 群 5.3%（14/265 名）とオピカポン 50 mg 群で高かった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.19.2］．

両試験ともに，治験依頼者が事前に規定したヘモグロビン値の異常（男性 115 g/L 以下，女性 95 g/L 以下）が認められた被験者の割合は，プラセボ群に比べて実薬群でやや高かった．海外301試験では，ヘモグロビン値の異常が認められた被験者の割合は，プラセボ群で2.5%（3/121 名），エンタカポン群で 4.9%（6/122 名），オピカポン 5 mg 群で 2.5%（3/122 名），25 mg 群で 5.0%（6/119 名），50 mg 群で 7.0%（8/115 名）であった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.18.1］．ただし，ヘモグロビン値がベースライン時に正常で，最終評価時点に低値となった被験者の割合は，すべての投与群で低く，投与群間で大きな違いはなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.15.1］．海外 302 試験では，ヘモグロビン値の異常が認められた被験者の割合は，プラセボ群で 2.2%（3/136 名），オピカポン 25 mg 群で 4.0%（5/125 名），50 mg 群で 4.0%（6/150 名）であった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.18.1］．ヘマトクリット値の結果もこれを裏付けた［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.18.1］．海外第Ⅲ相試験併合成績の結果でも同様の傾向が認められ，ヘモグロビン値の異常が認められた被験者の割合は，プラセボ群の 2.3%（6/257 名）に比べて全オピカポン群で 4.9%（25/509 名）と高かった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.18.2］．

海外 301 試験では，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となった被験者はプラセボ群 1 名，オピカポン 5 mg 群 2 名であり，ALT が基準値上限の 3 倍以上となった被験者はプラセボ群 2 名，オピカポン 25 mg 群 1 名であった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.21.1］．プラセボ群の 1 名で急性肝炎及び膵炎が発現し，Hy’s Law の基準に該当する肝機能検査異常が認められた［5.3.5.1-2，Appendix 16.4］．

海外 302 試験では，ベースライン後の評価時点で ALT が基準値上限の 3 倍以上であった被験者がオピカポン 50 mg 群で 1 名のみ認められた．Hy’s Law に該当する被験者は認められなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.21.1］．海外第Ⅲ相試験併合成績でも同様の結果が認められた［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.LB.21.2］．

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

海外 301 試験の非盲検期では，治験依頼者が事前に規定した血中 CPK 濃度の異常（血中 CPK 濃度が基準値上限の 3 倍以上に上昇）が認められた被験者の割合は，非盲検期の各評価時点で 0%（0/495 名）～0.6%（3/495 名）であり，二重盲検期ベースラインの 0.2%（1/495 名）と大きな違いはなかった［5.3.5.1-3，12.4.2.2］．血中 CPK 濃度が基準値上限の 5 倍を超えて上昇した被験者は 4 名と少なく，このうち 1 名では基準値上限の 10 倍を超えて上昇した（V10 に基準値上限の 10.3 倍に一過性上昇）．海外 302 試験の非盲検期では，血中 CPK 濃度の異常が認められた被験者の割合は非盲検期の各評価時点で 0.8%（3/353 名）～1.7%

（6/353 名）であり，二重盲検期ベースラインの 1.1%（4/353 名）と大きな違いはなかった［5.3.5.1-5，12.4.2.2］．この結果は，二重盲検期に血中 CPK 濃度の異常が認められた被験者の割合（1.6～8.0%）より概ね低かった［2.7.4.3.2.3］．血中 CPK 濃度が基準値上限の 10 倍を超えて上昇した被験者は，2 名（基準値上限の 24.8 倍及び 16.1 倍が各 1 名）であった．血中 CPK 濃度の上昇により治験を中止した被験者はいなかった．

海外 301 試験の非盲検期では，治験依頼者が事前に規定したヘモグロビン値の異常（男性 115 g/L 以下，女性 95 g/L 以下）が認められた被験者の割合は，非盲検期の各評価時点で 1.4%（7/495 名）～3.2%（16/495 名）であり，二重盲検期ベースラインの 2.6%（13/495 名）と大きな違いはなかった［5.3.5.1-3，12.4.2.2］．海外 302 試験の非盲検期では，ヘモグロビン値の異常が認められた被験者の割合は，非盲検期の各評価時点で 0.6%（2/353 名）～2.0%（7/353 名）であり，二重盲検期ベースラインの 0.8%（3/353 名）と大きな違いはなかった［5.3.5.1-5，12.4.2.2］．この結果は，二重盲検期にヘモグロビン値の異常が認められた被験者の割合（2.2～4.0%）より低かった［2.7.4.3.2.3］．ヘモグロビン値の 30 g/L 超低下が認められた被験者の割合は低く，オピカポンの長期投与に関連する傾向は認められなかった．

海外 301 試験の非盲検期では，治験依頼者が事前に規定した重炭酸イオンの異常（30 mmol/L 以上）が認められた被験者の割合は，二重盲検期ベースラインの 1.4%（7/495 名）に比べて非盲検期の各評価時点でやや高かったが［2.2%（11/495 名）～4.2%（21/495 名）；後観察来院では 6.5%（32/495 名）］，二重盲検期最終評価時点のプラセボ群の 3.3%（4/121 名）と大きな違いはなかった［5.3.5.1-3，12.4.2.2］．さらに，二重盲検期ベースラインで正常で，非盲検期最終評価時点で異常高値となった被験者の割合は，0.6%（3/495 名）とわずかであった．

海外 301 試験の非盲検期では，肝機能検査の異常が認められた被験者の割合は低かった［5.3.5.1-3，12.4.2.2］．ALT が基準値上限の 3 倍以上であった被験者は 4 名，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上であった被験者は 1 名であった．Hy’s Law に該当する被験者は認められなかった．海外 302 試験の非盲検期では，肝機能検査で，ALT が基準値上限の 3 倍以上（基準値上限の 3.4 倍）であった被験者が 1 名，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（基準値上限の 2.3 倍）であった被験者が 1 名認められた［5.3.5.1-5，12.4.2.2］．AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超えて上昇し，その 1 週間以内に有害事象を発現した被験者はいなかった．非盲検期に，Hy’s Law に該当する被験者は認められなかった．

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

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

各時点におけるベースラインからの血圧（仰臥位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧）・脈拍数（仰臥位及び立位）及び体重の変化量の平均値はいずれの投与群でも小さく，一定の変動傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.6-1］．

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

各時点におけるベースラインからの血圧（仰臥位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧）・脈拍数（仰臥位及び立位）及び体重の変化量の平均値は小さく，一定の変動傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.6-1］．

2.7.4.4.1.3 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，並びに海外第Ⅲ相試験併合成績のいずれでも，ベースライン後に起立性低血圧（起立後，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下）が認められた被験者の割合には，投与群間で臨床的に重要な違いはなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.VS.1.1，Table 2.7.4.VS.1.2］．

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

海外 301 試験の非盲検期では，起立性低血圧（起立後，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下）が認められた被験者の割合は，二重盲検期ベースラインでは 8.9%（44/492 名）であったのに対し，非盲検期では V8 で 10.0%（49/492 名）～V11 で 13.4%（63/470 名）であった［5.3.5.1-3，Table 14.15.4］．

海外 302 試験の非盲検期では，起立性低血圧が認められた被験者の割合は，二重盲検期ベースラインでは 8.9%（31/349 名）であったのに対し，非盲検期では V9 で 11.5%（39/338 名）～V13 で 18.3%（53/289 名）であった［5.3.5.1-5，Table 14.3.6.4.3］．

2.7.4.4.2 心電図

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

12 誘導心電図の各検査項目（心拍数，PQ/PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，RR 間隔，QTcB 間隔及び QTcF 間隔）について，ベースライン及び V7 の実測値の平均値，並びに V7 におけ

るベースラインからの変化量の平均値に，投与群間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.5-1］．

QT 間隔について，ベースラインの実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者はプラセボ群 2.1%（3/146 名），オピカポン 25 mg 群 4.2%（6/142 名）及び 50 mg 群 1.4%（2/140 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者はオピカポン 25 mg 群 0.7%（1/142 名）であり，500 ms 超の被験者は認められなかった．V7 の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者はプラセボ群の 3.7%（5/136 名），オピカポン 25 mg 群の 3.9%（5/128 名）及び 50 mg 群の 4.2%（5/119 名）であり，480 ms 超 500 ms 以下の被験者又は 500 ms 超の被験者はいずれの投与群でも認められなかった．V7 におけるベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下の被験者はプラセボ群 6.6%（9/136 名），オピカポン 25 mg 群 4.7%（6/128 名）及び 50 mg 群 6.7%（8/119 名）であり，60 ms 超の被験者はオピカポン 50 mg 群 0.8%（1/119 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.5-2］．

QTcB 間隔について，ベースラインの実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者はプラセボ群 13.7%（20/146 名），オピカポン 25 mg 群 14.8%（21/142 名）及び 50 mg 群 10.7%（15/140 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者はプラセボ群 1.4%（2/146 名），オピカポン 25 mg 群 1.4%（2/142 名）及び 50 mg 群 0.7%（1/140 名），500 ms 超の被験者はプラセボ群 0.7%（1/146 名）及び 25 mg 群 0.7%（1/142 名）であった．V7 の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者はプラセボ群 13.2%（18/136 名），オピカポン 25 mg 群 13.3%（17/128 名）及び 50 mg 群 16.8%（20/119 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者はプラセボ群 1.5%（2/136 名）及びオピカポン 25 mg 群 0.8%（1/128 名）であり，500 ms 超の被験者はいずれの投与群でも認められなかった．V7 におけるベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下の被験者はプラセボ群 5.1%（7/136 名），オピカポン 25 mg 群 1.6%（2/128 名）及び 50 mg 群 5.0%（6/119 名）であり，60 ms 超の被験者はプラセボ群 0.7%（1/136 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.5-2］．

QTcF 間隔について，ベースラインの実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者はプラセボ群 5.5%（8/146 名），オピカポン 25 mg 群 5.6%（8/142 名）及び 50 mg 群 3.6%（5/140 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者はプラセボ群 0.7%（1/146 名），500 ms 超の被験者はオピカポン 25 mg 群 0.7%（1/142 名）であった．V7 の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者はプラセボ群の 7.4%（10/136 名），オピカポン 25 mg 群の 1.6%（2/128 名）及び 50 mg 群の 5.0%（6/119 名）であり，480 ms 超 500 ms 以下の被験者又は 500 ms 超の被験者はいずれの投与群でも認められなかった．V7 におけるベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下の被験者はプラセボ群 2.2%（3/136 名），オピカポン 25 mg 群 0.8%（1/128 名）及び 50 mg

群 2.5%（3/119 名）であり，60 ms 超の被験者はいずれの投与群でも認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.5-2］．

以上より，オピカポンの 25 及び 50 mg の用量は，心電図に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された．

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

12 誘導心電図の各検査項目（心拍数，PQ/PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，RR 間隔，QTcB 間隔及び QTcF 間隔）について，V13～V22 におけるベースラインからの変化量の平均値は小さく，一定の変動傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.5-1］．

QT 間隔について，非盲検期ベースラインの実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者は 2.1%（8/376 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者は 0.5%（2/376 名）であり，500 ms 超の被験者は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.5-2］．非盲検期ベースライン後の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者は V13 で 1.7%（6/346 名），V16 で 3.0%（10/328 名），V19 で 4.1%（13/318 名），V22 で 3.9%（12/307 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者は V13 で 0.3%（1/346 名），V16 で 0.3%（1/328 名），V19 で 0.9%（3/318 名），V22 で 0.3%（1/307 名），500 ms 超の被験者は V13 で 0.3%（1/346 名），V16 で 0.0%（0/328 名），V19 で 0.0%（0/318 名），V22 で 0.3%（1/307 名）であった．非盲検期ベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下の被験者は V13 で 4.4%（15/342 名），V16 で 4.9%（16/325 名），V19 で 5.1%（16/312 名），V22 で 7.6%（23/303 名），60 ms 超の被験者は V13 で 0.3%（1/342 名），V16 で 0.0%（0/325 名），V19 で 0.3%（1/312 名），V22 で 0.0%（0/303 名）であった．

QTcB 間隔について，非盲検期ベースラインの実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者は 12.2%（46/376 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者は 1.1%（4/376 名）であり，500 ms 超の被験者は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.5-2］．非盲検期ベースライン後の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者は V13 で 12.7%（44/346 名），V16 で 11.9%（39/328 名），V19 で 13.2%（42/318 名），V22 で 15.3%（47/307 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者は V13 で 1.2%（4/346 名），V16 で 2.7%（9/328 名），V19 で 0.3%（1/318 名），V22 で 2.0%（6/307 名），500 ms 超の被験者は V13 で 0.0%（0/346 名），V16 で 0.0%（0/328 名），V19 で 0.6%（2/318 名），V22 で 0.3%（1/307 名）であった．非盲検期ベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下の被験者は V13 で 4.4%（15/342 名），V16 で 3.4%（11/325 名），V19 で 3.5%（11/312 名），V22 で 5.6%（17/303 名），60 ms 超の被験者は V13 で 0.0%（0/342 名），V16 で 0.0%（0/325 名），V19 で 0.3%（1/312 名），V22 で 0.0%（0/303 名）であった．

QTcF 間隔について，非盲検期ベースラインの実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者は 3.7%（14/376 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者は 0.5%（2/376 名）であり，500 ms 超の被験者は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.5-2］．非盲検期ベースライン後の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下の被験者は V13 で 4.3%（15/346 名），V16 で 4.0%（13/328 名），V19 で 5.0%（16/318 名），V22 で 5.5%（17/307 名），480 ms 超 500 ms 以下の被験者は V13 で 0.6%（2/346 名），V16 で 0.3%（1/328 名），V19 で 0.3%（1/318 名），V22 で 0.3%（1/307 名）であり，500 ms 超の被験者は V13 で 0.0%（0/346 名），V16 で 0.0%（0/328 名），V19 で 0.3%（1/318 名），V22 で 0.3%（1/307 名）であった．非盲検期ベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下の被験者は V13 で 2.6%（9/342 名），V16 で 1.5%（5/325 名），V19 で 1.6%（5/312 名），V22 で 3.6%（11/303 名）であり，60 ms 超の被験者は V13 で 0.0%（0/342 名），V16 で 0.0%（0/325 名），V19 で 0.3%（1/312 名），V22 で 0.0%（0/303 名）であった．

以上より，オピカポン 50 mg の長期投与は，心電図に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された．

2.7.4.4.2.3 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，12 誘導心電図の各検査項目［心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF，QTcB，RR 間隔，軸及び ST 振幅（ST 振幅は海外 302 試験のみ）］に臨床的に重要な変化又は臨床的に重要な個別の異常値は認められず，用量又は年齢に依存するパターンもなく，安全性上の問題点は認められなかった．

事前に規定した QTc 変動（ベースラインからの変化量が 60 ms 以上）が認められた被験者及び QTcF 又は QTcB が 480 ms 以上となった被験者は，いずれの試験でもほとんどいなかった．海外 301 試験ではエンタカポン群の 0.9%（1/122 名）で QTcB が 500 ms 超となったが［5.3.5.1-2，Table 14.16.7］，海外 302 試験では QTc が 500 ms 超となった被験者はいなかった［5.3.5.1-4，Table 14.3.6.2.2］．

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

海外 301 試験の非盲検期では，心電図パラメータの二重盲検期ベースラインからの平均変化量に，重要な変化は認められなかった［5.3.5.1-3，12.5.4］．いずれの心電図パラメータでも，二重盲検期ベースラインに正常で，非盲検期最終評価時点に重大な異常となった被験者は 2%未満とほとんど認められなかった．重大な異常となった被験者の割合が最も高かった

心電図パラメータは，QTcB の 1.8%（9/495 名）であったが，QTcF は 0.6%（3/495 名）と低かった（異常の基準：男性 450 ms 以上，女性 470 ms 以上，又は二重盲検期ベースラインからの変化量が 60 ms 以上）．非盲検期に QTc が 500 ms 超であった被験者は 1%未満であり，QTcB が 0.9%（4/467 名），QTcF が 0.4%（2/467 名）であった．

海外 302 試験の非盲検期では，心電図パラメータの平均値及び二重盲検期ベースラインからの平均変化量に，いずれの評価時点でも大きな変化は認められなかった［5.3.5.1-5，12.5.4］．QTcB 及び QTcF の二重盲検期ベースラインからの変化量が 60 ms 以上であった被験者の割合は，V13 及び V14 でそれぞれ 0.8%（2/262 名）及び 0.7%（2/300 名）であった．QTc が二重盲検期ベースラインに正常で，最終評価時点に重大な異常（男性 450 ms 以上，女性 470 ms 以上，又は二重盲検期ベースラインから 60 ms 以上延長）となった被験者の割合は，QTcB が 1.7%（6/353 名），QTcF が 0.6%（2/353 名）であった．QTc が 500 ms 超であった被験者は 1 名（QTcB）であった．

2.7.4.4.3 理学的検査及び神経学的検査

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

理学的検査では，V7 に異常（新規若しくは悪化）と判定された被験者は，プラセボ群で皮膚が 1.4%（2/141 名），オピカポン 25 mg 群で「皮膚」及び「眼，耳，鼻，喉」が各 0.8%（1/133 名），50 mg 群で「四肢」が 0.8%（1/127 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.7-1］．また，二重盲検期（移行期除く）では，メラノーマについて異常と判定された被験者は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.7-3］．

神経学的検査では，V7 に異常（新規若しくは悪化）と判定された被験者は，オピカポン 25 mg 群の「精神状態」0.8%（1/133 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.7-2］．

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

理学的検査では，非盲検期ベースライン後に異常（新規若しくは悪化）と判定された被験者は，「皮膚」が V13 に 1.4%（5/363 名），V16 に 0.9%（3/345 名），V22 に 2.5%（8/316 名），「眼，耳，鼻，喉」が V13 に 0.8%（3/363 名），V16 に 0.3%（1/345 名），V22 に 0.9%（3/316 名），「肺，胸」が V13 に 0.3%（1/363 名）及び V16 に 0.3%（1/345 名），「四肢」が V13 に 0.8%（3/363 名），V16 に 0.3%（1/345 名），V22 に 0.3%（1/316 名）であり，いずれの項目も被験者の割合は各時点で 3%未満であった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.7-1］．また，非盲検期では，メラノーマについて異常と判定された被験者は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.7-3］．

神経学的検査では，非盲検期ベースライン後に異常（新規若しくは悪化）と判定された被験者は，「精神状態」が V13 に 0.3%（1/363 名），「脳神経」が V16 に 0.3%（1/345 名），「運動系」が V13 に 0.3%（1/363 名）及び V16 に 0.3%（1/345 名），「感覚神経系」が V13 に 0.6%（2/363 名）及び V16 に 0.6%（2/345 名），「反射」が V13 に 0.3%（1/363 名），「協調運動」が V13 に 0.3%（1/363 名）及び V16 に 0.3%（1/345 名）であり，いずれの項目も被験者の割合は各時点で 1%未満であった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.7-2］．

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

両試験で，理学的検査及び神経学的検査の所見には投与群間で意味のある違いはなかった［5.3.5.1-2，12.5.3，12.5.4 及び 5.3.5.1-4，12.5.3］．

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

両試験で，理学的検査及び神経学的検査に重要な所見はほとんどなく，治験期間のすべての評価時点を通して，大きな変化は認められなかった［5.3.5.1-3，12.5.2，12.5.3 及び 5.3.5.1-5，12.5.3］．

2.7.4.4.4 **コロンビア自殺重症度評価尺度**（C-SSRS）

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

ベースラインで自殺傾向が認められた被験者は，プラセボ群 4.1%（6/147 名），オピカポン 25 mg 群 6.2%（9/145 名），50 mg 群 4.8%（7/145 名）であった．これらはいずれも自殺念慮であり，自殺行動は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.8-1］．

ベースライン後に自殺傾向が認められた被験者は，プラセボ群 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群 3.5%（5/144 名），50 mg 群 2.1%（3/145 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.8-1～表 14.1.3.8-4］．これらはいずれも自殺念慮であり，自殺行動は認められなかった．また，ベースライン後に認められた自殺念慮は，オピカポン 25 mg 群の 1 名（被験者識別コード [redacted]）を除き，いずれも「1. 死んでしまいたいという願望」であった．オピカポン 25 mg 群の 1 名（被験者識別コード [redacted]）は，V4 及び V5 では自殺念慮は認められず，V6 では「4. 積極的な自殺念慮 - 実行する意思が多少あるが，具体的な計画はない」，V7 では「3. 積極的な自殺念慮 - 自殺方法の考えあり（計画はなし），実行する意思なし」であった．

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

非盲検期ベースラインで自殺傾向が認められた被験者は，0.5%（2/391 名）であった．これらはいずれも自殺念慮であり，自殺行動は認められなかった．［5.3.5.1-1，表 14.2.3.8-1］

非盲検期ベースライン後に自殺傾向が認められた被験者は，3.6%（14/388 名）であった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.8-1，表 14.2.3.8-2］．このうち 13 名は自殺念慮のみであり，1 名（被験者識別コード[redacted]）は自殺念慮及び自殺行動（V16 に「自殺企図」及び「中断した自殺企図」が認められたが，V22 には「自殺企図」及び「中断した自殺企図」は認められず）であった．ベースライン後に認められた自殺念慮は，2 名（被験者識別コード[redacted]及び[redacted]）のそれぞれ V13 及び V19 並びに V16 の「2. 積極的な自殺念慮 - 具体性なし」を除き，いずれも「1. 死んでしまいたいという願望」であった．

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

両試験ともに，ベースライン後に自殺傾向が認められた被験者はほとんどいなかった．認められた自殺傾向は，すべて軽度の自殺念慮［海外 301 試験でスコアが 1 以下（最大スコア 5），海外 302 試験で 2 以下（最大スコア 5）］であり，自殺，自殺企図及びその他の自殺行動は認められなかった［5.3.5.1-2，Table 14.17.1 及び 5.3.5.1-4，Table 14.3.7.2］．

海外 302 試験では，関連する有害事象として，自殺傾向が認められた 6 名中 1 名（オピカポン 25 mg 群）で，二重盲検期最終評価時点（V7）に発現した軽度の自殺念慮が報告された（当該事象は，二重盲検期の有害事象ではなく，非盲検期の有害事象として集計された）［5.3.5.1-4，12.5.5］．

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

海外 301 試験の非盲検期では，自殺傾向（自殺念慮又は自殺行動）が認められた被験者は 3.3%（16/486 名）と少なかった［5.3.5.1-3，12.5.5］．いずれも軽度の自殺念慮［スコアが 3 以下（最大スコア 5）］であり，自殺，自殺企図及びその他の自殺行動は認められなかった．これら 16 名のうち 6 名は，治験開始前に自殺念慮が認められていた．有害事象として，自殺念慮が 3 名に各 1 件報告されたが，このうち 2 件は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された．

海外 302 試験の非盲検期では，自殺傾向（自殺念慮又は自殺行動）が認められた被験者の割合はいずれの評価時点でも低く［0.4%（1/224 名）～2.6%（7/273 名）］，二重盲検期ベースラインの 4.4%（8/182 名）に比べてもわずかに低かった［5.3.5.1-5，12.5.5］．認めら

れた自殺傾向は，いずれも軽度の自殺念慮［スコアが 3 以下（最大スコア 5）］であり，自殺，自殺企図及びその他の自殺行動は認められなかった．非盲検期に自殺傾向が認められた被験者の半数は，治験開始前に自殺念慮が認められていた．有害事象として，軽度の自殺念慮が 1 件報告されたが，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．

2.7.4.4.5 改訂 Minnesota Impulsive Disorders Interview（mMIDI）

2.7.4.4.5.1 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 試験の二重盲検期では，mMIDI を用いた評価でベースライン後に衝動制御障害が認められた被験者の割合［スクリーニング時（V2）に衝動制御障害が認められた被験者は除く］は，プラセボ群の 4.1%（5/121 名）に比べて，エンタカポン群の 8.2%（10/122 名）及び全オピカポン群の 6.2%（22/356 名）で高かったが，オピカポンの用量群間では用量依存性は認められなかった［5.3.5.1-2，Table 14.17.4a］．ベースライン後に最もよく認められた衝動制御障害は，いずれの投与群でも購買障害であり，プラセボ群で 3.3%（4/121 名），エンタカポン群で 7.4%（9/122 名），オピカポン 5 mg 群で 5.7%（7/122 名），25 mg 群で 3.4%（4/119 名），50 mg 群で 7.0%（8/115 名）に認められた．

海外 302 試験の二重盲検期では，mMIDI を用いた評価でベースライン後に衝動制御障害が認められた被験者は，オピカポン 50 mg 群 3 名及びプラセボ群 2 名のみであった．オピカポン 50 mg 群の 3 名中 2 名は強迫性性行動，1 名は病的賭博であった［5.3.5.1-4，Appendix 16.2.6.10］．

「衝動制御の障害に分類される事象」については，2.7.4.2.1.5 3）（5）衝動制御の障害に分類される事象に示した．

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

海外 301 試験の非盲検期では，mMIDI を用いた評価で強迫行為が 11.2%（54/483 名）に認められ，その内訳は，購買障害が 9.3%（45/483 名）と最も多く，次いで強迫性性行動が 3.3%（16/483 名），病的賭博が 0.8%（4/483 名）であった［5.3.5.1-3，12.5.6，Table 14.17.4］．

海外 302 試験の非盲検期では，mMIDI を用いた評価で臨床的に問題となる衝動制御障害が 4.0%（14/353 名）に認められ，その内訳は，強迫性性行動が 9 名，病的賭博が 5 名，購買障害が 1 名であった［5.3.5.1-5，12.5.6］．

「衝動制御の障害に分類される事象」については，2.7.4.2.1.5 4）（5）衝動制御の障害に分類される事象に示した．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内 02 試験では，二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対して，背景因子の中から取り上げた内因性要因（性別，年齢，パーキンソン病罹病期間，二重盲検期ベースラインにおける改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類，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）を層別因子として，サブグループ解析を行った．

海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）では，海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度に対して，背景因子の中から取り上げた内因性要因（性別，年齢，人種，BMI，ベースラインにおける改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類）を層別因子として，サブグループ解析を行った．年齢を層別因子としたサブグループ解析は，海外第Ⅲ相試験併合成績における重篤な有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度に対しても行った．

2.7.4.5.1.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

1） 性別

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対する性別によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-1 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度は，プラセボ群では性別のサブグループ間で大きな違いはなかったものの，オピカポンのいずれの用量群でも男性の層に比べて女性の層で高い傾向にあった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）のうち，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度は，オピカポンのいずれの用量群でも性別が男性の層に比べて女性の層で高い傾向にあった．なお，海外第Ⅲ相試験併合成績では，ジスキネジアの発現に性別に関連した特定の傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.2）．上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は，性別に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-1，表 14.1.3.9-2］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，性別のサブグループ間で大きな違いはなかった．

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	性別	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	男	27/56 (48.2)	27/58 (46.6)	28/60 (46.7)	144/167 (86.2)
	女	44/91 (48.4)	60/87 (69.0)	51/85 (60.0)	194/224 (86.6)
副作用					
全体	男	10/56 (17.9)	14/58 (24.1)	18/60 (30.0)	67/167 (40.1)
	女	19/91 (20.9)	35/87 (40.2)	33/85 (38.8)	89/224 (39.7)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-1，表 14.1.3.9-2，表 14.2.3.9-1 改変］

2）　年齢

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対する年齢によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-2 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度に，年齢のサブグループ間で，いずれの投与群においても大きな違いはなかった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）でも，有害事象及び副作用の発現頻度に年齢に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-3，表 14.1.3.9-4］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，年齢のサブグループ間で大きな違いはなかった．

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	年齢	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	70 歳未満	34/77 (44.2)	50/79 (63.3)	44/83 (53.0)	191/222 (86.0)
	70 歳以上	37/70 (52.9)	37/66 (56.1)	35/62 (56.5)	147/169 (87.0)
副作用					
全体	70 歳未満	14/77 (18.2)	25/79 (31.6)	28/83 (33.7)	92/222 (41.4)
	70 歳以上	15/70 (21.4)	24/66 (36.4)	23/62 (37.1)	64/169 (37.9)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-3，表 14.1.3.9-4，表 14.2.3.9-2 改変］

3）　パーキンソン病罹病期間

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に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の結果を表 2.7.4.5-3 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，パーキンソン病罹病期間のサブグループ間で，プラセボ群で 8 年未満の層に比べて 8 年以上の層で高い傾向にあったが，オピカポンの各用量群では大きな違いはなかった．また，副作用の発現頻度は，オピカポン 25 mg 群で 8 年未満の層に比べて 8 年以上の層で高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群では大きな違いはなかった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，ジスキネジアはオピカポン 25 mg 群で 8 年未満の層に比べて 8 年以上の層で有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群では大きな違いはなかった．上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は，パーキンソン病罹病期間に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-5，表 14.1.3.9-6］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，パーキンソン病罹病期間のサブグループ間で大きな違いはなかった．

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）

解析対象集団：SAF

項目	パーキンソン病罹病期間	二重盲検期（移行期除く） プラセボ n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 25 mg n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 50 mg n/N (%)	非盲検期 オピカポン n/N (%)
有害事象					
全体	8 年未満	38/89 (42.7)	50/85 (58.8)	52/93 (55.9)	203/236 (86.0)
	8 年以上	33/58 (56.9)	37/60 (61.7)	27/52 (51.9)	135/155 (87.1)
副作用					
全体	8 年未満	15/89 (16.9)	25/85 (29.4)	32/93 (34.4)	87/236 (36.9)
	8 年以上	14/58 (24.1)	24/60 (40.0)	19/52 (36.5)	69/155 (44.5)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-5，表 14.1.3.9-6，表 14.2.3.9-3 改変］

4）　改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対する改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-4 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類のサブグループ間で，プラセボ群で 2.5 未満の層に比べて 2.5 以上の層で高い傾向にあったが，オピカポンの各用量群では大きな違いはなかった．副作用の発現頻度は，改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類のサブグループ間で，いずれの投与群においても大きな違いはなかった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，有害事象及び副作用の発現頻度に改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-29，表 14.1.3.9-30］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類のサブグループ間で大きな違いはなかった．

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）

解析対象集団：SAF

項目	改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類	二重盲検期（移行期除く） プラセボ n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 25 mg n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 50 mg n/N (%)	非盲検期 オピカポン n/N (%)
有害事象					
全体	2.5 未満	26/63 (41.3)	40/69 (58.0)	34/66 (51.5)	159/186 (85.5)
	2.5 以上	45/84 (53.6)	47/76 (61.8)	45/79 (57.0)	179/205 (87.3)
副作用					
全体	2.5 未満	9/63 (14.3)	25/69 (36.2)	22/66 (33.3)	75/186 (40.3)
	2.5 以上	20/84 (23.8)	24/76 (31.6)	29/79 (36.7)	81/205 (39.5)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-29，表 14.1.3.9-30，表 14.2.3.9-15 改変］

5）　二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジア

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に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の結果を表 2.7.4.5-5 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，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のサブグループ間で，オピカポン 50 mg 群で二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現が無の層に比べて有の層で高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった．副作用の発現頻度は，いずれの投与群においても，二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現が無の層に比べて有の層で高い傾向にあった．

二重盲検期（移行期除く）のジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度は，プラセボ群では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のサブグループ間で大きな違いはなかったものの，オピカポンの各用量群で二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現が無の層に比べて有の層で高い傾向にあった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-31，表 14.1.3.9-32］．

非盲検期のジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度は，二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現が無の層に比べて有の層で高い傾向にあった（表 2.7.4.5-5）．

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）

解析対象集団：SAF

項目	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	二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	48/101 (47.5)	61/105 (58.1)	44/95 (46.3)	236/272 (86.8)
	有	23/46 (50.0)	26/40 (65.0)	35/50 (70.0)	102/119 (85.7)
ジスキネジア	無	1/101 (1.0)	4/105 (3.8)	8/95 (8.4)	14/272 (5.1)
	有	3/46 (6.5)	9/40 (22.5)	10/50 (20.0)	33/119 (27.7)
副作用					
全体	無	17/101 (16.8)	32/105 (30.5)	29/95 (30.5)	96/272 (35.3)
	有	12/46 (26.1)	17/40 (42.5)	22/50 (44.0)	60/119 (50.4)
ジスキネジア	無	1/101 (1.0)	4/105 (3.8)	8/95 (8.4)	14/272 (5.1)
	有	3/46 (6.5)	9/40 (22.5)	10/50 (20.0)	31/119 (26.1)

MedDRA/J　ver 20.1
二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-31，表 14.1.3.9-32，表 14.2.3.9-16 改変］

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

1）　性別

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度は，男性の層で［プラセボ群 56.3%（80/142 名），オピカポン 25 mg 群 60.4%（90/149 名），50 mg 群 65.0%（104/160 名）］，女性の層で［プラセボ群 58.3%（67/115 名），オピカポン 25 mg 群 65.3%（62/95 名），50 mg 群 62.9%（66/105 名）］であり，プラセボ群とオピカポン群との間の発現頻度の差は，男性の層と女性の層で大きな違いはなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.AE.8.4］．このことから，性別は有害事象の発現頻度に影響を及ぼさないことが示唆された．

最も発現頻度が高かった有害事象は，いずれの性別の層でもジスキネジアであり，その発現頻度に性別に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.AE.14.4］．

2） 年齢

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度は，70 歳未満の層で［プラセボ群 54.8%（103/188 名），オピカポン 25 mg 群 59.9%（106/177 名），50 mg 群 64.2%（115/179 名）］，70 歳以上の層で［プラセボ群 63.8%（44/69 名），オピカポン 25 mg 群 68.7%（46/67 名），50 mg 群 64.0%（55/86 名）］であり，プラセボ群とオピカポン群との間の発現頻度の差は，年齢のいずれの層でも概ね同様であった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.AE.8.3］．このことから，年齢は有害事象の発現頻度に大きな影響を及ぼさないことが示唆された．

最も発現頻度が高かった有害事象は，いずれの層でもジスキネジアであり，その発現頻度に年齢に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.AE.14.3］．

3） 人種

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度は，アジア人の層で［プラセボ群 52.4%（22/42 名），オピカポン 25 mg 群 55.2%（16/29 名），50 mg 群 51.5%（17/33 名）］，白人の層で［プラセボ群 58.3%（123/211 名），オピカポン 25 mg 群 63.2%（132/209 名），50 mg 群 65.8%（152/231 名）］で，プラセボ群とオピカポン群との間の発現頻度の差は，人種間で大きな違いはなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.AE.8.5］．このことから，海外第Ⅲ相試験の対象集団の人種は有害事象の発現頻度に大きな影響を及ぼさないことが示唆された．

最も発現頻度が高かった有害事象は，いずれの人種の層でもジスキネジアであり，その発現頻度に人種に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.AE.14.5］．

4） BMI

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度は，BMI 18～30 kg/m^2 の層で［プラセボ群 55.5%（111/200 名），オピカポン 25 mg 群 63.1%（123/195 名），50 mg 群 65.9%（135/205 名）］，BMI 30 kg/m^2 超の層で［プラセボ群 63.0%（34/54 名），オピカポン 25 mg 群 60.4%（29/48 名），50 mg 群 54.5%（30/55 名）］であり［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.AE.8.9］，オピカポン 50 mg 群では BMI が 18～30 kg/m^2 の層で 30 kg/m^2 超の層に比べて，有害事象の発現頻度が高い傾向にあった．なお，BMI 18 kg/m^2 未満の層では被験者数が 10 名未満と少なかったため，意味のある比較はできなかった．

最も発現頻度が高かった有害事象は，いずれの層でもジスキネジアであり，その発現頻度に BMI に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.AE.14.9］．

5） 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度は，改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2.5 未満の層で［プラセボ群 63.2%（72/114 名），オピカポン 25 mg 群 69.1%（76/110 名），50 mg 群 66.4%（75/113 名）］，2.5 以上の層で［プラセボ群 52.4%（75/143 名），オピカポン 25 mg 群 56.7%（76/134 名），50 mg 群 62.5%（95/152 名）］であり，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群で，2.5 以上の層に比べて，2.5 未満の層で有害事象の発現頻度が高い傾向にあった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.AE.8.6］.

最も発現頻度が高かった有害事象は，いずれの層でもジスキネジアであり，その発現頻度に改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.AE.14.6］.

2.7.4.5.2 外因性要因

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対して，背景因子の中から取り上げた外因性要因［レボドパ／カルビドパ併用の有無，レボドパ／ベンセラジド併用の有無，レボドパ 1 日投与回数，レボドパ 1 日投与量，前治療（COMT 阻害剤使用の有無），併用薬（抗パーキンソン病薬併用の有無，イストラデフィリン併用の有無，ゾニサミド併用の有無，セレギリン併用の有無，ドパミンアゴニスト併用の有無，アマンタジン併用の有無）］を層別因子として，サブグループ解析を行った．このうち，併用薬を層別因子とした結果は薬物相互作用の評価に用いたため，2.7.4.5.3 薬物相互作用に示し，それ以外を層別因子とした結果を本項に示した.

海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）では，海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度に対して，背景因子の中から取り上げた外因性要因（ベースライン時のドパミンアゴニスト使用の有無及びベースライン時の MAO-B 阻害剤使用の有無）を層別因子として，サブグループ解析を行った．これらの結果は薬物相互作用の評価に用いたため，2.7.4.5.3 薬物相互作用に示した.

2.7.4.5.2.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

1） レボドパ／カルビドパ併用

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ／カルビドパ併用の有無によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-6 に示した.

二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度は，レボドパ／カルビドパ併用の有無のサブグループ間で，いずれの投与群でも大きな違いはなかった.

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，ジスキネジアは，オピカポン 50 mg 群で，レボドパ／カルビドパ併用が無の層に比べて有の層で有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向にあったが，25 mg 群では，レボドパ／カルビドパ併用に関連した特定の傾向は認められなかった．また，上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は，レボドパ／カルビドパ併用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-7，表 14.1.3.9-8］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，レボドパ／カルビドパ併用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-4］．

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	レボドパ／カルビドパ併用の有無	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	17/41 (41.5)	20/33 (60.6)	20/37 (54.1)	88/99 (88.9)
	有	54/106 (50.9)	67/112 (59.8)	59/108 (54.6)	250/292 (85.6)
ジスキネジア	無	1/41 (2.4)	2/33 (6.1)	1/37 (2.7)	7/99(7.1)
	有	3/106 (2.8)	11/112 (9.8)	17/108 (15.7)	40/292(13.7)
副作用					
全体	無	10/41 (24.4)	9/33 (27.3)	13/37 (35.1)	37/99 (37.4)
	有	19/106 (17.9)	40/112 (35.7)	38/108 (35.2)	119/292 (40.8)
ジスキネジア	無	1/41 (2.4)	2/33 (6.1)	1/37 (2.7)	7/99 (7.1)
	有	3/106 (2.8)	11/112 (9.8)	17/108 (15.7)	38/292 (13.0)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-7，表 14.1.3.9-8，表 14.2.3.9-4 改変］

2）　レボドパ／ベンセラジド併用

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ／ベンセラジド併用の有無によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-7 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度は，レボドパ／ベンセラジド併用の有無のサブグループ間で，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，ジスキネジアは，オピカポン 50 mg 群で，レボドパ／ベンセラジド併用が有の層に比べて無の層で有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向にあったが，オピカポン 25 mg 群では，レボドパ／ベンセラジド併用に関連した特定の傾向は認められなかった．また，上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は，レボドパ／ベンセラジド併用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-9，表 14.1.3.9-10］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，レボドパ／ベンセラジド併用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-5］．

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	レボドパ／ベンセラジド併用の有無	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	53/105 (50.5)	66/111 (59.5)	59/107 (55.1)	248/289 (85.8)
	有	18/42 (42.9)	21/34 (61.8)	20/38 (52.6)	90/102 (88.2)
ジスキネジア	無	3/105 (2.9)	11/111 (9.9)	17/107 (15.9)	39/289 (13.5)
	有	1/42 (2.4)	2/34 (5.9)	1/38 (2.6)	8/102 (7.8)
副作用					
全体	無	19/105 (18.1)	39/111 (35.1)	38/107 (35.5)	118/289 (40.8)
	有	10/42 (23.8)	10/34 (29.4)	13/38 (34.2)	38/102 (37.3)
ジスキネジア	無	3/105 (2.9)	11/111 (9.9)	17/107 (15.9)	37/289 (12.8)
	有	1/42 (2.4)	2/34 (5.9)	1/38 (2.6)	8/102 (7.8)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-9，表 14.1.3.9-10，表 14.2.3.9-5 改変］

3） レボドパ 1 日投与回数

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ 1 日投与回数によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-8 に示した.

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，レボドパ 1 日投与回数のサブグループ間で，オピカポン 50 mg 群で 5 回未満の層に比べて 5 回以上の層で高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった．副作用の発現頻度は，プラセボ群では大きな違いはなかったが，オピカポンの各用量群で 5 回未満の層に比べて 5 回以上の層で高い傾向にあった.

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）のうち，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度は，プラセボ群では大きな違いはなかったが，オピカポンの各用量群で 5 回未満の層に比べて 5 回以上の層で高い傾向にあった. 上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は，レボドパ 1 日投与回数に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-11，表 14.1.3.9-12］.

非盲検期の有害事象の発現頻度は，レボドパ 1 日投与回数のサブグループ間で大きな違いはなかったが，副作用の発現頻度は，レボドパ 1 日投与回数が 5 回未満の層に比べて 5 回以上の層で高い傾向にあった．また，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度についても，レボドパ 1 日投与回数が 5 回未満の層に比べて 5 回以上の層で高い傾向にあった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-6］.

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）

解析対象集団：SAF

項目	レボドパ 1 日投与回数	二重盲検期（移行期除く） プラセボ n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 25 mg n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 50 mg n/N (%)	非盲検期 オピカポン n/N (%)
有害事象					
全体	5 回未満	55/115 (47.8)	71/121 (58.7)	51/103 (49.5)	261/306 (85.3)
	5 回以上	16/32 (50.0)	16/24 (66.7)	28/42 (66.7)	77/85 (90.6)
ジスキネジア	5 回未満	3/115 (2.6)	7/121 (5.8)	9/103 (8.7)	28/306 (9.2)
	5 回以上	1/32 (3.1)	6/24 (25.0)	9/42 (21.4)	19/85 (22.4)
副作用					
全体	5 回未満	22/115 (19.1)	35/121 (28.9)	30/103 (29.1)	109/306 (35.6)
	5 回以上	7/32 (21.9)	14/24 (58.3)	21/42 (50.0)	47/85 (55.3)
ジスキネジア	5 回未満	3/115 (2.6)	7/121 (5.8)	9/103 (8.7)	27/306 (8.8)
	5 回以上	1/32 (3.1)	6/24 (25.0)	9/42 (21.4)	18/85 (21.2)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-11，表 14.1.3.9-12，表 14.2.3.9-6 改変］

4）　レボドパ 1 日投与量

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対するレボドパ 1 日投与量によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-9 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，レボドパ 1 日投与量のサブグループ間で，オピカポン 50 mg 群で，500 mg 未満の層に比べて 500 mg 以上の層で高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった．副作用の発現頻度は，すべての投与群で 500 mg 未満の層に比べて 500 mg 以上の層で高い傾向にあった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）のうち，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度は，オピカポン 25 mg 群で高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群では大きな違いはなかった．一方，上咽頭炎及び挫傷の有害事象及び副作用の発現頻度にレボドパ 1 日投与量に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-13，表 14.1.3.9-14］．

非盲検期の有害事象の発現頻度は，レボドパ 1 日投与量によるサブグループ間で大きな違いはなかったが，副作用の発現頻度は，レボドパ 1 日投与量が 500 mg 未満の層に比べて 500 mg 以上の層で高い傾向にあった．また，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度についても，レボドパ 1 日投与量が 500 mg 未満の層に比べて 500 mg 以上の層で高い傾向にあった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-7］．

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	レボドパ 1 日投与量	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	500 mg 未満	48/103 (46.6)	63/106 (59.4)	46/98 (46.9)	238/279 (85.3)
	500 mg 以上	23/44 (52.3)	24/39 (61.5)	33/47 (70.2)	100/112 (89.3)
ジスキネジア	500 mg 未満	2/103 (1.9)	7/106 (6.6)	11/98 (11.2)	24/279 (8.6)
	500 mg 以上	2/44 (4.5)	6/39 (15.4)	7/47 (14.9)	23/112 (20.5)
副作用					
全体	500 mg 未満	17/103 (16.5)	33/106 (31.1)	28/98 (28.6)	98/279 (35.1)
	500 mg 以上	12/44 (27.3)	16/39 (41.0)	23/47 (48.9)	58/112 (51.8)
ジスキネジア	500 mg 未満	2/103 (1.9)	7/106 (6.6)	11/98 (11.2)	23/279 (8.2)
	500 mg 以上	2/44 (4.5)	6/39 (15.4)	7/47 (14.9)	22/112 (19.6)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-13，表 14.1.3.9-14，表 14.2.3.9-7 改変］

5）　前治療の COMT 阻害剤

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対する COMT 阻害剤使用の有無によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-10 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，COMT 阻害剤使用の有無のサブグループ間で，オピカポン 50 mg 群で，無の層に比べて有の層で高い傾向にあったが，プラセ

ボ群及びオピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった．副作用の発現頻度は，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群で，無の層に比べて有の層で高い傾向にあったが，オピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，有害事象及び副作用の発現頻度に COMT 阻害剤使用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-15，表 14.1.3.9-16］．

非盲検期の有害事象の発現頻度は，COMT 阻害剤使用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかったが，副作用の発現頻度は，COMT 阻害剤使用が無の層に比べて有の層で高い傾向にあった．また，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度についても，COMT 阻害剤使用の無の層に比べて有の層で高い傾向にあった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-8］

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	COMT 阻害剤使用の有無	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	51/110 (46.4)	60/102 (58.8)	56/109 (51.4)	248/289 (85.8)
	有	20/37 (54.1)	27/43 (62.8)	23/36 (63.9)	90/102 (88.2)
ジスキネジア	無	2/110 (1.8)	7/102 (6.9)	11/109 (10.1)	24/289 (8.3)
	有	2/37 (5.4)	6/43 (14.0)	7/36 (19.4)	23/102 (22.5)
副作用					
全体	無	17/110 (15.5)	32/102 (31.4)	35/109 (32.1)	99/289 (34.3)
	有	12/37 (32.4)	17/43 (39.5)	16/36 (44.4)	57/102 (55.9)
ジスキネジア	無	2/110 (1.8)	7/102 (6.9)	11/109 (10.1)	24/289 (8.3)
	有	2/37 (5.4)	6/43 (14.0)	7/36 (19.4)	21/102 (20.6)

COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素．
二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-15，表 14.1.3.9-16，表 14.2.3.9-8 改変］

2.7.4.5.3 薬物相互作用

国内 02 試験の二重盲検期及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対して，併用薬（抗パーキンソン病薬併用の有無，イストラデフィリン併用の有無，ゾニサミド併用の有無，セレギリン併用の有無，ドパミンアゴニスト併用の有無，アマンタジン併用の有無）を層別因子として，サブグループ解析を行った．

海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験，海外 302 試験）では，海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度に対して，ベースライン時のドパミンアゴニスト併用の有無及びベースライン時の MAO-B 阻害剤併用の有無を層別因子として，サブグループ解析を行った．

2.7.4.5.3.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）

1） 抗パーキンソン病薬

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に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の結果を表 2.7.4.5-11 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，抗パーキンソン病薬併用が無の層は被験者数が 10 名未満と極端に少なかったため，抗パーキンソン病薬併用の有無のサブグループ間での意味のある比較はできなかった．

非盲検期の有害事象の発現頻度も，二重盲検期（移行期除く）と同様に，抗パーキンソン病薬併用が無の層は被験者数が 20 名未満と極端に少なかったため，抗パーキンソン病薬併用の有無のサブグループ間での意味のある比較はできなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-9］．

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）

解析対象集団：SAF

項目	抗パーキンソン病薬併用の有無	二重盲検期（移行期除く） プラセボ n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 25 mg n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 50 mg n/N (%)	非盲検期 オピカポン n/N (%)
有害事象					
全体	無	4/9 (44.4)	6/8 (75.0)	3/5 (60.0)	11/17 (64.7)
	有	67/138 (48.6)	81/137 (59.1)	76/140 (54.3)	327/374 (87.4)
副作用					
全体	無	1/9 (11.1)	4/8 (50.0)	3/5 (60.0)	6/17 (35.3)
	有	28/138 (20.3)	45/137 (32.8)	48/140 (34.3)	150/374 (40.1)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-17，表 14.1.3.9-18，表 14.2.3.9-9 改変］

2）　イストラデフィリン

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に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の結果を表 2.7.4.5-12 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度は，イストラデフィリン併用の有無のサブグループ間で，プラセボ群でイストラデフィリン併用の無の層に比べて有の層で高い傾向にあったが，オピカポンの各用量群では大きな違いはなかった．また，副作用の発現頻度は，イストラデフィリン併用の有無のサブグループ間で，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，有害事象及び副作用の発現頻度にイストラデフィリン併用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-19，表 14.1.3.9-20］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，イストラデフィリン併用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-10］．

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）

解析対象集団：SAF

項目	イストラデフィリン併用の有無	二重盲検期（移行期除く） プラセボ n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 25 mg n/N (%)	二重盲検期（移行期除く） オピカポン 50 mg n/N (%)	非盲検期 オピカポン n/N (%)
有害事象					
全体	無	50/113 (44.2)	62/105 (59.0)	62/116 (53.4)	257/301 (85.4)
	有	21/34 (61.8)	25/40 (62.5)	17/29 (58.6)	81/90 (90.0)
副作用					
全体	無	21/113 (18.6)	35/105 (33.3)	40/116 (34.5)	122/301 (40.5)
	有	8/34 (23.5)	14/40 (35.0)	11/29 (37.9)	34/90 (37.8)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-19，表 14.1.3.9-20，表 14.2.3.9-10 改変］

3）　ゾニサミド

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対するゾニサミド併用の有無によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-13 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度は，ゾニサミド併用の有無のサブグループ間で，オピカポン 25 mg 群でゾニサミド併用の有の層に比べて無の層で高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群では大きな違いはなかった．また，副作用の発現頻度は，ゾニサミド併用の有無のサブグループ間で，プラセボ群でゾニサミド併用の有の層に比べて無の層で高い傾向にあったが，オピカポンの各用量群では大きな違いはなかった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，ジスキネジアは，オピカポン 50 mg 群で，ゾニサミド併用が無の層に比べて有の層で有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった．また，上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は，ゾニサミド併用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-21，表 14.1.3.9-22］．

非盲検期の有害事象の発現頻度は，ゾニサミド併用の有無のサブグループ間で大きな違い

はなかったが，副作用の発現頻度は，ゾニサミド併用が無の層に比べて，有の層で高い傾向にあった．一方，ジスキネジアは，ゾニサミド併用が無の層に比べて有の層で有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向にあったが，二重盲検期のオピカポン 50 mg 群に比べてサブグループ間の差は小さかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-11］．

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	ゾニサミド併用の有無	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	55/109 (50.5)	64/99 (64.6)	60/107 (56.1)	243/283 (85.9)
	有	16/38 (42.1)	23/46 (50.0)	19/38 (50.0)	95/108 (88.0)
ジスキネジア	無	3/109 (2.8)	10/99 (10.1)	10/107 (9.3)	27/283 (9.5)
	有	1/38 (2.6)	3/46 (6.5)	8/38 (21.1)	20/108 (18.5)
副作用					
全体	無	25/109 (22.9)	35/99 (35.4)	38/107 (35.5)	104/283 (36.7)
	有	4/38 (10.5)	14/46 (30.4)	13/38 (34.2)	52/108 (48.1)
ジスキネジア	無	3/109 (2.8)	10/99 (10.1)	10/107 (9.3)	26/283 (9.2)
	有	1/38 (2.6)	3/46 (6.5)	8/38 (21.1)	19/108 (17.6)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-21，表 14.1.3.9-22，表 14.2.3.9-11 改変］

4）　セレギリン

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に対するセレギリン併用の有無によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-14 に示した．

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，セレギリン併用の有無のサブグループ間で，いずれの投与群においても大きな違いはなかった．副作用の発現頻度は，セレギリ

ン併用の有無のサブグループ間で，プラセボ群でセレギリン併用の有の層に比べて無の層で高い傾向にあったが，オピカポンの各用量群では大きな違いはなかった．

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，ジスキネジアは，オピカポン 50 mg 群で，セレギリン併用が無の層に比べて有の層で有害事象及び副作用の発現頻度が高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった．また，上咽頭炎及び挫傷の発現頻度は，セレギリン併用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-23，表 14.1.3.9-24］．

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，セレギリン併用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかった．また，ジスキネジアの有害事象及び副作用の発現頻度も，セレギリン併用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-12］．

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	セレギリン併用の有無	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	43/82 (52.4)	41/69 (59.4)	38/76 (50.0)	171/201 (85.1)
	有	28/65 (43.1)	46/76 (60.5)	41/69 (59.4)	167/190 (87.9)
ジスキネジア	無	3/82 (3.7)	6/69 (8.7)	5/76 (6.6)	23/201 (11.4)
	有	1/65 (1.5)	7/76 (9.9)	13/69 (18.8)	24/190 (12.6)
副作用					
全体	無	20/82 (24.4)	22/69 (31.9)	24/76 (31.6)	81/201 (40.3)
	有	9/65 (13.8)	27/76 (35.5)	27/69 (39.1)	75/190 (39.5)
ジスキネジア	無	3/82 (3.7)	6/69 (8.7)	5/76 (6.6)	22/201 (10.9)
	有	1/65 (1.5)	7/76 (9.9)	13/69 (18.8)	23/190 (12.1)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した．
非盲検期では，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事象を対象に集計した．
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-23，表 14.1.3.9-24，表 14.2.3.9-12 改変］

5） ドパミンアゴニスト

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に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の結果を表 2.7.4.5-15 に示した.

二重盲検期（移行期除く）の有害事象及び副作用の発現頻度は，ドパミンアゴニスト併用の有無のサブグループ間で，オピカポン 25 mg 群でドパミンアゴニスト併用の無の層で有の層に比べて高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群では大きな違いはなかった.

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，有害事象及び副作用の発現頻度にドパミンアゴニスト併用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-25，表 14.1.3.9-26］.

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，ドパミンアゴニスト併用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-13］.

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	ドパミンアゴニスト併用の有無	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	19/35 (54.3)	17/24 (70.8)	14/29 (48.3)	63/76 (82.9)
	有	52/112 (46.4)	70/121 (57.9)	65/116 (56.0)	275/315 (87.3)
副作用					
全体	無	7/35 (20.0)	12/24 (50.0)	12/29 (41.4)	30/76 (39.5)
	有	22/112 (19.6)	37/121 (30.6)	39/116 (33.6)	126/315 (40.0)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した.
非盲検期では，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事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-25，表 14.1.3.9-26，表 14.2.3.9-13 改変］

6） アマンタジン

国内 02 試験の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期における有害事象及び副作用の発現頻度に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の結果を表 2.7.4.5-16 に示した.

二重盲検期（移行期除く）の有害事象の発現頻度は，アマンタジン併用の有無のサブグループ間で，オピカポン 50 mg 群でアマンタジン併用の無の層で有の層に比べて高い傾向にあったが，プラセボ群及びオピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった．副作用の発現頻度は，アマンタジン併用の有無のサブグループ間で，プラセボ群及びオピカポン 50 mg 群でアマンタジン併用の無の層で有の層に比べて高い傾向にあったが，オピカポン 25 mg 群では大きな違いはなかった.

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象（ジスキネジア，上咽頭炎及び挫傷）で，有害事象及び副作用の発現頻度にアマンタジン併用に関連した特定の傾向は認められなかった［5.3.5.1-1，表 14.1.3.9-27，表 14.1.3.9-28］.

非盲検期の有害事象及び副作用の発現頻度は，アマンタジン併用の有無のサブグループ間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-1，表 14.2.3.9-14］.

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）

解析対象集団：SAF

		二重盲検期（移行期除く）			非盲検期
		プラセボ	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg	オピカポン
項目	アマンタジン併用の有無	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
有害事象					
全体	無	58/120 (48.3)	72/117 (61.5)	67/115 (58.3)	275/314 (87.6)
	有	13/27 (48.1)	15/28 (53.6)	12/30 (40.0)	63/77 (81.8)
副作用					
全体	無	27/120 (22.5)	41/117 (35.0)	46/115 (40.0)	126/314 (40.1)
	有	2/27 (7.4)	8/28 (28.6)	5/30 (16.7)	30/77 (39.0)

二重盲検期（移行期除く）では，二重盲検期治験薬初回投与時から V7 又は後観察期（二重盲検期（移行期除く）に治験中止した場合のみ）までに発現した事象を対象に集計した.
非盲検期では，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事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.3.9-27，表 14.1.3.9-28，表 14.2.3.9-14 改変］

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

1） ドパミンアゴニスト

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度は，ドパミンアゴニスト（以下，DA）の併用が無の層で［プラセボ群 60.0%（42/70 名），オピカポン 25 mg 群 67.1%（57/85 名），50 mg 群 74.1%（63/85 名）］，有の層で［プラセボ群 56.1%（105/187 名），オピカポン 25 mg 群 59.7%（95/159 名），50 mg 群 59.4%（107/180 名）］であり，オピカポン 50 mg 群では，DA の併用が無の層で，有の層に比べて，有害事象の発現頻度が高い傾向にあった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.AE.8.7］．また，事象別にみると，ジスキネジアの発現は，DA の併用が無の層で［プラセボ群 2.9%（2/70 名），オピカポン 25 mg 群 18.8%（16/85 名），50 mg 群 18.8%（16/85 名）］，有の層で［プラセボ群 7.5%（14/187 名），オピカポン 25 mg 群 14.5%（23/159 名），50 mg 群 21.1%（38/180 名）］であり，有害事象の発現頻度に DA 併用に関連した特定の傾向は認められなかった．一方で，便秘の発現頻度は，DA の併用が無の層で［プラセボ群 4.3%（3/70 名），オピカポン 25 mg 群 8.2%（7/85 名），50 mg 群 9.4%（8/85 名）］，有の層で［プラセボ群 1.1%（2/187 名），オピカポン 25 mg 群 3.1%（5/159 名），50 mg 群 5.0%（9/180 名）］であり，オピカポン 25 mg 群では，DA 併用が無の層で，有の層に比べて，便秘の有害事象の発現頻度が高い傾向にあった．また，不眠症の発現頻度は，DA の併用が無の層で［プラセボ群 1.4%（1/70 名），オピカポン 25 mg 群 8.2%（7/85 名），50 mg 群 7.1%（6/85 名）］，有の層で［プラセボ群 1.6%（3/187 名），オピカポン 25 mg 群 6.3%（10/159 名），50 mg 群 1.7%（3/180 名）］であり，オピカポン 50 mg 群では，DA 併用が無の層で，有の層に比べて，不眠症の有害事象の発現頻度が高い傾向にあった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.AE.14.7］．

2） MAO-B 阻害剤

海外第Ⅲ相試験併合成績における有害事象の発現頻度は，MAO-B 阻害剤の併用が無の層で［プラセボ群 53.8%（112/208 名），オピカポン 25 mg 群 58.7%（115/196 名），50 mg 群 62.5%（130/208 名）］，有の層で［プラセボ群 71.4%（35/49 名），オピカポン 25 mg 群 77.1%（37/48 名），50 mg 群 70.2%（40/57 名）］であり，プラセボ群を含むすべての投与群で，MAO-B 阻害剤の併用が無の層に比べて，有の層で高い傾向にあった［5.3.5.3-2，Table 2.7.4.AE.8.8］．また，事象別にみると，ジスキネジアの発現は，MAO-B 阻害剤の併用が無の層で［プラセボ群 6.7%（14/208 名），オピカポン 25 mg 群 15.3%（30/196 名），50 mg 群 17.8%（37/208 名）］，有の層で［プラセボ群 4.1%（2/49 名），オピカポン 25 mg 群 18.8%（9/48 名），50 mg 群 29.8%（17/57 名）］であり，オピカポン 50 mg 群では，

MAO-B 阻害剤併用が有の層で，無の層に比べて，ジスキネジアの有害事象の発現頻度が高い傾向にあった［5.3.5.3-2，Table 2.7.3.AE.14.8］．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠

国内及び海外において，妊婦へのオピカポン投与を評価するための適切な臨床試験は実施していない．非臨床試験では，オピカポンはラットの受胎能及び初期胚発生に対して影響を及ぼさず，ラット及びウサギにおいて催奇形性も認められなかった．また，ラットにおいて母動物の機能及び離乳までの出生児に対して影響は認められなかったが，1000 mg/kg/日で離乳後の出生児に状態悪化による切迫剖検例が認められた［2.6.6.6］．なお，妊娠したラットに投与したオピカポンは胎児へ移行することが確認されている［2.6.4.4］．オピカポンは，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が胎児への潜在的危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，オピカポンを投与中の女性が妊娠した場合，又は妊娠を計画した場合，オピカポンの使用を慎重に再評価することが望ましいと考えられる．

国内の臨床試験では，妊娠例は報告されていない．海外の臨床試験では，妊娠例が 2 名報告され，いずれも健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験であった．妊娠例 2 名の詳細を以下に記述する．

海外 114 試験では，2[redacted]歳女性が事後検査時に尿妊娠検査陽性であった［投与終了後の有害事象（妊娠）として報告］［5.3.3.4-7，12.1.4］．当該被験者は，オピカポン 15 mg を 1 日 1 回 8 日間投与され，Day 8 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg が単回投与された．オピカポン最終投与日の 14 日後の事後検査時に尿妊娠検査陽性であり，翌日の血漿中 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）濃度は 127 IU/L であった．事後検査の 14 日後に被験者が産婦人科を受診した時点では，膣出血が数日間認められており，膣超音波検査にて妊娠の可能性又は確定の徴候は認められなかった．事後検査の 28 日後に被験者が産婦人科を再受診した時点では，合併症及び出血は認められておらず，膣超音波検査の所見は正常で，子宮内に内容物のないことが確認された．妊娠の可能性又は確定の徴候は認められず，完全流産の可能性が高いと診断された［重篤な有害事象（自然流産）として報告］．この時点での血漿中 β-HCG 濃度は 25 IU/mL であった．自然流産と治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

海外 127 試験では，2[redacted]歳女性が治験期間中（投与期 2 の Day 5）に尿妊娠検査陽性となった［5.3.3.4-15，12.5.4］．妊娠が有害事象（adverse event）として収集されたが，当該事象は中間事象（intercurrent event）と判断された［5.3.3.4-15，12.2］．当該被験者は，投与期 1 の

Day 1 にワルファリン 25 mg を単回投与され，その後 washout 期間を経て，投与期 1 の Day 1 の 28 日後に投与期 2 を開始した．投与期 2 では Day 1 及び Day 2 にオピカポン 475 mg が 1 日 1 回投与され，Day 3～5 にオピカポン 50 mg が 1 日 1 回投与された．投与期 2 の Day 5 に妊娠陽性となり，同日に治験を中止した．治験中止の 23 日後に，吸引法による人工妊娠中絶が合併症を伴うことなく実施された．当該被験者は，銅付加型子宮内避妊具を使用していた．妊娠について，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．治験依頼者の見解によると，受胎日はワルファリン 25 mg 単回投与の少なくとも 9 日後，オピカポン初回投与の 13 日前と推定され，子宮内避妊具の有効性消失の治験薬との因果関係について，オピカポンは「関連なし」，ワルファリンは「多分関連なし」と判断された．異常妊娠の徴候はなく，人工妊娠中絶が実施されており，オピカポン又はワルファリンと関連がある可能性のある妊娠の異常は認められなかった．

2.7.4.5.4.2 授乳

オピカポン又はその代謝物がヒト母乳中に移行するか否かは明らかにされていない．また，非臨床試験の結果から授乳期の母動物においてオピカポンの乳汁移行が認められている［2.6.4.6］．授乳婦に対しては授乳を中止させるべきである．

2.7.4.5.5 過量投与

オピカポンの臨床開発段階で，過量投与は，国内 02 試験では，二重盲検期で 1 名，非盲検期に 2 名に認められた．二重盲検期で 1 名及び非盲検期の 1 名はいずれも 1 日 2 錠を 1 回（25 mg/日×2 及び 50 mg/日×2），また別の非盲検期の 1 名では 1 日 2 錠を合計 2 回（50 mg/日×2×2 回）投与されたが，いずれも有害事象の発現はなかった．また，海外 302 試験の非盲検期で 1 名のみに認められた．当該被験者は，オピカポン 100 mg/日を 2 カ月間投与されたが，有害事象の発現はなかった．

オピカポンの過量投与による症状としては，ジスキネジア，浮動性めまい等が予想される．オピカポンに対する特別な解毒剤はないため，症状に応じた対症療法，支持療法を実施する必要があると考えられる．

2.7.4.5.6 薬物乱用

オピカポンの依存の可能性を検討する特別な試験は実施していない．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

オピカポンの離脱症状及び反跳現象を検討した試験は実施していない．

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討する特別な試験は実施していない．オピカポンとレボドパとの併用投与により，浮動性めまい，起立性低血圧及び傾眠がが発現する可能性がある（2.7.4.2.1.1 4）（4）海外第Ⅲ相試験におけるオピカポンの副作用の発現頻度分類）．したがって，レボドパ併用下でオピカポンを投与中の患者には自動車の運転，高所での作業等，危険を伴う作業には従事させないように注意する必要があると考えられる．

2.7.4.6 市販後データ

オピカポンは国内では未承認のため，市販後データはない．海外では，オピカポンの経口剤である Ongentys®25 及び 50 mg 硬カプセルが，レボドパ/DCI 配合剤で症状が安定しない，運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法を適応として，2016 年 6 月 24 日（国際誕生日）に欧州委員会により承認された．海外の市販後データについて，最新の定期的安全性最新報告（Periodic safety update report；以下，PSUR，調査期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を基に記載する［5.3.6-1］．

2.7.4.6.1 全世界における市販後の経験

最新の PSUR の集計時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）で，オピカポンは欧州の 32 カ国で承認され，50 mg の用量では 2016 年 10 月から 2 カ国（ドイツ及び英国）で，2017 年 5 月から 1 カ国（スペイン）で販売されている．

国際誕生日である 2016 年 6 月 24 日から 2018 年 6 月 24 日までに，副作用の疑い（suspected adverse drug reactions）の自発報告（全世界の規制当局からの情報及び文献情報を含む，以下同様）は 396 件あり，このうち 63 件が重篤であった．市販後における非介入試験及びその他の非自発的な情報源からは，重篤な副作用の疑いの報告が 1 件あった．

最新の PSUR の調査期間中（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，副作用の疑いの自発報告は 178 件あり，このうち 38 件が重篤であった．市販後における非介入試験及びその他の非自発的な情報源からは，重篤な副作用の疑いの報告が 1 件あった．死亡に至った副作用の疑いはなかった．

最新の PSUR の調査期間中（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び最新の PSUR のデータロックから固定（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの期間に報告された安全性データからは，新たな安全性に関する問題又は新たなリスクは特定されなかった．また，安全性の理由から設定した措置はなく，安全性参照情報の変更又は他のリスク最小化も提言されていない．オピ

カポンは，引き続き十分な安全性及び忍容性プロファイルを示し，ベネフィット・リスク比は概ね良好であった．

2.7.4.6.2 使用患者数

国際誕生日である 2016 年 6 月 24 日から 2018 年 6 月 24 日までの曝露患者数は，181970 人-月（15164 人-年）と推定される．

2.7.4.6.3 重篤な副作用

国際誕生日である 2016 年 6 月 24 日から 2018 年 6 月 24 日までに，重篤な副作用の疑いの自発報告は 63 件あり，このうち 38 件は最新の PSUR の調査期間中（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に報告された．市販後における非介入試験及びその他の非自発的な情報源からは，重篤な副作用の疑いの報告が 1 件あった．市販後データに基づく重篤な副作用の SOC・PT 別報告件数を表 2.7.4.6-1 に示した．

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

SOC PT	最新の PSUR の調査期間中の報告件数（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	国際誕生日からの累積報告件数（2016 年 6 月 24 日～2018 年 6 月 24 日）
代謝および栄養障害	0	2
異常体重減少	0	1
食欲減退	0	1
精神障害	7	11
異常行動	1	1
錯乱状態	1	1
うつ病	0	1
幻覚	2	2
幻視	0	1
神経精神症状	1	1
妄想症	0	1
精神病性障害	1	1
物質誘発性精神病性障害	0	1
自殺念慮	1	1
神経系障害	10	18
無動	0	1
注意力障害	1	1
浮動性めまい	1	1
ジスキネジア	2	3
運動過多	0	1
意識消失	0	1
オンオフ現象	1	2
パーキンソン病	1	2
精神運動亢進	1	1
傾眠	2	2
失神	1	3
眼障害	1	1
眼静脈血栓症	1	1
耳および迷路障害	1	1
難聴	1	1
心臓障害	3	3
不整脈	1	1
頻脈	2	2
血管障害	1	2
低血圧	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2
息詰まり	0	1
呼吸困難	1	1

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（続き）

SOC PT	最新の PSUR の調査期間中の報告件数（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	国際誕生日からの累積報告件数（2016 年 6 月 24 日～2018 年 6 月 24 日）
胃腸障害	2	4
上腹部痛	1	1
便秘	1	1
悪心	0	1
食道炎	0	1
肝胆道系障害	0	1
胆汁うっ滞性肝炎	0	1
皮膚および皮下組織障害	1	1
発疹	1	1
筋骨格系および結合組織障害	2	2
関節痛	1	1
筋骨格痛	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5
無力症	1	1
薬物相互作用	1	1
疲労	1	1
炎症	1	1
末梢性浮腫	1	1
臨床検査	2	6
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1
血圧低下	0	1
拡張期血圧上昇	0	1
血清フェリチン増加	1	1
体重減少	0	2
傷害、中毒および処置合併症	1	3
転倒	0	1
裂傷	0	1
ストーマ部炎症	1	1
外科および内科処置	1	1
白内障手術	1	1
合計	38	63

事象名：MedDRA/J ver 21.0
SOC＝ 器官別大分類；PT＝ 基本語；PSUR＝ 定期的安全性最新報告.
出典［5.3.6-1　Periodic Safety Update Report # 4 APPENDIX 2.b］

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要の参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理の概要の参考文献 3
2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の概要の参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の概要の参考文献 3

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理の概要の参考文献

［2.7.2.4］に示した.

2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の概要の参考文献

該当なし

2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の概要の参考文献

該当なし