2.7.6.4 ONO-2370 第Ⅰ相試験　生物学的同等性試験及びレボドパ併用試験（ONO-2370-01 試験）（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-2370-01 試験）

治験の標題	ONO-2370 第Ⅰ相試験　生物学的同等性試験及びレボドパ併用試験
治験実施計画書番号	ONO-2370-01
治験実施施設	[redacted]（1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：2014 年 8 月 25 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅰ相
目的	日本人健康成人男性を対象に ONO-2370（以下，オピカポン）の錠剤及びカプセル剤を単回経口投与し，両製剤の生物学的同等性を検証する．また，製剤間の薬力学［赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）阻害活性］の類似性を副次的に検討する．更に，オピカポン錠を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与したときのレボドパの薬物動態に及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	パートⅠ：単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与 パートⅡ：単一施設，非盲検，3 期クロスオーバー，反復投与
治験方法	本治験は，以下の 2 パートで構成した． ・ パートⅠ： 2 コホートで計 48 名の日本人健康成人男性を対象に，オピカポンの錠剤及びカプセル剤（コホート S1：25 mg，コホート S2：50 mg）を，28 日間以上の休薬期間をおいて，第 1 期及び第 2 期に空腹時単回経口投与した． 各コホートでは，第 1 期投与前 2 日までに適格と判断された被験者 24 名を，錠剤先行投与群（コホート S1：A 群，コホート S2：C 群）又はカプセル剤先行投与群（コホート S1：B 群，コホート S2：D 群）に，12 名ずつ無作為に割り付けた． 第 1 期投与前 30 日～前 3 日までにスクリーニング検査を実施し，被験者の適格性を確認した．被験者は，第 1 期及び第 2 期ともに，治験薬投与前 2 日から治験薬投与 2 日目（3 泊 4 日）まで入所した後に帰宅し，治験薬投与 8 日目に事後検査のため来所した．なお，第 1 期治験薬投与及び第 2 期治験薬投与の間の休薬期間は 28 日間以上とした． ・ パートⅡ： 4 コホートで計 80 名の日本人健康成人男性を対象に，オピカポン錠（コホート M1：25 mg，コホート M2：50 mg，コホート M3：5 mg，コホート M4：10 mg）を 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与し（第 2 期），オピカポン錠の初回投与前日の第 1 期及び投与開始 12 日目（最終投与 1 日後）の第 3 期にレボドパ／カルビドパ水和物配合錠（以下，レボドパ／カルビドパ製剤）を 1 日 3 回 1 日間空腹時経口投与した． 各コホートでは，第 1 期投与前 2 日までに適格と判断された被験者 20 名を，スクリーニング番号順に割り付けた． 第 1 期投与前 30 日～前 3 日までにスクリーニング検査を実施し，被験者の適格性を確認した．被験者は，治験薬（オピカポン）投与前 2 日（第 1 期投与前日）から治験薬投与開始 2 日目（3 泊 4 日）の朝まで入所した後に帰宅し，治験薬投与開始 2 日目の夜から 6 日目の夜まで実施医療機関外で治験薬を服薬した．治験薬投与開始 7 日目から 13 日目（6 泊 7 日）まで再度入所し，治験薬投与開始 18 日目に事後検査のために来所した．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-2370-01 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	退所は，退所時までに得られた検査結果に基づいて治験責任医師又は治験分担医師が判断した．治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合，被験者は入所期間の延長や追加検査を受けることとした． コホート及びパートの実施順序，並びにコホート間及びパート間の移行基準については，特に定めなかった．
被験者数	計画時： ・　パートⅠ：48 名（2 コホート：各コホート 24 名，各コホート 2 群：各群 12 名） ・　パートⅡ：80 名（4 コホート：各コホート 20 名） 解析時： ・　パートⅠ：48 名（2 コホート：各コホート 24 名，各コホート 2 群：各群 12 名） ・　パートⅡ：80 名（4 コホート：各コホート 20 名）
対象	日本人健康成人男性
選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． 1.　日本人健康成人男性 2.　年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳以下 3.　体格指数（BMI）*（スクリーニング検査時）：18.5 以上，30.0 未満 *：BMI＝体重（kg）／［身長（m）］^{2} で算出
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． 1.　呼吸器系，循環器系，中枢神経系，消化器系，肝臓，腎臓，造血機能又は内分泌機能などの疾患に対し治療を受けている者，あるいはこれらの既往を有する者 ただし，該当する場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の薬物動態，薬力学及び安全性，並びにレボドパの薬物動態（パートⅡのみ）を評価する上で，本治験の対象として問題ないと判定した場合は組入れ可能とする（季節性アレルギー性鼻炎を合併しているが抗原の飛散期ではない場合など）． 2.　薬物，食物に対する重篤なアレルギーの既往のある者 3.　薬物依存，アルコール依存などの既往のある者 4.　QT/QTc 間隔の著明な延長やそれを示唆する症状（他の原因が特定されていない失神，めまいなど）の既往のある者，あるいはその家族歴を有する者 5.　閉塞隅角緑内障の患者，あるいはその既往を有する者（パートⅡのみ） 6.　起立性低血圧の既往のある者（パートⅡのみ） 7.　過去に，採血により気分が悪くなったり，体調を崩したことがある者 8.　日常的に胃腸症状（下痢，悪心，胸やけなど）が認められる者，あるいは第 1 期投与前 7 日以内に急性の胃腸症状を呈した者 9.　日常的な飲酒量が過度である者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合あるいはビール中瓶 2 本）以上］ 10.　第 1 期投与前 90 日以内に常習的に喫煙（週 10 本を超える喫煙）している者 11.　第 1 期投与前 90 日以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む），30 日以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 14 日以内に血漿・血小板成分献血をした者，あるいは第 1 期投与前 90 日以内に輸血をした者 12.　同意取得から最終の検査終了まで，過度の運動あるいは過度のアルコール摂取を控えられない者 13.　第 1 期投与前 14 日から最終の検査終了まで，治験薬以外の薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含むが，パートⅡの第 1 期及び第 3 期に使用するレボドパ／カルビドパ製剤は除く）の使用が見込まれる者，あるいは第 1 期投与前 14 日以内にこれらの薬剤を使用した者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-2370-01 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	ただし，該当する場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の薬物動態，薬力学及び安全性，並びにレボドパの薬物動態（パートⅡのみ）を評価する上で，本治験の対象として問題ないと判定した場合は組入れ可能とする（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用など，局所投与あるいはごく微量の投与で全身への影響が想定されない場合など）． 14. 下記の期間，グレープフルーツ，オレンジ，リンゴ及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はこれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を控えられない者 パートⅠ：第 1 期投与前 7 日から第 1 期投与後の退所まで，及び第 2 期投与前 7 日から第 2 期投与後の退所まで パートⅡ：第 1 期投与前 7 日から第 3 期投与後の退所まで 15. 下記の期間，禁煙ができない者 パートⅠ：第 1 期投与前の入所前日の就寝時から第 1 期投与後の退所まで，及び第 1 期の事後検査前日の就寝時から翌日の検査終了まで 第 2 期投与前の入所前日の就寝時から第 2 期投与後の退所まで，及び最終の検査前日の就寝時から翌日の検査終了まで パートⅡ：第 1 期投与前の入所前日の就寝時から第 3 期投与後の退所まで，及び最終の検査前日の就寝時から翌日の検査終了まで 16. 下記の期間，アルコール又はそれを含有する飲食物，カフェイン又はそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）の摂取を控えられない者 パートⅠ：第 1 期投与前の入所から第 1 期投与後の退所まで，及び第 2 期投与前の入所から第 2 期投与後の退所まで パートⅡ：第 1 期投与前の入所から第 3 期投与後の退所まで 17. パートⅡの第 1 期投与前の入所から第 3 期投与後の退所まで，レボドパを含有する飲食物（八升豆及びソラマメなど），レボドパの薬物動態に影響を与える飲食物（バナナなど）の摂取を控えられない者 18. 治験薬の初回投与から最終投与後 90 日まで，避妊を行うことに同意できない者 19. スクリーニング検査時に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）の臨床試験における最終の検査から 120 日を経過していない者 20. 治験責任医師又は治験分担医師が，スクリーニング検査時に実施する診察，理学的検査，心電図検査，眼圧検査（パートⅡのみ），一般臨床検査の結果から本治験の対象として不適当と判定した者 21. その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： ・　オピカポン 5，25 又は 50 mg 錠 1 錠中にオピカポンとして，5，25 又は 50 mg を含むフィルムコーティング錠 ・　オピカポン 25 又は 50 mg カプセル 1 カプセル中にオピカポンとして，25 又は 50 mg を含む硬カプセル剤 製剤 / ロット番号 / 使用期限 ONO-2370 5 mg 錠 / [redacted] / 20[redacted]年[redacted]月 ONO-2370 25 mg 錠 / [redacted] / 20[redacted]年[redacted]月 ONO-2370 50 mg 錠 / [redacted] / 20[redacted]年[redacted]月 ONO-2370 25 mg カプセル / [redacted] / 20[redacted]年[redacted]月 ONO-2370 50 mg カプセル / [redacted] / 20[redacted]年[redacted]月 ONO-2370 = オピカポン．
その他使用薬剤 剤形，含量	レボドパ／カルビドパ製剤（パートⅡのみ）： 1 錠中にレボドパ／カルビドパ水和物 100/10 mg（含有量はレボドパ量／無水カルビドパ量として示した）を含む楕円形・裸錠．メネシット®配合錠 100 を使用した．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-2370-01 試験）（続き 3）

<table>
<tr><td>投与方法</td><td>
パートⅠ：
コホート S1 では，9 時を目安にオピカポン 25 mg 錠 1 錠又はオピカポン 25 mg カプセル 1 カプセルを 200 mL の水とともに服薬した．コホート S2 では，9 時を目安にオピカポン 50 mg 錠 1 錠又はオピカポン 50 mg カプセル 1 カプセルを 200 mL の水とともに服薬した．治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間までは水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．なお，治験薬投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持した．
パートⅠの用法・用量及び投与期間を以下に示した．
<table>
<tr><td colspan="2">コホート</td><td colspan="2">S1</td><td colspan="2">S2</td></tr>
<tr><td colspan="2">群</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与量（mg）[1]</td><td colspan="2">25</td><td colspan="2">50</td></tr>
<tr><td rowspan="2">剤形</td><td>第 1 期[2]</td><td>錠剤</td><td>カプセル剤</td><td>錠剤</td><td>カプセル剤</td></tr>
<tr><td>第 2 期[2]</td><td>カプセル剤</td><td>錠剤</td><td>カプセル剤</td><td>錠剤</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="4">空腹時単回経口投与</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">被験者数（名）</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td></tr>
<tr><td colspan="4">計 48</td></tr>
</table>
1 オピカポンの投与量
2 第 1 期治験薬投与及び第 2 期治験薬投与の間の休薬期間は 28 日間以上とした．

パートⅡ：
コホート M1，M2 及び M3 では，20 時 30 分～22 時を目安に 1 日 1 回，それぞれオピカポン 25，50 又は 5 mg 錠 1 錠を 200 mL の水とともに服薬した．コホート M4 では，20 時 30 分～22 時を目安に 1 日 1 回，オピカポン 5 mg 錠 2 錠を 200 mL の水とともに服薬した．治験薬投与前 2 時間から治験薬投与後 4 時間までは水以外の飲食物の摂取を禁止し，入所期間中の治験薬の投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．
レボドパ／カルビドパ製剤は，オピカポン錠の初回投与前日の第 1 期及び投与開始 12 日目（最終投与 1 日後）の第 3 期に 1 日 3 回投与した．いずれの投与日も，1 回目の投与は 8 時を目安に，2 回目の投与は 1 回目の投与後 5 時間，3 回目の投与は 2 回目の投与後 5 時間を目安とし，レボドパ／カルビドパ製剤各 1 錠を 200 mL の水とともに服薬した．1 回目の投与前 10 時間から投与後 2 時間まで，2 回目及び 3 回目の投与前後 2 時間は，水以外の飲食物の摂取を禁止した．また，投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．
パートⅡの用法・用量及び投与期間を以下に示した．
<table>
<tr><td colspan="2">コホート</td><td>M1</td><td>M2</td><td>M3</td><td>M4</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1 回投与量[1]（mg）</td><td>第 1 期[2]</td><td colspan="4">100/10</td></tr>
<tr><td>第 2 期[3]</td><td>25</td><td>50</td><td>5</td><td>10</td></tr>
<tr><td>第 3 期[2]</td><td colspan="4">100/10</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">被験者数（名）</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td></tr>
<tr><td colspan="4">計 80</td></tr>
</table>
1 レボドパ／カルビドパ製剤の投与量は，レボドパ量／カルビドパ量として示した．また，カルビドパ量は無水カルビドパ量として示した．
2 レボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回 1 日間空腹時経口投与した．
3 オピカポン錠を 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与した．
</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>治験スケジュールを表 2.7.6.4-2～表 2.7.6.4-4 に示した．</td></tr>
<tr><td>前治療及び併用療法</td><td>健康成人を対象としていることから原則として他の薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含むが，パートⅡの第 1 期及び第 3 期に使用するレボドパ／カルビドパ製剤は除く）の使用を禁止とした．ただし，有害事象に対する処置として，治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性や治験の評価上，影響がないとして使用を認めた場合（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用など，局所投与あるいはごく微量の投与で全身への影響が想定されない場合など）に限り，第 1 期投与後から最終の検査終了までの期間であっても薬剤の使用を可とした．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-2370-01 試験）（続き 4）

評価基準	薬物動態（パートⅠ）： 1. 血漿中オピカポン濃度 2. 血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，kel，MRT） 薬物動態（パートⅡ）： 1. 血漿中レボドパ，3-*O*-メチルドパ（3-OMD）及びカルビドパ濃度 2. 血漿中レボドパ，3-OMD 及びカルビドパの薬物動態パラメータ（各回投与後の Cmax，各回投与後の Tmax，各回投与後の AUC5h，3 回目投与後の T1/2，1 回目投与後からの AUC24h） 薬力学（パートⅠのみ）： 1. S-COMT 活性 2. 薬力学パラメータ（Emax，AUEClast） 安全性（パートⅠ及びパートⅡ共通）： 1. 随伴症状 自覚症状，診察 2. 理学的検査 血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重 3. 心電図検査 12 誘導心電図 4. 一般臨床検査 血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，凝固系検査
統計的手法	人口統計学的変数及びベースラインの特性： コホート及び投与群ごと（パートⅠ）並びにコホートごと（パートⅡ）に要約統計量及びカテゴリーごとの頻度分布を算出した． 治験薬の曝露及び服薬状況（パートⅡのみ）： 治験薬の投与回数について，コホートごとに頻度分布及び要約統計量を算出した． 薬物動態： 血漿中濃度の要約統計量及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した． パートⅠでは，錠剤投与時を試験群に，カプセル剤投与時を対照群に設定し，オピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性の判定に用いた．各薬物動態パラメータを自然対数変換した後，変動要因として薬剤効果（錠剤又はカプセル剤），時期効果，群効果を固定効果，被験者効果を変量効果とした混合効果モデルによる分散分析を実施した．Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 に含まれる場合，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした．なお，上記の判断基準に適合しない場合でも，試験製剤と標準製剤の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比が 0.90～1.11 に含まれ，かつ溶出試験の結果が後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインで規定する条件を満たしている場合，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした． パートⅡでは，第 3 期を試験群に，第 1 期を対照群に設定し，レボドパ，3-OMD 及びカルビドパの Cmax 及び AUC24h の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出し，血漿中レボドパ，3-OMD 及びカルビドパの薬物動態に及ぼすオピカポンの影響を評価した．各薬物動態パラメータを自然対数変換した後，変動要因として処置効果（第 1 期又は第 3 期）を固定効果，被験者効果を変量効果とした混合効果モデルによる分散分析を実施した． 薬力学（パートⅠのみ）： S-COMT 活性の実測値，S-COMT 阻害率，薬力学パラメータについて，コホート及び薬剤群ごとに要約統計量を算出した．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-2370-01 試験）（続き 5）

統計的手法（続き）	各投与期における S-COMT 活性のベースラインを共変量，薬剤効果（錠剤又はカプセル剤），群効果及び時期効果を因子，被験者を変量効果とした混合効果モデルによる共分散分析を用いて，Emax 及び AUEClast の錠剤とカプセル剤との調整済平均値の差及びその 90%信頼区間をカプセル剤の調整済平均値で除した値を算出した. 安全性： 有害事象，治験薬に起因する副作用及びその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用，理学的検査，心電図検査，一般臨床検査についてコホート及び薬剤群ごとに要約統計量を算出した.

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール　パートⅠ（第 1 期及び第 2 期共通）（ONO-2370-01 試験）

実施日	-30～-3 日 [1]	第 1 期／第 2 期 [2]																		中止時
		投与前日 [3]	治験薬投与 1 日目															2 日目		事後検査（8 日目）	
時刻			投与前	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	朝食前	
経過時間（h）				0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24		
同意取得	X																				
治験薬投与（ONO-2370 の錠剤又はカプセル剤）				X [6]																	
自覚症状		X	X																X	X	X
診察	X	X	X							X									X	X	X
血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温	X	X	X							X									X	X	X
体重	X		X																X	X	X
身長，BMI	X																				
12 誘導心電図（錠剤） [4]	X	X [5]	X			X		X		X	X	X		X	X		X		X	X	X
12 誘導心電図（カプセル剤） [4]		X	X					X		X		X		X					X	X	X
一般臨床検査	X		X																X	X	X
尿中薬物検査，免疫検査	X																				
有害事象				X																X	X
薬物動態用採血（ONO-2370）			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
薬力学用採血（S-COMT 活性）			X					X		X		X		X					X		

1. スクリーニング検査は第 1 期投与前にのみ実施した．
2. 第 1 期治験薬投与及び第 2 期治験薬投与の間の休薬期間は 28 日間以上とした．
3. 第 1 期及び第 2 期ともに，治験薬投与前 2 日から治験薬投与 2 日目まで入所した．
4. ONO-2370 錠投与期は，各時点とも 1 分以上の間隔を空けて 3 回測定した．スクリーニング検査時及び ONO-2370 カプセル投与期は，1 時点につき，1 回測定した．
5. 治験薬投与前 24，23.5，23，22，21，20，18，16，12 時間に測定した．
6. 治験薬（ONO-2370 の錠剤及びカプセル剤）は，9 時を目安に投与した．治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間までは水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．なお，治験薬投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持した．

ONO-2370 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；BMI = 体格指数．

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 9.5.1-1］

表 2.7.6.4-3　治験スケジュール　パートⅡ（ONO-2370-01 試験）

実施日[1]	-30～-3 日	第 1 期[2]	第 2 期											第 3 期[2]		事後検査	中止時
		治験薬投与前日	治験薬投与開始 1 日目			2 日目	2～6 日目	7 日目	8 日目	8～10 日目	11 日目			12 日目	13 日目	18 日目	
経過時間（h）			朝食前	就寝前（0）	1	朝食前	就寝前	就寝前	朝食前	就寝前	朝食前	就寝前（0）	1		朝食前	朝食前	
同意取得	X																
治験薬投与（ONO-2370 錠）[3]				X			X	X		X		X					
レボドパ／カルビドパ製剤投与[4]		X												X			
自覚症状		X ----------														X	X
診察	X	X[5]	X		X	X		X		X[8]	X		X	X[5]	X	X	X
血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温	X	X[6]	X		X	X		X		X[8]	X		X	X[6]	X	X	X
体重	X	X[6]	X						X					X[6]	X	X	X
身長，BMI	X																
血圧・脈拍数（立位），眼圧検査	X																
12 誘導心電図	X	X[6]	X		X						X		X	X[6]	X	X	X
一般臨床検査	X	X[6]	X						X					X[6]	X	X	X
尿中薬物検査，免疫検査	X																
有害事象		X ----------														X	X
薬物動態用採血（レボドパ，3-OMD，カルビドパ）		X ---------- X[7]												X ---------- X[7]			

1. 治験薬投与前 2 日（第 1 期投与前日）から治験薬投与開始 2 日目の朝まで入所した．また，治験薬投与開始 7 日目から 13 日目まで再度入所した．
2. 第 1 期及び第 3 期のスケジュールの詳細は表 2.7.6.4-4 を参照
3. 治験薬（ONO-2370 錠）は，1 日 1 回，20 時 30 分～22 時を目安に，各時点におけるすべての検査終了後に投与した．治験薬投与前 2 時間から治験薬投与後 4 時間までは水以外の飲食物の摂取を禁止し，入所期間中の治験薬の投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．
4. レボドパ／カルビドパ製剤は，1 日 3 回，1 回目は 8 時，2 回目は 1 回目の投与後 5 時間，3 回目は 2 回目の投与後 5 時間を目安に，各時点におけるすべての検査終了後に投与した．1 回目の投与前 10 時間から投与後 2 時間まで，2 回目及び 3 回目の投与前後 2 時間は，水以外の飲食物の摂取を禁止した．また，投与前後 1 時間は，投与時以外の飲水も禁止した．
5. 1 回目，2 回目及び 3 回目の各レボドパ／カルビドパ製剤投与前に実施した．
6. 1 回目のレボドパ／カルビドパ製剤投与前にのみ実施した．
7. 1 回目レボドパ／カルビドパ製剤投与前，1 回目投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5 時間（2 回目レボドパ／カルビドパ製剤投与前），2 回目投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5 時間（3 回目レボドパ／カルビドパ製剤投与前），3 回目投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5，8，14 時間に採血した．
8. 各日実施した．

ONO-2370 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；BMI = 体格指数．
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 9.5.1-2］

表 2.7.6.4-4　治験スケジュール　パートⅡ（第 1 期及び第 3 期）（ONO-2370-01 試験）

実施日	第 1 期／第 3 期																										
	治験薬投与前日／治験薬投与開始 12 日目																									1 日目／13 日目	
時刻	投与前	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	13:30	14:00	14:30	15:00	16:00	17:00	18:00	18:30	19:00	19:30	20:00	21:00	22:00	23:00	2:00	8:00
経過時間（h）		1 回目投与後								2 回目投与後							3 回目投与後								
		0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	14
レボドパ／カルビドパ製剤投与[1]		X								X								X									
自覚症状	X	X																									X
診察	X								X[2]								X[3]										X
血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温	X																										X
体重	X																										X
12 誘導心電図	X																										X
一般臨床検査	X																										X
有害事象		X																									X
薬物動態用採血（レボドパ，3-OMD，カルビドパ）	X		X	X	X	X	X	X	X[2]		X	X	X	X	X	X	X[3]		X	X	X	X	X	X	X	X	X

1. レボドパ／カルビドパ製剤は，1 日 3 回，1 回目は 8 時，2 回目は 1 回目の投与後 5 時間，3 回目は 2 回目の投与後 5 時間を目安に，各時点におけるすべての検査終了後に投与した．1 回目の投与前 10 時間から投与後 2 時間まで，2 回目及び 3 回目の投与前後 2 時間は，水以外の飲食物の摂取を禁止した．また，投与前後 1 時間は，投与時以外の飲水も禁止した．
2. 2 回目のレボドパ／カルビドパ製剤投与前に実施した．
3. 3 回目のレボドパ／カルビドパ製剤投与前に実施した．

3-OMD = 3-*O*-メチルドパ．

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 9.5.1-3］

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

パートⅠ及びパートⅡのいずれも日本人健康成人男性を対象に実施した．パートⅠ及びパートⅡの被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示した．

パートⅠでは，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団を Safety Set（SAF）とし，コホート S1 及び S2 で各コホート 24 名が採用された．このうち，オピカポン 50 mg 群（コホート S2）の D 群の 1 名において，休薬期間中に胃腸障害（下痢），発熱及び白血球数増加が認められ，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため，本被験者は治験中止となった．

パートⅡでは，治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）が 1 回以上投与された被験者の集団を SAF とし，コホート M1，M2，M3 及び M4 で各コホート 20 名が採用された．このうち，オピカポン 10 mg 群（コホート M4）の 1 名において，第 1 期の 1 回目レボドパ／カルビドパ製剤投与後に被験者より治験中止の申し出があり，本被験者は治験中止となった．また，オピカポン 50 mg 群（コホート M2）の 1 名において，第 2 期の治験薬投与開始 7 日目に有害事象（感染性腸炎）が発現し，治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため，本被験者は治験中止となった．

パートⅠ及びパートⅡのいずれでも，治験実施計画書から逸脱した被験者は認められなかった．

薬物動態解析対象集団は，Good Clinical Practice（GCP）不遵守例ではなく，治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）が 1 回以上投与された被験者のうち，薬物動態解析に必要な血漿中濃度測定結果が得られた被験者の集団とした．パートⅠのコホート S1 及び S2 では各コホート 24 名，パートⅡのコホート M1，M2，M3 及び M4 では各コホート 20 名が採用され，解析除外例は認められなかった．

薬力学解析対象集団（パートⅠのみ）は，GCP 不遵守例ではなく，治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち，治験薬投与後に 1 回以上薬力学評価が行われた被験者の集団とした．パートⅠのコホート S1 及び S2 では各コホート 24 名が採用され，解析除外例は認められなかった．

表 2.7.6.4-5　被験者の内訳（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	25 mg		50 mg	
コホート	S1		S2	
投与群	A群	B群	C群	D群
SAF	12	12	12	12
不適格例	0	0	0	0
GCP不遵守例	0	0	0	0
中止・脱落例	0	0	0	1
処置違反例	0	0	0	0
薬力学解析対象集団	12	12	12	12
薬力学評価項目未観察例	0	0	0	0

A・C群：第1期に錠剤を，第2期にカプセル剤を投与
B・D群：第1期にカプセル剤を，第2期に錠剤を投与
ONO-2370 = オピカポン；SAF = Safety Set；GCP = Good Clinical Practice.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 10.1-1］

表 2.7.6.4-6　被験者の内訳（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
コホート	M3	M4	M1	M2
SAF	20	20	20	20
不適格例	0	0	0	0
GCP不遵守例	0	0	0	0
中止・脱落例	0	1	0	1
処置違反例	0	0	0	0

ONO-2370 = オピカポン；SAF = Safety Set；GCP = Good Clinical Practice.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 10.1-2］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

パートⅠ及びパートⅡの人口統計学的特性及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.6.4-7 及び表 2.7.6.4-8 に示した．

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

表 2.7.6.4-7　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（パートⅠ）（年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：SAF

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

（ ）内は割合（%）を示す.

A・C群：第1期に錠剤を，第2期にカプセル剤を投与

B・D群：第1期にカプセル剤を，第2期に錠剤を投与

ONO-2370 = オピカポン；BMI = 体格指数.

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

表 2.7.6.4-7　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（パートⅠ）（年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-01 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

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

（ ）内は割合（%）を示す.
A・C群：第1期に錠剤を，第2期にカプセル剤を投与
B・D群：第1期にカプセル剤を，第2期に錠剤を投与
ONO-2370 = オピカポン；BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.4-8　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（パートⅡ）（年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：SAF

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

（ ）内は割合（%）を示す.

ONO-2370 = オピカポン；BMI = 体格指数.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.2-2］

表 2.7.6.4-8　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（パートⅡ）（年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

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

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

3） 治験薬の投与状況

パートⅠでは，オピカポン 50 mg 群（コホート S2）の D 群の 1 名が休薬期間中に中止となった．パートⅡでは，オピカポン 10 mg 群（コホート M4）の 1 名が第 1 期の 1 回目レボドパ／カルビドパ製剤投与後に，またオピカポン 50 mg 群（コホート M2）の 1 名が第 2 期の治験薬投与 7 日目に，それぞれ中止となった．パートⅠ及びパートⅡともに，上記以外の被験者には治験実施計画書の規定どおり，治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）が投与された．パートⅠでは，第 1 期及び第 2 期の 9 時を目安にオピカポンが単回経口投与された．パートⅡでは，第 2 期にオピカポンが 20 時 30 分～22 時を目安に 1 日 1 回 11 日間反復経口投与され，第 1 期及び第 3 期にレボドパ／カルビドパ製剤が 1 回目は 8 時，2 回目は 1 回目の投与後 5 時間，3 回目は 2 回目の投与後 5 時間を目安に 1 日 3 回経口投与された．

2.7.6.4.3 薬物動態及び薬力学の結果

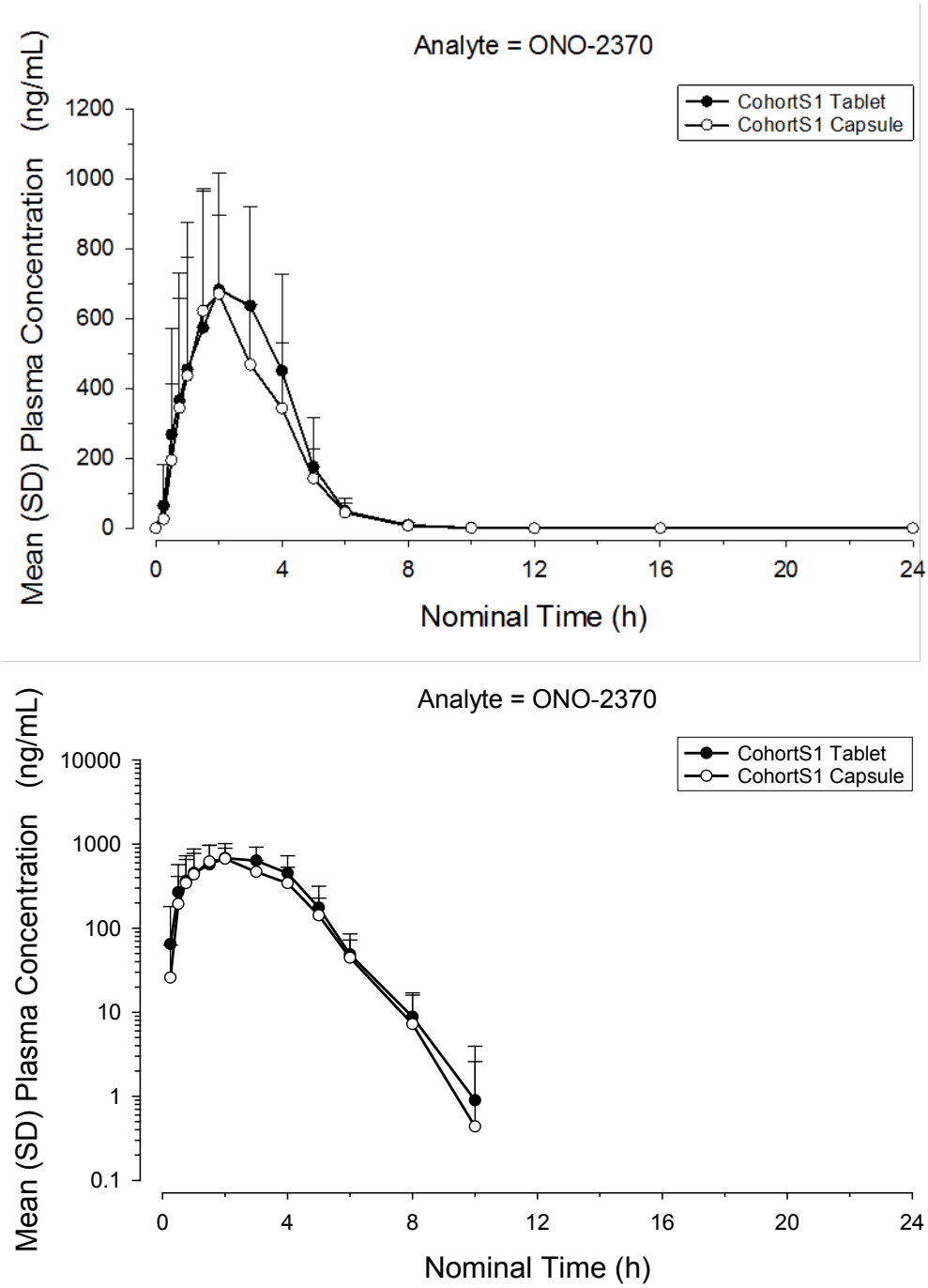
1） 薬物動態

（1） パートⅠ

日本人健康成人男性 48 名を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの，血漿中オピカポン濃度推移を図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2 に示した．血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-9 及び表 2.7.6.4-10 に，各薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.4-11 に示した．

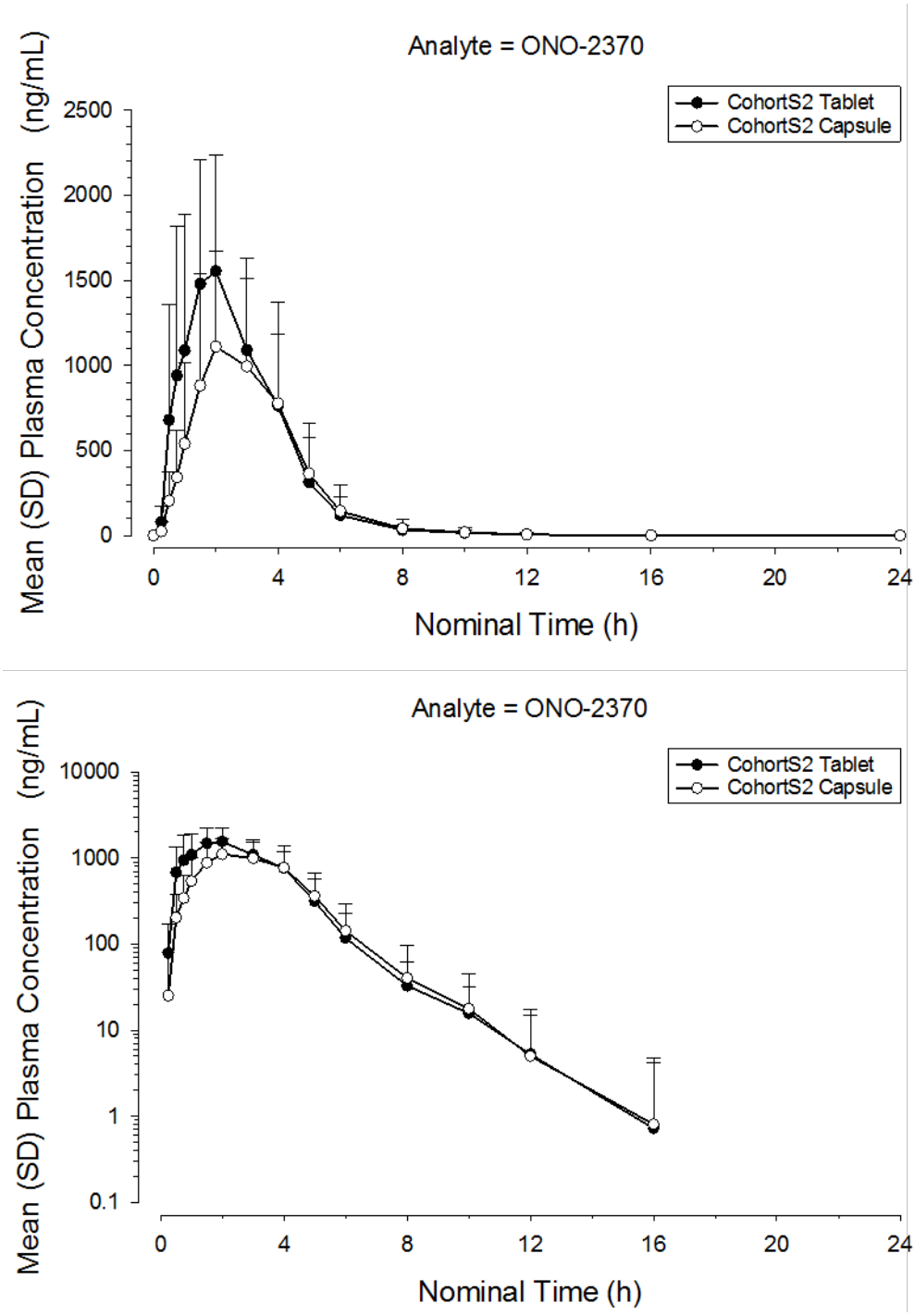
オピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときのオピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 25 mg 群ではそれぞれ 1.24（1.12～1.37）及び 1.18（1.10～1.27），オピカポン 50 mg 群ではそれぞれ 1.42（1.25～1.62）及び 1.28（1.15～1.43）であった．Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった．また，Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比は，いずれも 0.90～1.11 の範囲に含まれなかった．

図 2.7.6.4-1　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポン濃度の推移（パートⅠ，コホート S1）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



Mean + SD (N = 24)
上図：実数軸，下図：対数軸
ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.1-1］

図 2.7.6.4-2　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポン濃度の推移（パートⅠ，コホート S2）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



Mean + SD (N = 24)
上図：実数軸，下図：対数軸
ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.1-2］

表 2.7.6.4-9　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅠ，コホート S1）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

Mean ± SD	Plasma ONO-2370	
	CohortS1 Capsule	CohortS1 Tablet
N	24	24
Cmax (ng/mL)	804 ± 255	970 ± 212
Tmax[a] (h)	1.50 (0.500 - 4.00)	2.00 (1.00 - 5.00)
AUClast (ng*h/mL)	2130 ± 618	2480 ± 586
AUCinf (ng*h/mL)	2150 ± 617	2530 ± 581[b]
T1/2 (h)	0.748 ± 0.190	0.729 ± 0.173[b]
CL/F (L/h)	12.9 ± 5.31	10.6 ± 3.50[b]
kel (1/h)	0.977 ± 0.217	0.995 ± 0.204[b]
MRT (h)	2.66 ± 0.505	2.70 ± 0.605[b]
[a] Median (Min - Max) [b] N = 23		

AUClast：AUC24h
ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.1-1］

表 2.7.6.4-10　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの要約統計量（パート I，コホート S2）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

Mean ± SD	Plasma ONO-2370	
	CohortS2 Capsule	CohortS2 Tablet
N	24	23[c]
Cmax (ng/mL)	1460 ± 448	2070 ± 552
Tmax[a] (h)	2.00 (1.50 - 4.00)	2.00 (0.750 - 4.00)
AUClast (ng*h/mL)	4080 ± 1650	5170 ± 1520
AUCinf (ng*h/mL)	4210 ± 1620[b]	5200 ± 1530
T1/2 (h)	1.18 ± 0.477[b]	1.42 ± 0.664
CL/F (L/h)	13.6 ± 5.09[b]	10.4 ± 3.20
kel (1/h)	0.669 ± 0.233[b]	0.592 ± 0.239
MRT (h)	3.11 ± 0.645[b]	2.69 ± 0.663
[a] Median (Min - Max) [b] N = 23 [c] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics		

AUClast：AUC24h
ONO-2370＝ オピカポン；SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.1-2］

表 2.7.6.4-11　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の生物学的同等性の評価（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

コホート	ONO-2370 の用量	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）	幾何平均値の比の 90%信頼区間
S1	25 mg	Cmax	1.24	(1.12 ~ 1.37)
		AUClast	1.18	(1.10 ~ 1.27)
S2	50 mg	Cmax	1.42	(1.25 ~ 1.62)
		AUClast	1.28	(1.15 ~ 1.43)

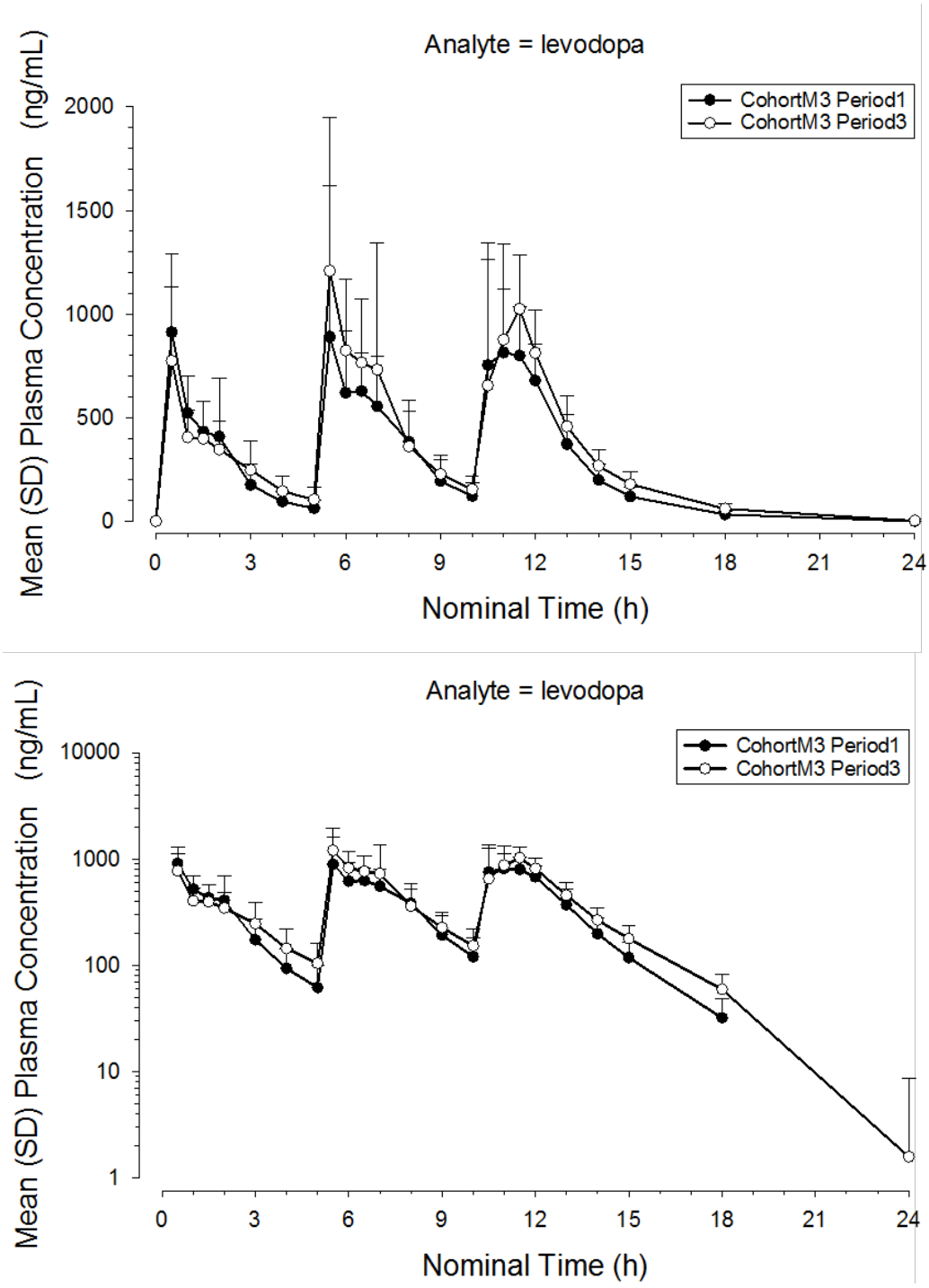
N = 24（コホート S1 及び S2 の Cmax 及び AUClast）
AUClast：AUC24h
ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.1-3］

（2）　パートⅡ

日本人健康成人男性 80 名を対象にオピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で空腹時就寝前に 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し，オピカポン投与前後にレボドパ／カルビドパ製剤（100/10 mg）を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの，血漿中レボドパ濃度推移を図 2.7.6.4-3～図 2.7.6.4-6，血漿中 3-OMD 濃度推移を図 2.7.6.4-7～図 2.7.6.4-10 に，血漿中カルビドパ濃度推移を図 2.7.6.4-11～図 2.7.6.4-14 に示した．血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-12～表 2.7.6.4-15 に，血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-16～表 2.7.6.4-19 に，血漿中カルビドパの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-20～表 2.7.6.4-23 に示した．また，各薬物動態パラメータの幾何平均値の比（オピカポン投与後／投与前）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.4-24～表 2.7.6.4-26 に示した．

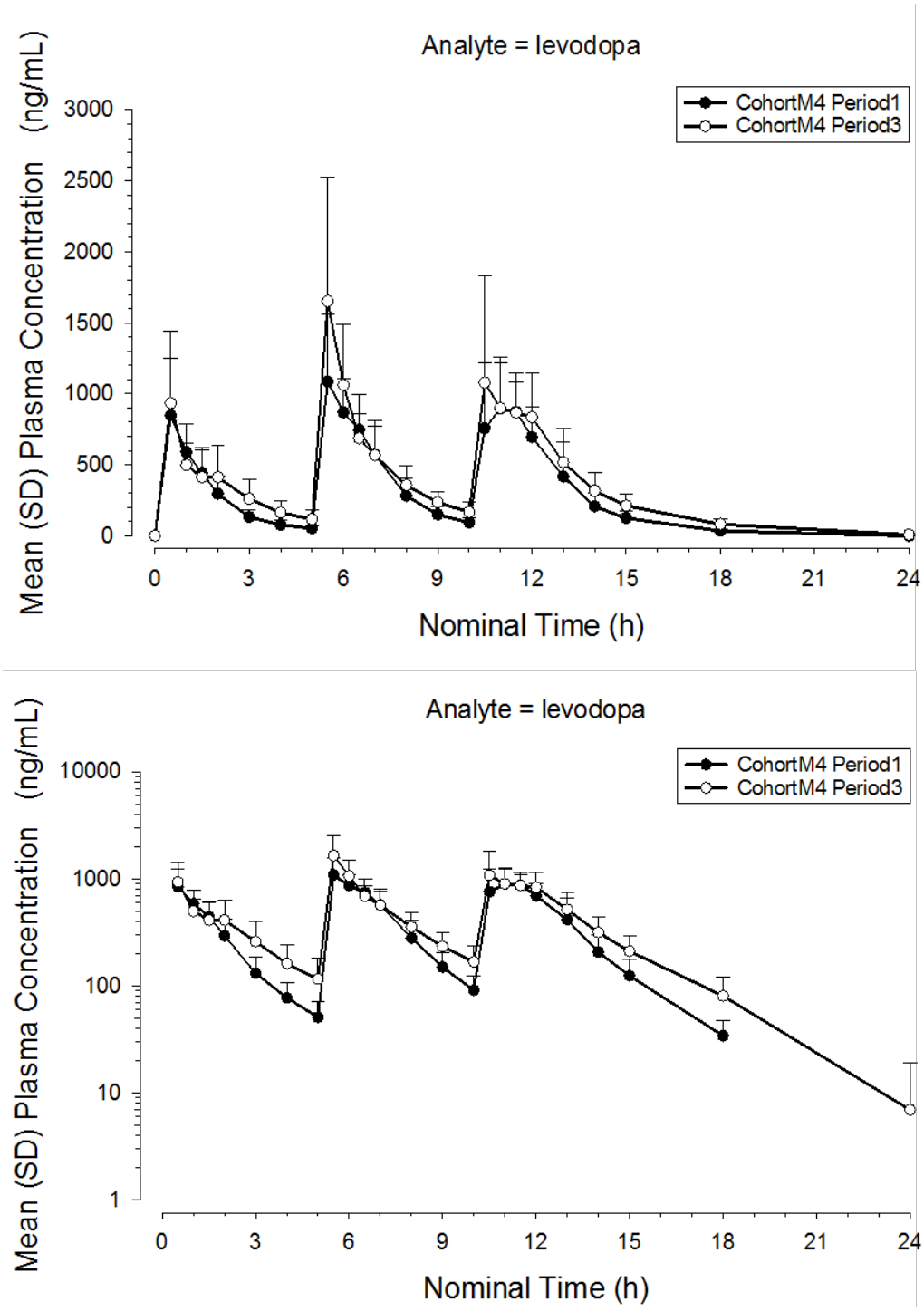
オピカポン投与前後のレボドパの AUC24h の幾何平均値の比（オピカポン投与後／投与前）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1.16（1.10～1.21），1.26（1.23～1.30），1.51（1.44～1.57）及び 1.60（1.54～1.66）であった．オピカポン投与前後の 3-OMD の AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 0.54（0.51～0.57），0.41（0.38～0.44），0.21（0.19～0.22）及び 0.15（0.14～0.17）であった．オピカポン投与前後のカルビドパの AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1.28（1.21～1.35），1.23（1.15～1.32），1.20（1.11～1.29）及び 1.34（1.22～1.47）であった．

図 2.7.6.4-3　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



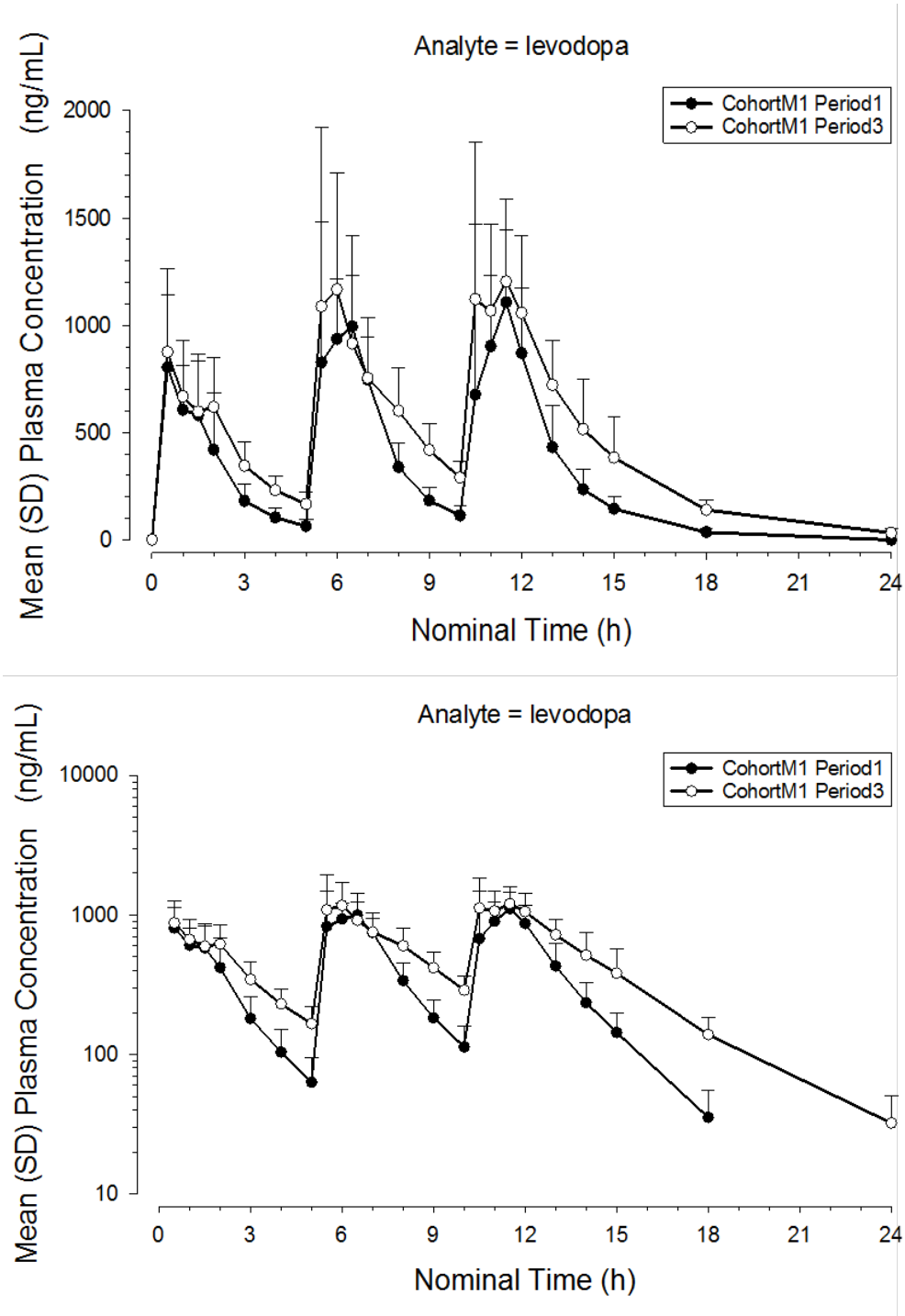
Mean + SD (N = 20)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-1］

図 2.7.6.4-4　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



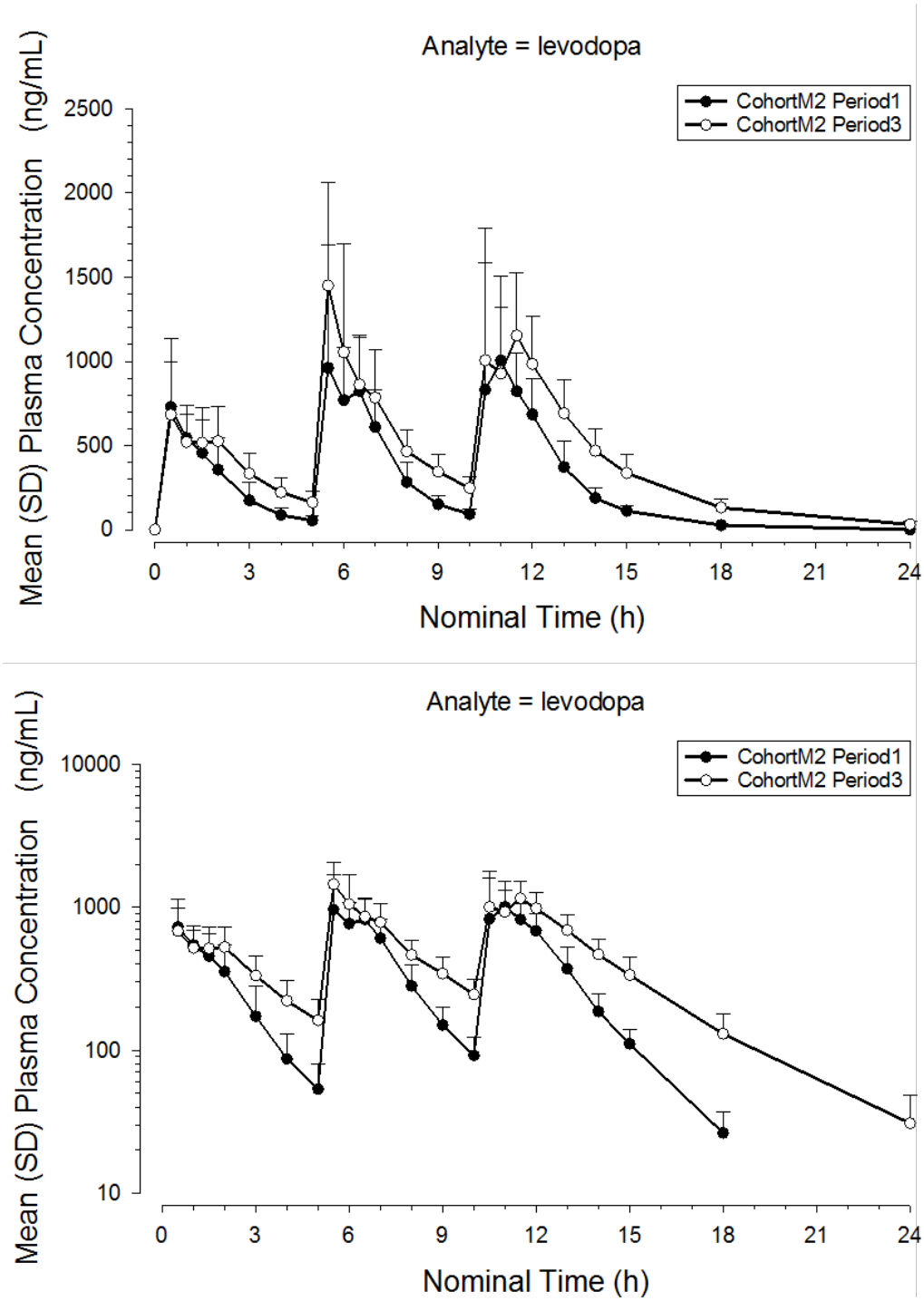
Mean + SD (CohortM4 Period1：N = 20, CohortM4 Period3：N = 19)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-2］

図 2.7.6.4-5　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



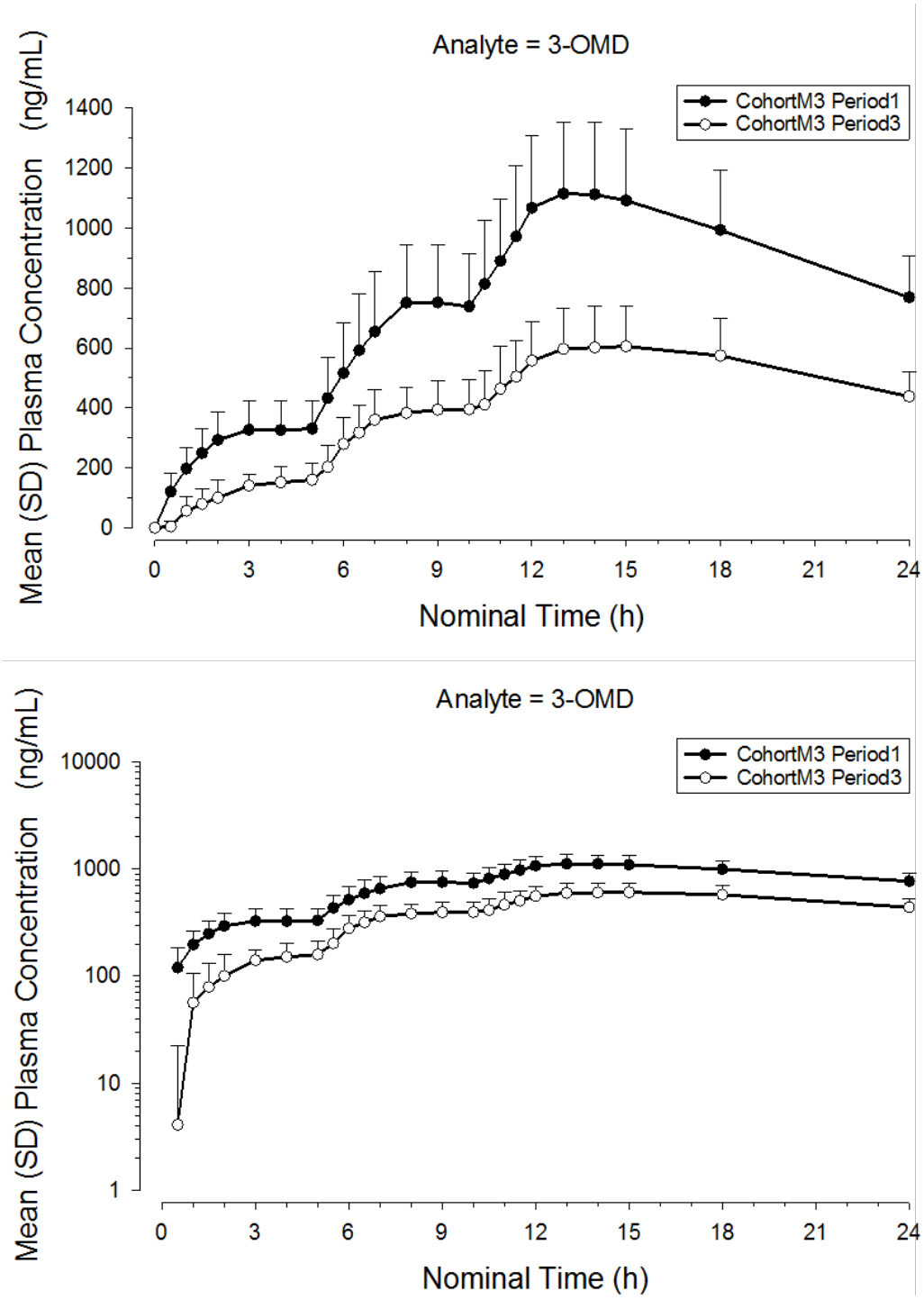
Mean + SD (N = 20)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-3］

図 2.7.6.4-6　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



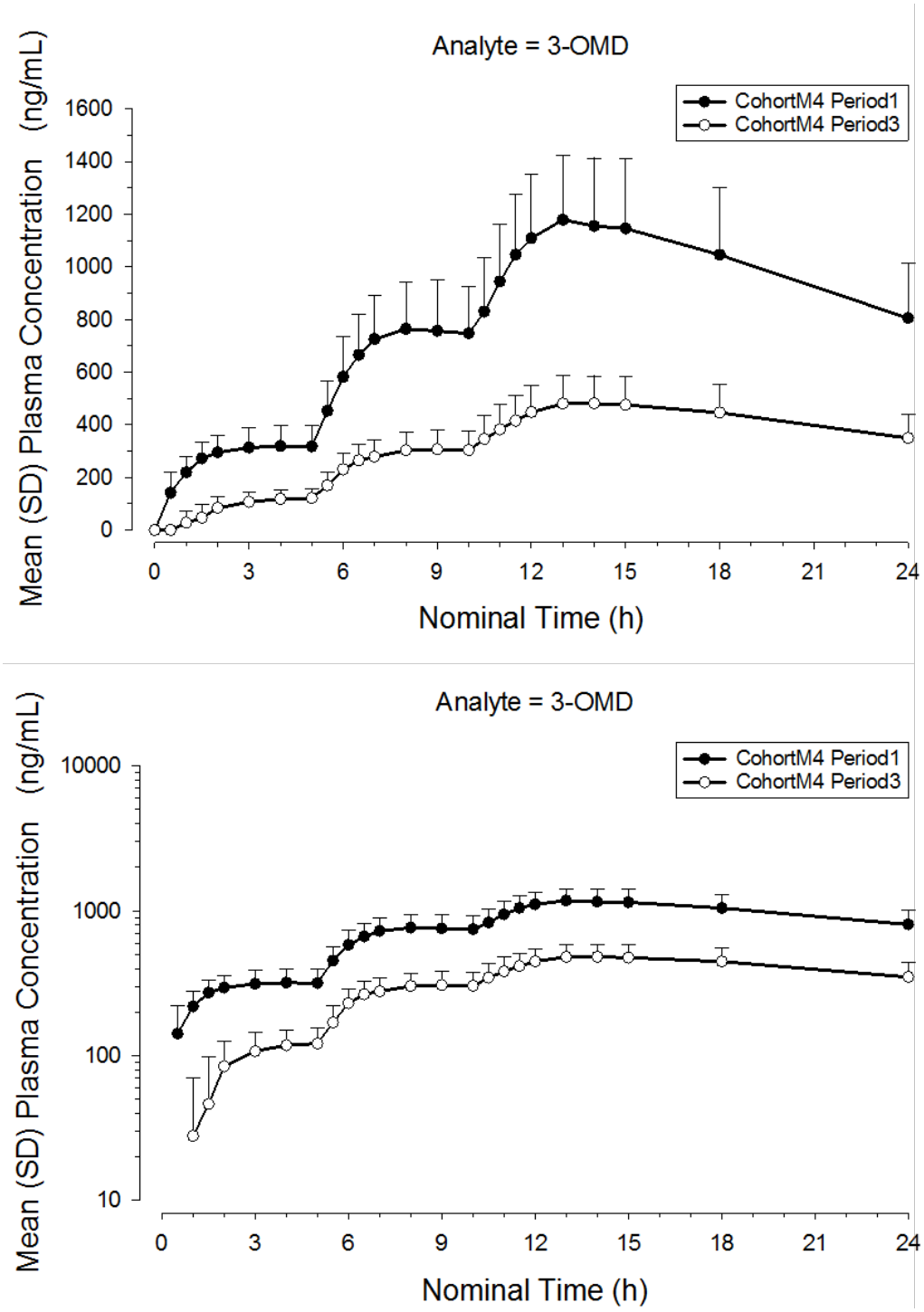
Mean + SD (CohortM2 Period1：N = 20, CohortM2 Period3：N = 19)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-4］

図 2.7.6.4-7　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



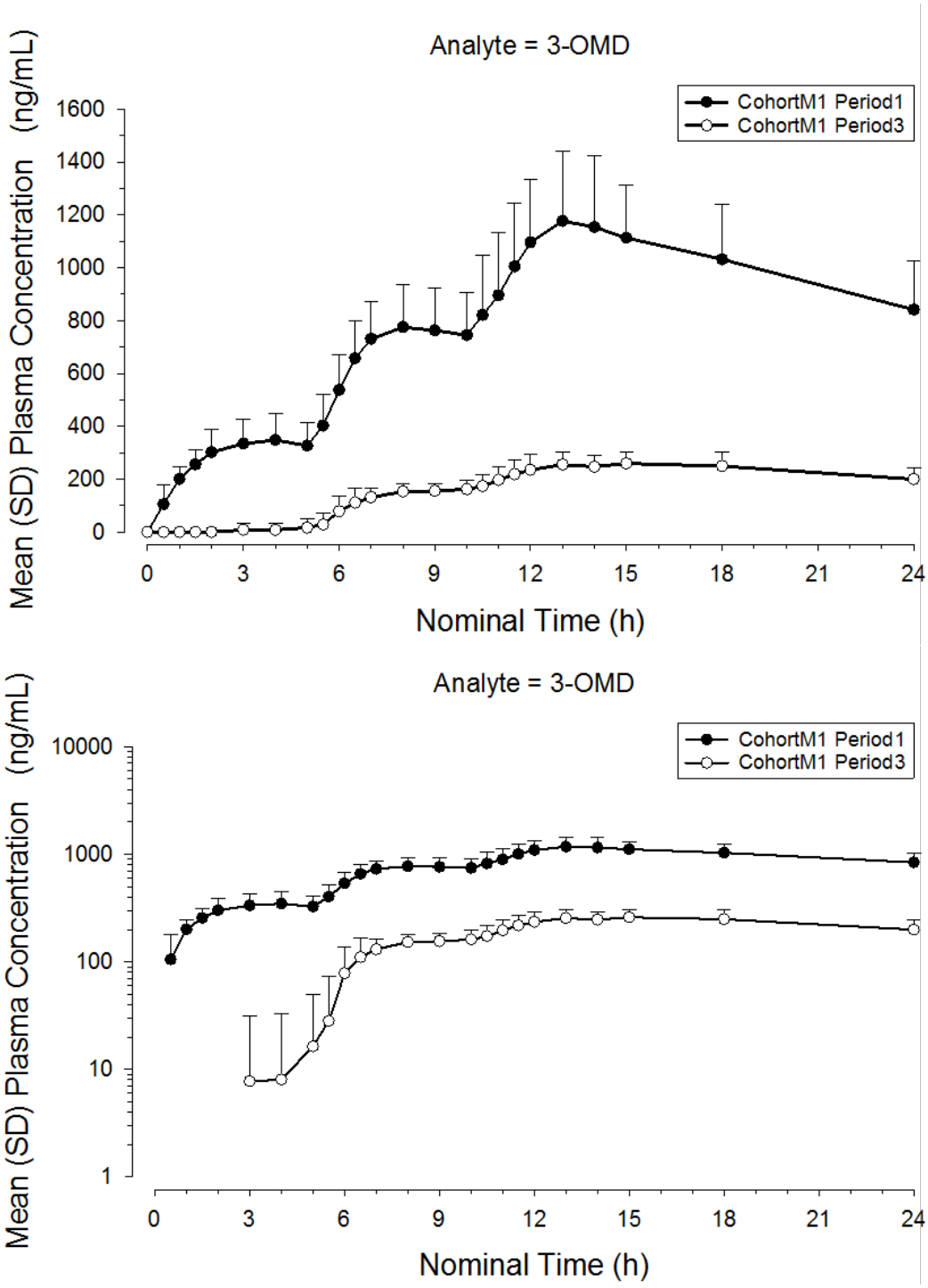
Mean + SD (N = 20)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-5］

図 2.7.6.4-8　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



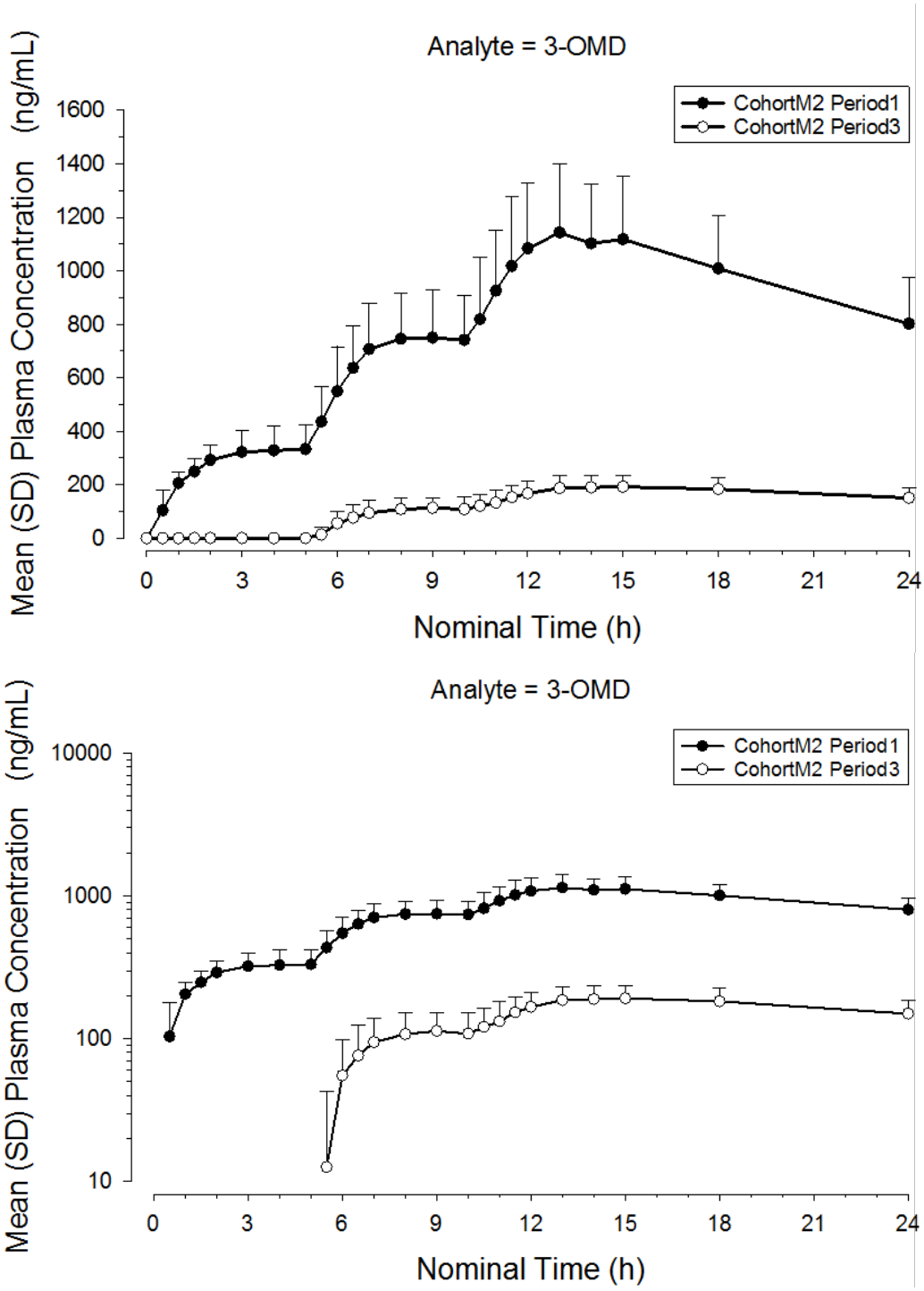
Mean + SD (CohortM4 Period1：N = 20, CohortM4 Period3：N = 19)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-6］

図 2.7.6.4-9　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



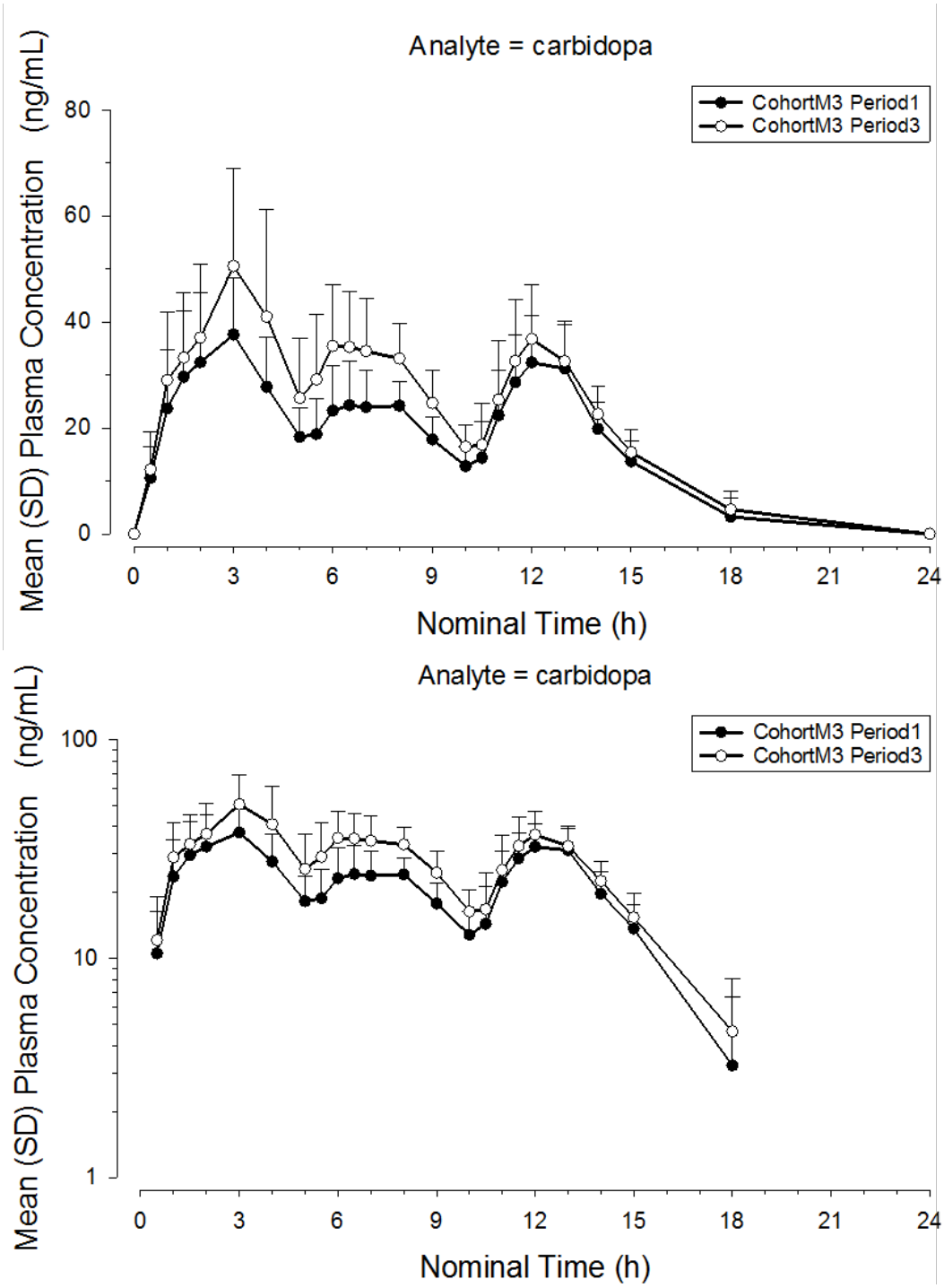
Mean + SD (N = 20)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-7］

図 2.7.6.4-10　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



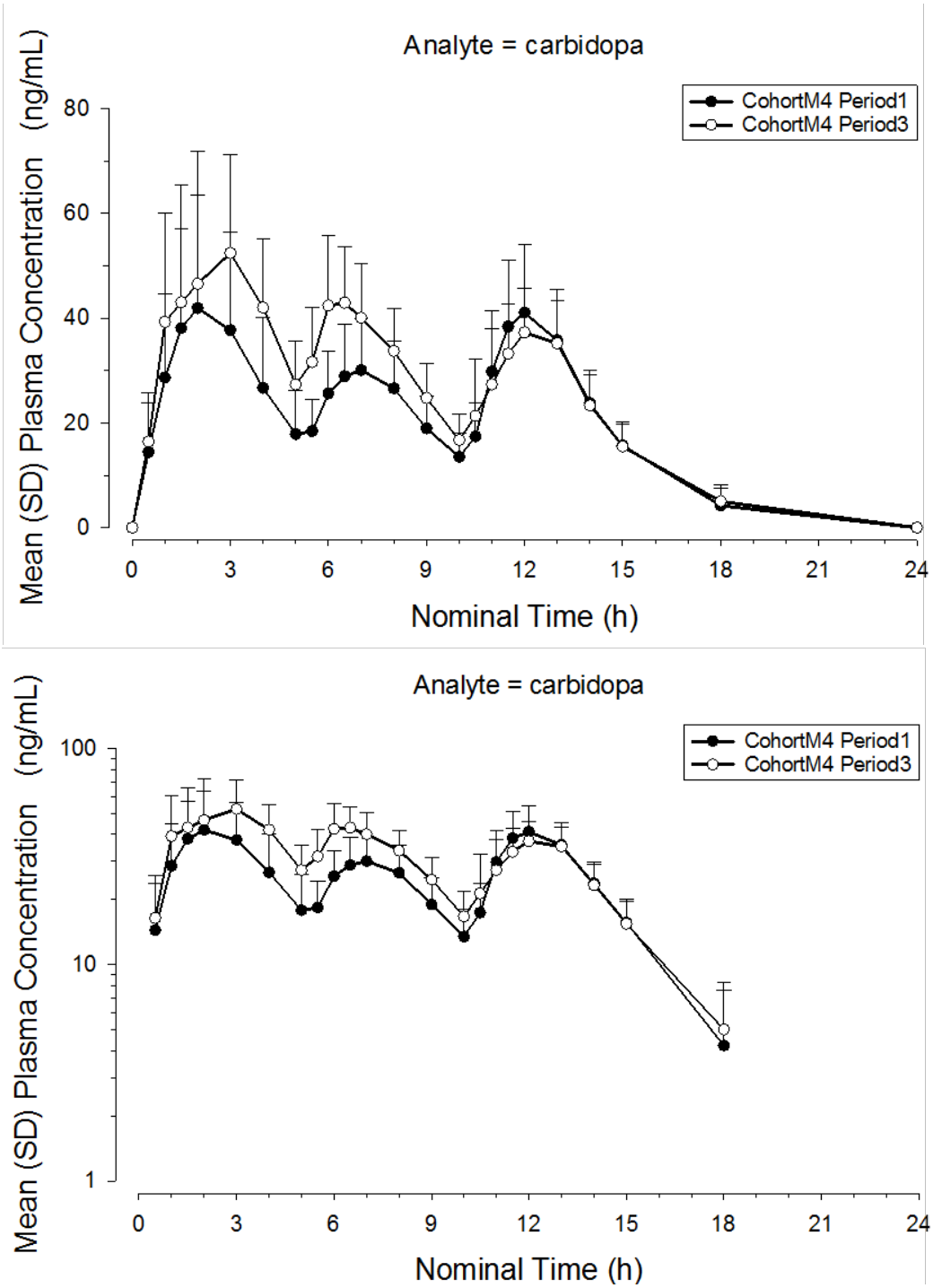
Mean + SD (CohortM2 Period1：N = 20, CohortM2 Period3：N = 19)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-8］

図 2.7.6.4-11　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



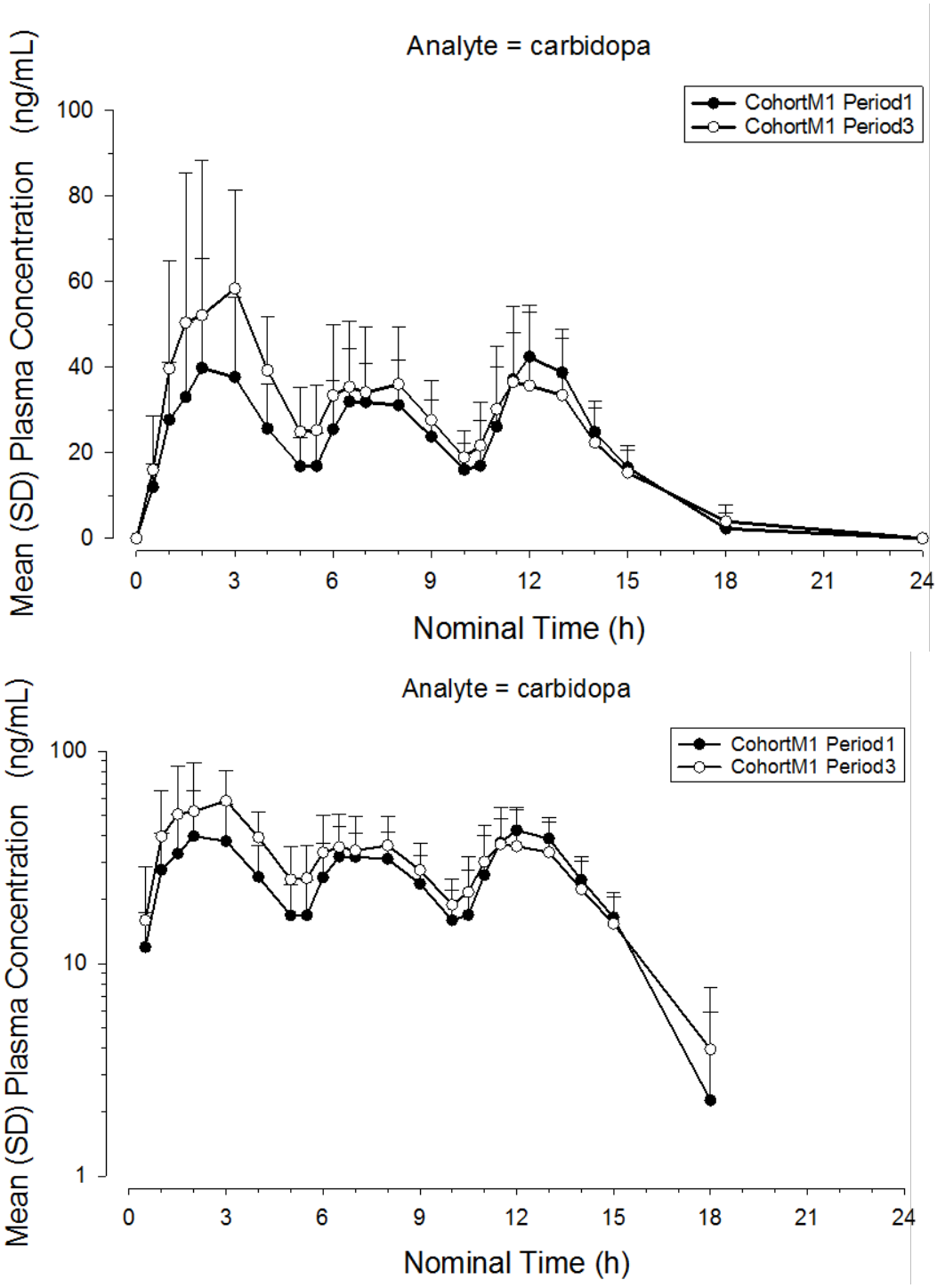
Mean + SD (N = 20)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-9］

図 2.7.6.4-12　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



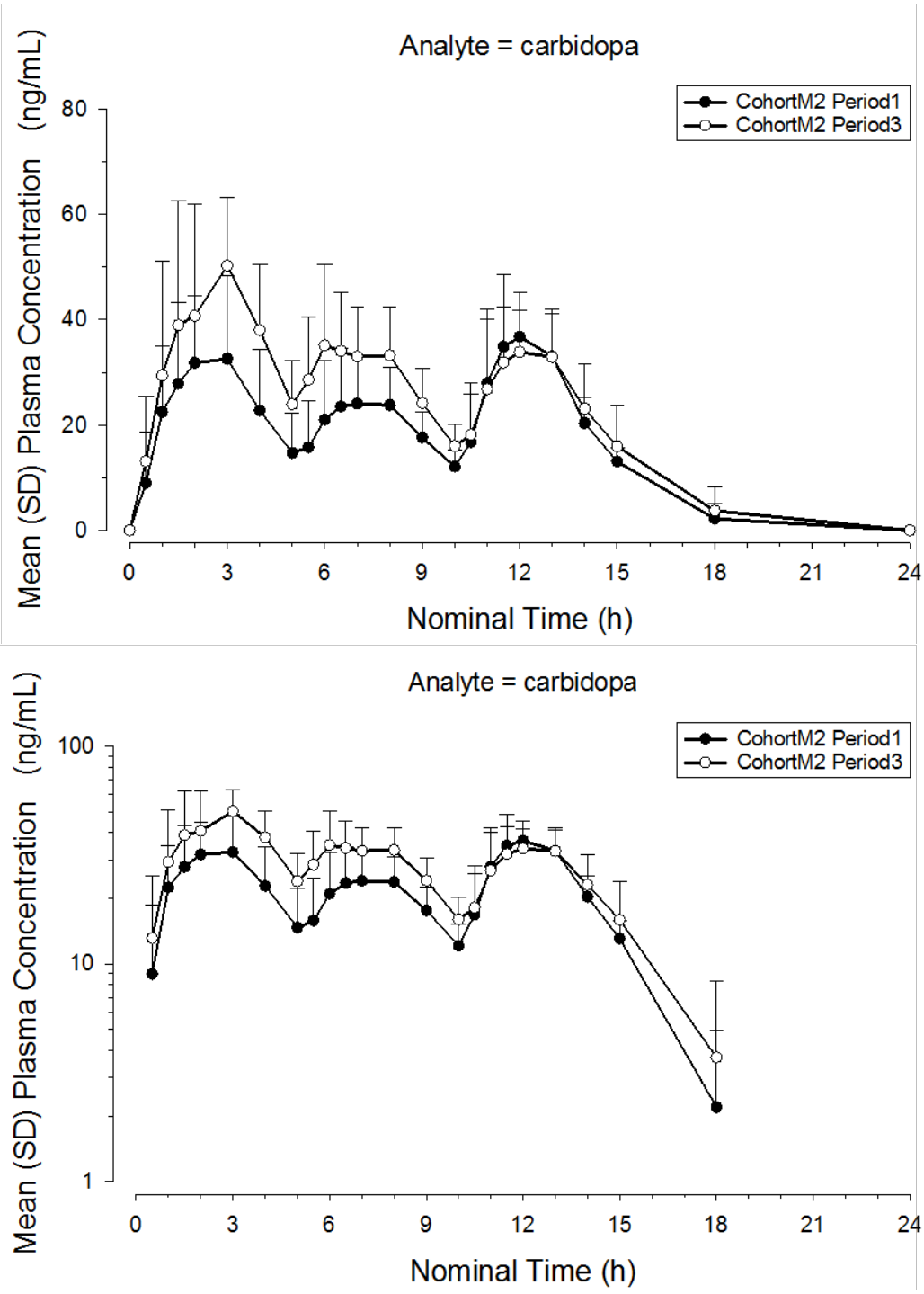
Mean + SD (CohortM4 Period1：N = 20, CohortM4 Period3：N = 19)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-10］

図 2.7.6.4-13　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



Mean + SD (N = 20)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-11］

図 2.7.6.4-14　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



Mean + SD (CohortM2 Period1：N = 20, CohortM2 Period3：N = 19)
上図：実数軸，下図：対数軸
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.1.2-12］

表 2.7.6.4-12　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM3 Period1 (1st dose)	CohortM3 Period1 (2nd dose)	CohortM3 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	989 ± 279	1180 ± 516	1180 ± 331
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.25 (0.500 - 3.00)	1.00 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1530 ± 371	2120 ± 361	2350 ± 375
AUC24h (ng*h/mL)	6230 ± 1000		
T1/2 (h)	-	-	1.53 ± 0.194
[a] Median (Min - Max)			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM3 Period3 (1st dose)	CohortM3 Period3 (2nd dose)	CohortM3 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	845 ± 246	1620 ± 576	1310 ± 417
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1480 ± 277	2620 ± 573	2740 ± 444
AUC24h (ng*h/mL)	7230 ± 1240		
T1/2 (h)	-	-	1.86 ± 0.261
[a] Median (Min - Max)			

SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-1］

表 2.7.6.4-13　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM4 Period1 (1st dose)	CohortM4 Period1 (2nd dose)	CohortM4 Period1 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	959 ± 289	1240 ± 332	1170 ± 262
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 1.50)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1400 ± 301	2260 ± 400	2490 ± 409
AUC24h (ng*h/mL)	6390 ± 1090		
T1/2 (h)	-	-	1.59 ± 0.156
[a] Median (Min - Max) [b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM4 Period3 (1st dose)	CohortM4 Period3 (2nd dose)	CohortM4 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	1040 ± 423	1950 ± 581	1470 ± 424
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.500 - 1.00)	0.500 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1700 ± 373	2810 ± 586	3030 ± 509
AUC24h (ng*h/mL)	8110 ± 1700		
T1/2 (h)	-	-	2.08 ± 0.279
[a] Median (Min - Max) [b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics			

SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-2］

表 2.7.6.4-14　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM1 Period1 (1st dose)	CohortM1 Period1 (2nd dose)	CohortM1 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	949 ± 270	1400 ± 483	1450 ± 516
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 2.00)	1.50 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1620 ± 425	2520 ± 500	2760 ± 507
AUC24h (ng*h/mL)	7170 ± 1400		
T1/2 (h)	-	-	1.46 ± 0.184
[a] Median (Min - Max)			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM1 Period3 (1st dose)	CohortM1 Period3 (2nd dose)	CohortM1 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	1050 ± 263	1610 ± 538	1640 ± 412
Tmax[a] (h)	1.00 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 3.00)	1.00 (0.500 - 4.00)
AUC5h (ng*h/mL)	2180 ± 356	3330 ± 589	3990 ± 697
AUC24h (ng*h/mL)	10800 ± 1760		
T1/2 (h)	-	-	2.52 ± 0.312
[a] Median (Min - Max)			

SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-3］

表 2.7.6.4-15　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM2 Period1 (1st dose)	CohortM2 Period1 (2nd dose)	CohortM2 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	810 ± 186	1290 ± 518	1360 ± 543
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 3.00)	1.00 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1410 ± 384	2210 ± 487	2480 ± 477
AUC24h (ng*h/mL)	6300 ± 1200		
T1/2 (h)	-	-	1.46 ± 0.160
[a] Median (Min - Max)			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM2 Period3 (1st dose)	CohortM2 Period3 (2nd dose)	CohortM2 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	855 ± 349	1730 ± 531	1580 ± 445
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.50 (0.500 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1870 ± 389	3220 ± 698	3670 ± 562
AUC24h (ng*h/mL)	9910 ± 1710		
T1/2 (h)	-	-	2.53 ± 0.418
[a] Median (Min - Max)			
[b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics			

SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-4］

表 2.7.6.4-16　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM3 Period1 (1st dose)	CohortM3 Period1 (2nd dose)	CohortM3 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	339 ± 95.9	782 ± 197	1150 ± 249
Tmax[a] (h)	4.00 (1.50 - 4.92)	4.00 (1.50 - 4.92)	3.00 (2.00 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1290 ± 360	3160 ± 821	5100 ± 1110
AUC24h (ng*h/mL)	18000 ± 3840		
T1/2 (h)	-	-	19.6 ± 6.35[b]
[a] Median (Min - Max) [b] N = 17			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM3 Period3 (1st dose)	CohortM3 Period3 (2nd dose)	CohortM3 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	165 ± 43.2	407 ± 99.5	621 ± 137
Tmax[a] (h)	4.92 (3.00 - 4.92)	4.00 (3.00 - 4.92)	4.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	502 ± 189	1650 ± 421	2710 ± 636
AUC24h (ng*h/mL)	9670 ± 2180		
T1/2 (h)	-	-	17.8 ± 4.99[b]
[a] Median (Min - Max) [b] N = 11			

3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-5］

表 2.7.6.4-17　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM4 Period1 (1st dose)	CohortM4 Period1 (2nd dose)	CohortM4 Period1 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	328 ± 78.9	779 ± 183	1190 ± 249
Tmax[a] (h)	4.00 (1.50 - 4.92)	3.00 (1.50 - 4.92)	3.00 (1.50 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1310 ± 296	3310 ± 759	5340 ± 1160
AUC24h (ng*h/mL)	18800 ± 4270		
T1/2 (h)	-	-	17.2 ± 3.22[c]

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics
[c] N = 17

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM4 Period3 (1st dose)	CohortM4 Period3 (2nd dose)	CohortM4 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	122 ± 34.9	311 ± 74.4	489 ± 104
Tmax[a] (h)	4.92 (2.00 - 4.92)	4.00 (3.00 - 4.92)	4.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	376 ± 134	1310 ± 306	2180 ± 488
AUC24h (ng*h/mL)	7630 ± 1780		
T1/2 (h)	-	-	18.1 ± 3.37[c]

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics
[c] N = 13

3-OMD＝3-*O*-メチルドパ；SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-6］

表 2.7.6.4-18　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM1 Period1 (1st dose)	CohortM1 Period1 (2nd dose)	CohortM1 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	358 ± 101	811 ± 153	1230 ± 259
Tmax[a] (h)	4.00 (2.00 - 4.92)	3.00 (1.50 - 4.92)	4.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1330 ± 305	3280 ± 640	5260 ± 1140
AUC24h (ng*h/mL)	18700 ± 3720		
T1/2 (h)	-	-	25.7 ± 12.8[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 17

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM1 Period3 (1st dose)	CohortM1 Period3 (2nd dose)	CohortM1 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	16.5 ± 33.8	165 ± 33.8	273 ± 48.9
Tmax[a] (h)	4.92 (4.00 - 4.92)[b]	4.00 (3.00 - 4.92)	5.00 (1.50 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	23.0 ± 53.7	587 ± 158	1140 ± 223
AUC24h (ng*h/mL)	3860 ± 785		
T1/2 (h)	-	-	20.1 ± 4.02[c]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 4
[c] N = 8

3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-7］

表 2.7.6.4-19　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM2 Period1 (1st dose)	CohortM2 Period1 (2nd dose)	CohortM2 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	342 ± 91.7	777 ± 173	1180 ± 251
Tmax[a] (h)	4.00 (2.00 - 4.92)	3.00 (2.00 - 4.92)	3.00 (1.50 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1290 ± 275	3230 ± 749	5180 ± 1120
AUC24h (ng*h/mL)	18300 ± 3760		
T1/2 (h)	-	-	20.1 ± 6.26[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 19

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM2 Period3 (1st dose)	CohortM2 Period3 (2nd dose)	CohortM2 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	0.00 ± 0.00	117 ± 38.3	197 ± 44.4
Tmax[a] (h)	NC	4.00 (2.00 - 4.92)[c]	5.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	0.00 ± 0.00	407 ± 179	827 ± 217
AUC24h (ng*h/mL)	2790 ± 722		
T1/2 (h)	-	-	32.2 ± 24.6[d]

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics
[c] N = 18
[d] N = 9
NC = Not Calculated

3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-8］

表 2.7.6.4-20　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM3 Period1 (1st dose)	CohortM3 Period1 (2nd dose)	CohortM3 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	43.4 ± 11.3	28.3 ± 6.18	34.9 ± 8.67
Tmax[a] (h)	3.00 (1.00 - 4.00)	2.00 (0.500 - 4.00)	3.00 (0.500 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	129 ± 27.2	103 ± 21.7	118 ± 26.7
AUC24h (ng*h/mL)	367 ± 70.1		
T1/2 (h)	-	-	1.94 ± 0.389[b]
[a] Median (Min - Max) [b] N = 16			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM3 Period3 (1st dose)	CohortM3 Period3 (2nd dose)	CohortM3 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	54.0 ± 17.9	41.9 ± 9.21	39.0 ± 10.3
Tmax[a] (h)	3.00 (1.00 - 4.00)	1.50 (0.00 - 3.00)	2.00 (1.00 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	167 ± 49.1	147 ± 32.1	132 ± 30.8
AUC24h (ng*h/mL)	470 ± 100		
T1/2 (h)	-	-	2.04 ± 0.291[b]
[a] Median (Min - Max) [b] N = 18			

SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-9］

表 2.7.6.4-21　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM4 Period1 (1st dose)	CohortM4 Period1 (2nd dose)	CohortM4 Period1 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	46.8 ± 22.6	32.4 ± 10.3	43.8 ± 11.7
Tmax[a] (h)	2.00 (1.00 - 4.00)	2.00 (1.00 - 3.00)	2.00 (1.50 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	142 ± 63.7	114 ± 34.7	144 ± 36.0
AUC24h (ng*h/mL)	425 ± 132		
T1/2 (h)	-	-	1.79 ± 0.290

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics

第 3 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM4 Period3 (1st dose)	CohortM4 Period3 (2nd dose)	CohortM4 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	57.7 ± 19.3	46.4 ± 11.9	41.5 ± 6.86
Tmax[a] (h)	3.00 (1.00 - 4.00)	1.50 (0.500 - 2.00)	2.00 (0.500 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	190 ± 68.5	160 ± 38.0	139 ± 23.7
AUC24h (ng*h/mL)	516 ± 130		
T1/2 (h)	-	-	1.94 ± 0.315

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics

SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-10］

表 2.7.6.4-22　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM1 Period1 (1st dose)	CohortM1 Period1 (2nd dose)	CohortM1 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	44.8 ± 23.2	36.6 ± 12.2	46.2 ± 12.6
Tmax[a] (h)	2.00 (1.00 - 4.00)	1.75 (0.500 - 3.00)	2.00 (1.00 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	136 ± 60.6	127 ± 39.2	148 ± 36.6
AUC24h (ng*h/mL)	424 ± 137		
T1/2 (h)	-	-	1.72 ± 0.221[b]
[a] Median (Min - Max) [b] N = 15			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM1 Period3 (1st dose)	CohortM1 Period3 (2nd dose)	CohortM1 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	67.2 ± 31.6	43.1 ± 14.4	41.9 ± 15.7
Tmax[a] (h)	3.00 (1.50 - 3.00)	1.50 (0.00 - 4.00)	2.00 (0.500 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	199 ± 90.4	150 ± 40.9	139 ± 52.0
AUC24h (ng*h/mL)	510 ± 174		
T1/2 (h)	-	-	1.84 ± 0.466[b]
[a] Median (Min - Max) [b] N = 17			

SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-11］

表 2.7.6.4-23　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

第 1 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM2 Period1 (1st dose)	CohortM2 Period1 (2nd dose)	CohortM2 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	38.1 ± 15.9	28.0 ± 9.46	41.7 ± 8.59
Tmax[a] (h)	2.00 (1.50 - 4.00)	1.75 (0.500 - 4.00)	2.00 (1.00 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	115 ± 46.3	98.1 ± 32.6	130 ± 27.5
AUC24h (ng*h/mL)	355 ± 103		
T1/2 (h)	-	-	1.76 ± 0.331[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 18

第 3 期

Mean ± SD	Plasma carbidopa		
	CohortM2 Period3 (1st dose)	CohortM2 Period3 (2nd dose)	CohortM2 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	54.4 ± 17.8	41.4 ± 12.4	37.9 ± 9.31
Tmax[a] (h)	3.00 (1.00 - 4.00)	1.50 (0.00 - 3.00)	2.00 (1.00 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	169 ± 53.9	143 ± 36.6	132 ± 32.8
AUC24h (ng*h/mL)	465 ± 103		
T1/2 (h)	-	-	1.79 ± 0.339[c]

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject [redacted] was not included in calculation of summary statistics
[c] N = 16

SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-12］

表 2.7.6.4-24　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC24h）に及ぼすオピカポンの影響の評価（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

コホート	ONO-2370 の投与量	血漿中レボドパの薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (Period3/Period1)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
M3	5 mg	Cmax of 1st dose	0.85	(0.73 ~ 1.00)
		Cmax of 2nd dose	1.43	(1.17 ~ 1.75)
		Cmax of 3rd dose	1.10	(0.97 ~ 1.26)
		AUC24h	1.16	(1.10 ~ 1.21)
M4	10 mg	Cmax of 1st dose	1.06	(0.87 ~ 1.28)
		Cmax of 2nd dose	1.56	(1.35 ~ 1.82)
		Cmax of 3rd dose	1.24	(1.10 ~ 1.40)
		AUC24h	1.26	(1.23 ~ 1.30)
M1	25 mg	Cmax of 1st dose	1.12	(1.00 ~ 1.26)
		Cmax of 2nd dose	1.15	(0.98 ~ 1.36)
		Cmax of 3rd dose	1.15	(1.00 ~ 1.32)
		AUC24h	1.51	(1.44 ~ 1.57)
M2	50 mg	Cmax of 1st dose	1.01	(0.86 ~ 1.19)
		Cmax of 2nd dose	1.40	(1.16 ~ 1.68)
		Cmax of 3rd dose	1.21	(1.03 ~ 1.42)
		AUC24h	1.60	(1.54 ~ 1.66)

N = 20（コホート M1, M2, M3）
N = 19（コホート M4）
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-13］

表 2.7.6.4-25　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC24h）に及ぼすオピカポンの影響の評価（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

コホート	ONO-2370 の投与量	血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (Period3/Period1)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
M3	5 mg	Cmax of 1st dose	0.49	(0.45 ~ 0.53)
		Cmax of 2nd dose	0.52	(0.49 ~ 0.56)
		Cmax of 3rd dose	0.54	(0.51 ~ 0.56)
		AUC24h	0.54	(0.51 ~ 0.57)
M4	10 mg	Cmax of 1st dose	0.37	(0.34 ~ 0.40)
		Cmax of 2nd dose	0.40	(0.37 ~ 0.43)
		Cmax of 3rd dose	0.41	(0.38 ~ 0.44)
		AUC24h	0.41	(0.38 ~ 0.44)
M1	25 mg	Cmax of 1st dose	0.21	(0.17 ~ 0.26)
		Cmax of 2nd dose	0.20	(0.19 ~ 0.22)
		Cmax of 3rd dose	0.22	(0.21 ~ 0.24)
		AUC24h	0.21	(0.19 ~ 0.22)
M2	50 mg	Cmax of 1st dose	NC	NC
		Cmax of 2nd dose	0.16	(0.15 ~ 0.17)
		Cmax of 3rd dose	0.17	(0.16 ~ 0.18)
		AUC24h	0.15	(0.14 ~ 0.17)

N = 20（コホート M1, M2, M3）
N = 19（コホート M4）
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
ONO-2370 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-14］

表 2.7.6.4-26　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復投与する前後にレボドパ／カルビドパ 100/10 mg 製剤を 1 日 3 回投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC24h）に及ぼすオピカポンの影響の評価（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

コホート	ONO-2370 の投与量	血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (Period3/Period1)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
M3	5 mg	Cmax of 1st dose	1.22	(1.05 ~ 1.42)
		Cmax of 2nd dose	1.48	(1.39 ~ 1.58)
		Cmax of 3rd dose	1.12	(1.04 ~ 1.21)
		AUC24h	1.28	(1.21 ~ 1.35)
M4	10 mg	Cmax of 1st dose	1.30	(1.16 ~ 1.46)
		Cmax of 2nd dose	1.45	(1.32 ~ 1.60)
		Cmax of 3rd dose	0.96	(0.89 ~ 1.04)
		AUC24h	1.23	(1.15 ~ 1.32)
M1	25 mg	Cmax of 1st dose	1.53	(1.32 ~ 1.78)
		Cmax of 2nd dose	1.17	(1.03 ~ 1.33)
		Cmax of 3rd dose	0.88	(0.81 ~ 0.97)
		AUC24h	1.20	(1.11 ~ 1.29)
M2	50 mg	Cmax of 1st dose	1.50	(1.28 ~ 1.76)
		Cmax of 2nd dose	1.51	(1.38 ~ 1.66)
		Cmax of 3rd dose	0.90	(0.81 ~ 1.00)
		AUC24h	1.34	(1.22 ~ 1.47)

N = 20（コホート M1, M2, M3）
N = 19（コホート M4）
Period 1（第 1 期）：オピカポン投与前，Period 3（第 3 期）：オピカポン投与後
ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.1.2-15］

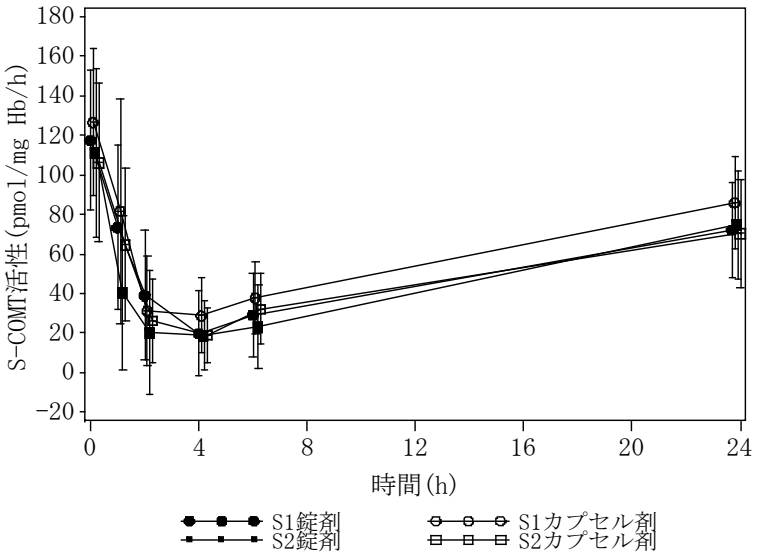
2）　薬力学（パート I のみ）

日本人健康成人男性 48 名を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの，S-COMT 活性の実測値及び S-COMT 阻害率の推移を図 2.7.6.4-15 及び図 2.7.6.4-16 に示した．薬力学パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-27 に，各薬力学パラメータの調整済平均値の差［（錠剤－カプセル剤）／カプセル剤］及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.4-28 に示した.

Emax 及び AUEClast の調整済平均値の差（90%信頼区間）は，オピカポン 25 mg 群ではそれぞれ-0.04（-0.40～0.32）及び-0.10（-0.18～-0.01），オピカポン 50 mg 群ではそれぞれ-0.17（-0.48～0.14）及び-0.11（-0.22～0.01）であった．オピカポン 25 mg 群の AUEClast の調整済平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含まず，その他の薬力学パラメータの調整済平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んだ.

図 2.7.6.4-15　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの S-COMT 活性の実測値の経時推移（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）

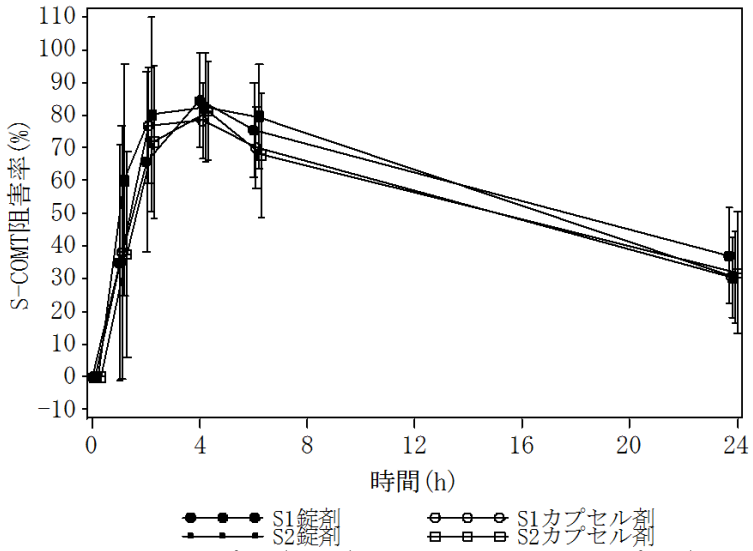
解析対象集団：薬力学解析対象集団



コホート S1：オピカポン（25 mg），コホート S2：オピカポン（50 mg）
平均値±標準偏差
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.2-1］

図 2.7.6.4-16　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの S-COMT 阻害率の経時推移（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬力学解析対象集団



コホート S1：オピカポン（25 mg），コホート S2：オピカポン（50 mg）
平均値±標準偏差
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）図 11.4.1.2-2］

表 2.7.6.4-27　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの薬力学パラメータの要約統計量（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬力学解析対象集団

ONO-2370の用量		25 mg		50 mg	
コホート		S1		S2	
薬力学的パラメータ	統計量	錠剤	カプセル剤	錠剤	カプセル剤
Emax	対象者数	24	24	23	24
（pmol/mg Hb/h）	平均値 ± 標準偏差	15.75 ± 18.54	18.53 ± 16.57	12.74 ± 14.70	14.64 ± 12.19
	中央値	9.54	13.35	7.12	13.40
	最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 70.4	0.0 ～ 56.3	0.0 ～ 45.4	0.0 ～ 36.7
AUEClast	対象者数	24	24	23	24
（pmol/mg Hb/h*h）	平均値 ± 標準偏差	1171.94 ± 488.80	1400.09 ± 446.90	1068.84 ± 516.98	1148.89 ± 459.19
	中央値	1102.72	1300.78	1038.80	1131.79
	最小値 ～ 最大値	484.8 ～ 2533.5	521.5 ～ 2369.9	355.2 ～ 2272.9	427.6 ～ 2212.0
最大S-COMT阻害率	対象者数	24	24	23	24
（%）	平均値 ± 標準偏差	87.65 ± 12.64	85.91 ± 11.62	88.22 ± 13.05	84.71 ± 14.12
	中央値	90.05	89.45	94.26	88.12
	最小値 ～ 最大値	52.9 ～ 100.0	65.8 ～ 100.0	58.6 ～ 100.0	47.6 ～ 100.0

ONO-2370 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.2-1］

表 2.7.6.4-28　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの薬力学パラメータの比較（Emax，AUEClast）（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）

解析対象集団：薬力学解析対象集団

ONO-2370の用量	25 mg				50 mg			
コホート	S1				S2			
薬力学的パラメータ	調整済平均値（標準誤差）		調整済平均値の差（錠剤 － カプセル剤）／カプセル剤		調整済平均値（標準誤差）		調整済平均値の差（錠剤 － カプセル剤）／カプセル剤	
	錠剤	カプセル剤	点推定値	90%信頼区間	錠剤	カプセル剤	点推定値	90%信頼区間
Emax (pmol/mg Hb/h)	16.80 (3.11)	17.48 (3.11)	-0.04	[-0.40 , 0.32]	12.27 (2.25)	14.80 (2.20)	-0.17	[-0.48 , 0.14]
AUEClast (pmol/mg Hb/h*h)	1219.44 (56.58)	1352.59 (56.58)	-0.10	[-0.18 , -0.01]	1042.75 (60.12)	1165.63 (58.72)	-0.11	[-0.22 , 0.01]

調整済平均値：共分散分析での最小二乗平均値を用いて算出

信頼区間：共分散分析での残差平均平方を用いて算出

被験者数：各群24，ただしS2錠剤投与群は23，S2カプセル剤投与群は24

ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 11.4.1.2-2］

2.7.6.4.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集期間は，パートⅠでは治験薬投与後から事後検査まで，パートⅡではレボドパ／カルビドパ製剤投与後から事後検査までとした．

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA/J）ver 17.0 を用いて読み替えた．

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

治験薬及びその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）との因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の 4 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

（1） 有害事象の要約

パートⅠ及びパートⅡについて，有害事象及び副作用の発現頻度の詳細をそれぞれ表 2.7.6.4-29 及び表 2.7.6.4-30 に示した．

本治験では，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 期において 1 名 1 件認められた．本事象を除き，他の有害事象の程度はすべて軽度であり，いずれも無処置にて消失した．なお，感染性腸炎は偶発的な感染によるものと考えられ，オピカポンとの因果関係は否定された．

表 2.7.6.4-29　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	25 mg		50 mg	
コホート	S1		S2	
薬剤群	錠剤	カプセル剤	錠剤	カプセル剤
対象者数	24	24	23	24
有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
副作用発現者数[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用発現者数[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数[a)]	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）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.

ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 12.2.2-1］

表 2.7.6.4-30　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験）
解析対象集団：SAF

ONO-2370の用量	5 mg		
コホート	M3		
時期	第1期	第2期	第3期
対象者数	20	20	20
有害事象発現者数	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬に起因する副作用発現者数[a)]	- (-)	0 (0.0)	1 (5.0)
治験薬に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	- (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬に起因する副作用による投与中止者数[a)]	- (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用発現者数[a)]	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用による投与中止者数[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）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.

ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 12.2.2-3］

表 2.7.6.4-30　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（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		
コホート	M4		
時期	第1期	第2期	第3期
対象者数	20	19	19
有害事象発現者数	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬に起因する副作用発現者数[a)]	- (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	- (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬に起因する副作用による投与中止者数[a)]	- (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用発現者数[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用による投与中止者数[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）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.

ONO-2370 = オピカポン.

表 2.7.6.4-30　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（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					
コホート	M1					
時期	第1期		第2期		第3期	
対象者数	20		20		20	
有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬に起因する副作用発現者数[a)]	-	(-)	0	(0.0)	3	(15.0)
治験薬に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	-	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬に起因する副作用による投与中止者数[a)]	-	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用発現者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用による投与中止者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）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.

ONO-2370 = オピカポン.

表 2.7.6.4-30　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（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					
コホート	M2					
時期	第1期		第2期		第3期	
対象者数	20		20		19	
有害事象発現者数	0	(0.0)	2	(10.0)	5	(26.3)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)
治験薬に起因する副作用発現者数[a)]	-	(-)	0	(0.0)	5	(26.3)
治験薬に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	-	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験薬に起因する副作用による投与中止者数[a)]	-	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用発現者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(26.3)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する重篤な副作用発現者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用による投与中止者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.
a）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.
ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 12.2.2-3］

（2）　有害事象の分析

パートⅠについて，有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.4-31 に示した．パートⅡについて，有害事象，治験薬に起因する副作用及びその他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-32～表 2.7.6.4-34 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 24 名中 1 名（4.2%）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 期にレボドパ／カルビドパ製剤（100/10 mg）が 1 日 3 回空腹時経口投与，第 2 期にオピカポン（5，10，25 及び 50 mg）が空腹時就寝前に 1 日 1 回 11 日間反復経

口投与，第 3 期にレボドパ／カルビドパ製剤（100/10 mg）が 1 日 3 回空腹時経口投与された．第 1 期には，オピカポン 5 mg 群の 20 名中 1 名（5.0%）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できないと判断された．第 2 期には，オピカポン 10 mg 群の 19 名中 1 名（5.3%）に腸炎が 1 件，オピカポン 50 mg 群の 20 名中 2 名（10.0%）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 群の 20 名中 1 名（5.0%）に下痢が 1 件，オピカポン 25 mg 群の 20 名中 3 名（15.0%）に悪心が各 1 件認められた．更に，オピカポン 50 mg 群の 19 名中 5 名（26.3%）に 15 件の有害事象が認められた．認められた有害事象は，悪心（5 名 7 件），嘔吐（3 名 4 件），浮動性めまい（2 名 3 件）及び冷汗（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できないと判断された．

本治験において 2 名以上に認められた有害事象は悪心，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，オピカポン 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治験薬及びレボドパ／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 2.7.6.4-31　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（%）	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	発現者数	発現率（%）	発現件数
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 2.7.6.4-32　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 2.7.6.4-32　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 2.7.6.4-32　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 2.7.6.4-32　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 2.7.6.4-33　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 2.7.6.4-33　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 2.7.6.4-33　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 2.7.6.4-33　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 2.7.6.4-34　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 2.7.6.4-34　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 2.7.6.4-34　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 2.7.6.4-34　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）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，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（感染性腸炎）が 1 名 1 件認められた．重要な有害事象はパート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一覧表を表 2.7.6.4-35 に示した．

表 2.7.6.4-35　その他の重要な有害事象一覧表（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験）

コホート	投与期	被験者識別コード	治験薬投与開始日時 発現日直近の治験薬投与日時	LD/CD※製剤投与開始日時 発現日直近のLD/CD※製剤投与日時	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA 基本語]	発現日 発現時刻	程度	重篤度	治験薬投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	その他使用薬剤（LD/CD※製剤）との因果関係	経過	持続期間	最終観察日 最終観察時刻 （最終観察時までに回復した場合は回復日及び回復時刻）
M2	第 2 期	[redacted]	2014/[redacted] 21:30 2014/[redacted] 21:03	20[redacted] 08:00 2014/[redacted] 18:00	感染性腸炎 [感染性腸炎]	投与開始6日後* 04:00	中等度	非重篤	中止	点滴静注による補液	関連なし	関連なし	回復	9 日	2014/[redacted] 09:45

※LD/CD：レボドパ／カルビドパ
CRF = 症例報告書.
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（ONO-2370-01 試験）表 12.3.1.3-1］

＊新薬承認情報提供時に置換

3） 臨床検査値

パートⅠのオピカポン 50 mg 群（コホート S2）のカプセル剤投与期の 1 名 1 件に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められたが，被験者への聴取の結果，大学の研究室の掃除手伝いに伴うものと考えられたことから，治験薬との因果関係は否定された．その他の一般臨床検査にいずれも異常変動はなく，有害事象と判断された事象は認められなかった．

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

理学的検査及び心電図検査において，有害事象の随伴症状を除き，有害事象と判断された事象はなかった．

2.7.6.4.5 結論

日本人健康成人男性 48 名を対象に，オピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときのオピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の判定基準を満たさなかったため，カプセル剤に対する錠剤の生物学的同等性は検証できなかった．両製剤投与後の薬力学パラメータは，いずれの用量においても類似していると考えられた．

日本人健康成人男性 80 名を対象に，オピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で空腹時就寝前に 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し，オピカポン投与前後にレボドパ／カルビドパ製剤（100/10 mg）を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの，オピカポン投与前後のレボドパの AUC24h の幾何平均値の比は，オピカポンの用量の増加に伴い増加したが，25 mg 以上のオピカポンでは血漿中レボドパの曝露量の増加の程度に頭打ちの傾向が認められた．レボドパからカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）を介して生成する代謝物である 3-OMD のオピカポン投与前後の AUC24h の幾何平均値の比は，オピカポンの用量の増加に伴い減少したが，25 mg 以上のオピカポンでは血漿中 3-OMD の曝露量の減少の程度に頭打ちの傾向が認められた．オピカポン投与前後のカルビドパの AUC24h の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限値は，いずれの用量においても 1 を超えていたが，オピカポンの用量と血漿中カルビドパの曝露量の増加に一定の傾向は認められなかった．

日本人健康成人男性 48 名を対象に，オピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの安全性に問題はなく，オピカポンの忍容性は良好であった．更に，日本人健康成人男性 80 名を対象に，オピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で空腹時就寝前に 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し，オピカポン投与前後にレボドパ／カルビドパ製剤（100/10 mg）を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの安全性に大きな問題はなく，オピカポンの忍容性は良好であった．