2.7.6.34 レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用下で症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者に対する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験，及び非盲検非対照長期継続投与試験（ONO-2370-02 試験）（評価資料）

2.7.6.34.1 試験方法の概要

表 2.7.6.34-1 試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）

治験の標題	レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用下で症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者に対する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験，及び非盲検非対照長期継続投与試験
治験実施計画書番号	ONO-2370-02
治験実施施設	[redacted] 他 計 72 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：2016 年 1 月 22 日 （最後の被験者の最終観察日）：2018 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者を対象に，服用中のレボドパ/DCI 配合剤に加え，プラセボ，ONO-2370（以下，オピカポン）25 又は 50 mg を 1 日 1 回，14～15 週間併用投与したときのプラセボに対するオピカポンの各用量の有効性及び安全性を検討する．有効性の主要評価項目を，症状日誌の 24 時間の記載に基づくベースライン（治験薬投与開始前）に対するレボドパ用量調整期終了 12 週間後の OFF 時間の変化量（以下，「ベースラインに対する OFF 時間の変化量」と記載）として，オピカポン群のプラセボ群に対する優越性を検証する． また，オピカポン 50 mg を 52 週間継続投与したときの安全性及び有効性を検討する．
試験デザイン	二重盲検期：多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較 非盲検期：多施設共同，非盲検，非対照，長期継続投与
治験方法	本試験はレボドパ及び DCI の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者を対象として，多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験，及び非盲検，非対照，長期継続投与試験として実施した． 本試験は，治験薬を投与しない最大 2 週間の観察期，二重盲検下で治験薬を投与する最大 19 週間の二重盲検期，非盲検下でオピカポンを投与する 52 週間の非盲検期，及び治験薬を投与しない 2 週間の後観察期で構成された．二重盲検期は 14～15 週間の治療期及び最大 4 週間の移行期から構成され，また治療期は 2～3 週間のレボドパ用量調整期及び 12 週間のレボドパ用量維持期から構成された．治験デザイン概略図を図 2.7.6.34-1 に示した． 治験薬は，治験責任医師，治験分担医師及び治験協力者が Web システムを通じて症例登録センターに登録した情報に基づき，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付された． 治験薬は，二重盲検期開始から非盲検期終了まで 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与した．オピカポン投与前 1 時間及び投与後 1 時間以上は絶食とした．二重盲検期はプラセボ又はオピカポン 25 若しくは 50 mg を，非盲検期はオピカポン 50 mg を投与した． オピカポンの有効性及び安全性を評価した．
被験者数	計画時：399 名（各投与群 133 名） 二重盲検期の解析時： 437 名（プラセボ群 147 名，オピカポン 25 mg 群 145 名，50 mg 群 145 名） 非盲検期の解析時：391 名
対象	レボドパ及び DCI の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者

表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）（続き 1）

選択基準	Visit 1（V1）　観察期開始（仮登録）時 観察期開始（仮登録）時に以下のすべての基準を満たす患者を選択した. 1. 同意文書及び説明文書の内容を理解し，自分の意思で署名できる患者 2. 30 歳以上 83 歳以下の男性及び女性の患者（観察期開始時） 3. UKPDS Brain Bank のパーキンソン病診断基準で 3 年間以上特発性パーキンソン病と診断されている患者 4. ON 時の重症度が改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類で Stage Ⅰ～Ⅲの患者 5. 1 年以上レボドパ/DCI 配合剤を服用しており，レボドパ/DCI 配合剤により明らかな臨床効果が認められると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 6. 1 日 3～8 回レボドパ/DCI 配合剤を服用している患者 7. 観察期開始前 4 週間以上の間，レボドパ/DCI 配合剤及びそれ以外の抗パーキンソン病薬を一定の用法・用量で服用している患者 8. 治験責任医師又は治験分担医師は最適なパーキンソン病治療を実施していると判断しているが，観察期開始前 4 週間以上の間，wearing-off 現象が認められ，覚醒時の 1 日合計 OFF 時間（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ/DCI 配合剤の効果発現までの OFF 時間を除く）の平均が 1.5 時間以上の患者 9. 自身の運動状態を区別することができ，被験者単独，又は家族若しくは介護者のサポート下で，運動症状の日内変動に関する症状日誌を適切に記載することができると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 10. 観察期開始前 1 年以上無月経，又は 6 カ月以上前に不妊手術を実施した女性．妊娠する可能性のある場合は，ホルモン療法以外の効果的な避妊法を実施することに同意した女性 Visit 2（V2）　治療期開始（本登録）時 治療期開始（本登録）時に，観察期開始時の選択基準 3～10 を満たし，以下のすべての基準を満たす患者を治療期に組み入れた. 11. V2 に先立つ 3 日間において日誌の記載ルールに従って症状日誌を記載し，記載不備が 1 日につき 3 個以下の患者 12. V2 に先立つ 3 日間症状日誌を記載し，そのうち 2 日間で覚醒時の 1 日合計 OFF 時間（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ/DCI 配合剤の効果発現までの OFF 時間を除く）がそれぞれ 1.5 時間以上の患者 13. 治験責任医師又は治験分担医師が，観察期の臨床検査結果が適格であると判断した患者（すなわち，被験者の健康状態に臨床上重要な意味をなす程度でなく，また本試験の目的を考えたとき，影響ない程度を適格と判断する）
除外基準	V1　観察期開始（仮登録）時 観察期開始（仮登録）時に以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した. 1. 非特発性パーキンソン病〔非定型パーキンソン病，二次性（後天性又は症候性）パーキンソン病，パーキンソンプラス症候群など〕の患者 2. UPDRS Ⅳ-A 項目 33 のジスキネジア身体障害スコアが 3 を超えている患者 3. OFF 時間の症状が重度若しくは予測できないか，又はその両方である患者 4. 観察期開始前 1 カ月以内に，併用禁止薬であるエンタカポン，抗精神病薬，ベンラファキシン，モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン経口剤 10 mg/日以下は除く），抗ドパミン作用を有する制吐剤を服用した患者．なお，抗ドパミン作用を有する制吐剤のうち，ドンペリドンは服用可能とする 5. アポモルヒネ，α-メチルドパ，レセルピンを観察期開始前 1 カ月以内に使用したか，又は今後（非盲検期及び後観察期を含む全治験期間中）使用することが予想される患者 6. 観察期開始前 4 週間以内に，併用する抗パーキンソン病薬の用量を変更した患者 7. 深部脳刺激療法を以前に受けたことがあるか，又は今後（非盲検期及び後観察期を含む全治験期間中）受ける予定がある患者

表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	8. パーキンソン病に対する定位脳手術（例：淡蒼球破壊術，視床破壊術）を以前に受けたことがあるか，又は今後（非盲検期及び後観察期を含む全治験期間中）受ける予定がある患者 9. 観察期開始前 3 カ月以内，又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方において，他のすべての未承認薬（臨床研究による投与，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）を投与された患者 10. 被験者のリスクを高める，又は評価を妨げる病状を有していると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 11. 自殺念慮又は自殺企図の既往歴（過去 1 年以内）又は現病歴を有している患者 12. DSM-Ⅳ-TR 診断基準に基づいて，大うつ病性障害，躁病，双極性障害，精神病，気分変調症，全般性不安障害，アルコール又は物質乱用（カフェイン又はニコチンは除く），衝動制御障害（例：病的賭博），認知症，又は摂食障害を合併している，又は既往歴（過去 1 年以内）があると，治験責任医師又は治験分担医師に診断された患者，あるいは DSM-5 診断基準に基づいて，上記疾患に該当すると考えられる疾患を有している患者 13. 臨床的に重要な（必要に応じて，心臓病専門医が判定する）心電図異常がある患者 14. 不安定な心血管系疾患を合併している患者．以下の例を含むがこれに限定するものではない：コントロール不能な高血圧，重大な収縮又は拡張機能障害を伴う心筋梗塞，不安定狭心症，うっ血性心不全〔NYHA 分類：クラスⅢ以上〕又は明らかな不整脈（MobitzⅡ型レベル 2 又は 3 の AV ブロック又は症候性徐脈や失神など血行動態への影響を引き起こすその他の不整脈） 15. 過去に腎移植を受けたことがあるか，又は現在腎臓透析を受けている患者 16. 褐色細胞腫，傍神経節腫又は他のカテコールアミン産出腫瘍を有している患者 17. 治験薬に用いられた成分に対して過敏反応を呈する可能性のある患者 18. NMS（神経弛緩薬性悪性症候群）若しくは NMS に似た症候群，又は非外傷性横紋筋融解症の既往歴がある患者 19. 悪性腫瘍を合併している患者，また観察期開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴があり治験責任医師又は治験分担医師が治験参加に不適当と判断した患者．ただし，治療済みの基底細胞がんを除く 20. 不安定な活動性閉塞隅角緑内障又は不安定な開放隅角緑内障を合併している患者 21. 安全性などの観点から本試験の実施に影響する可能性のある疾患を合併しているか，又はその既往歴がある患者（例：臨床的に重要な肝臓系疾患のように治験薬の吸収や代謝に影響を与えるもの） 22. 妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望している患者 23. 観察期開始時に入院中であるか，又は治験期間中に入院の予定がある患者（治験責任医師又は治験分担医師が有効性及び安全性の評価に影響しないと考えられる入院を除く） 24. 過去にオピカポンを投与されたことがある患者 25. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者 <u>V2　治療期開始（本登録）時</u> 治療期開始（本登録）時に，観察期開始時の除外基準に抵触した患者及び以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 26. 観察期の臨床検査で，肝酵素（ALT，AST 又はその両方）に正常値上限の 2 倍を超える異常が認められた患者 27. 観察期の臨床検査で，治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を損なう可能性があると判断した，血清ナトリウム 130 mEq/L 未満，白血球数 3000 cells/μL 未満，又はその他の問題となる異常が認められた患者

表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）（続き 3）

除外基準（続き）	28. 観察期にレボドパ/DCI 配合剤及びその他の抗パーキンソン病薬の服薬不順守が認められたと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： 1 錠中にオピカポンとして，25 又は 50 mg を含有するフィルムコーティング錠 ロット番号 （二重盲検期）[redacted] （非盲検期）[redacted], [redacted], [redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： オピカポン 25 又は 50 mg 錠と外観上識別不能なオピカポンを含まないフィルムコーティング錠 ロット番号 [redacted]
投与方法	治験薬は二重盲検期開始から非盲検期終了まで 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与した．オピカポン投与前 1 時間及び投与後 1 時間以上は絶食とした．二重盲検期はプラセボ又はオピカポン 25 若しくは 50 mg を，非盲検期はオピカポン 50 mg を投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.34-2 に示した．
前治療及び併用療法	1.　禁止される治療法 1）観察期開始前 観察期開始前に以下の治療を禁止した． ・深部脳刺激療法 ・パーキンソン病に対する定位脳手術（例：淡蒼球破壊術，視床破壊術） 観察期開始前 3 カ月以内，又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間，以下の未承認薬の併用（使用）を禁止した． ・他のすべての未承認薬（臨床研究による投与，未承認の配合薬，新剤形薬も含む） 観察期開始前 1 カ月以内は以下の治療を禁止した． ・アポモルヒネ ・α-メチルドパ ・レセルピン ・エンタカポン ・抗精神病薬 ・ベンラファキシン ・モノアミン酸化酵素阻害薬（セレギリン経口剤 10 mg/日以下は除く） ・抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンは除く） 2）観察期，治験薬投与期間（二重盲検期・非盲検期）及び後観察期 観察期開始時から，後観察期のすべての観察が終了するまで以下の併用（使用）を禁止とした． ・アポモルヒネ ・α-メチルドパ ・レセルピン ・エンタカポン ・抗精神病薬 ・ベンラファキシン ・モノアミン酸化酵素阻害薬（セレギリン経口剤 10 mg/日以下は除く） ・抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンは除く） ・抗ドパミン作用を有するその他の薬剤 ・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） ・深部脳刺激療法 ・パーキンソン病に対する定位脳手術（例：淡蒼球破壊術，視床破壊術） 2.　許容される治療法 以下の抗パーキンソン病薬は観察期開始 4 週間以上前から二重盲検期のすべて

表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）（続き 4）

前治療及び併用療法（続き）	の観察が終了するまで一定の用法・用量で使用する場合に限り併用可とした．非盲検期及び後観察期においても併用可能薬の用法・用量は原則として一定とするが，治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は用法・用量の変更を可とした． なお，以下の抗パーキンソン病薬は観察期開始時から，後観察期のすべての観察が終了するまで新規使用を禁止とした． ・イストラデフィリン ・ゾニサミド ・セレギリン（セレギリン経口剤 10 mg/日以下） ・ドパミンアゴニスト ・アマンタジン ・抗コリン薬 ・ドロキシドパ レボドパ/DCI 配合剤の用法・用量： 観察期開始 4 週間前～観察期終了時：用法・用量を一定とした． 二重盲検期（レボドパ用量調整期）：投与回数の変更は不可とした．治験責任医師又は治験分担医師が安全性の懸念などから必要と判断した場合に限り，1 日用量の減量を可とした．減量後，本期間中の 1 日用量の再増量は可とするが，治療期開始時の 1 日用量を超えてはならないこととした． 二重盲検期（レボドパ用量維持期・移行期）：用法・用量は一定とした． 非盲検期及び後観察期：治験責任医師又は治験分担医師が被験者の症状を管理する上で必要と判断した場合に限り，1 日用量及び投与回数の増減を可とした．
評価基準	有効性： 1.　主要評価項目 ベースラインに対する OFF 時間の変化量 2.　副次評価項目 1）症状日誌の記載に基づく OFF 時間，ON 時間（合計），日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間，ジスキネジアを伴わない ON 時間，睡眠時間 2）ON 時の UPDRS Ⅰ（精神機能，行動及び気分） 3）ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅱ（日常生活動作） 4）ON 時の UPDRS Ⅲ（運動能力検査） 5）UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C（治療の合併症） 6）ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 7）ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale 8）全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価） 9）全般症状の変化（被験者の評価） 10）PDQ-39 安全性： 1）有害事象，副作用 2）臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び血液凝固検査） 3）血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）・脈拍数／体重 4）12 誘導心電図 5）理学的検査* 及び神経学的検査 6）C-SSRS *：メラノーマの検査（治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は，皮膚専門医による問診）を含む
統計的手法	統計解析の実施時期は，組み入れられたすべての被験者の二重盲検期（V7）終了後（開票後），組み入れられたすべての被験者の非盲検期 28 週（V16）終了後及び治験終了後のデータ固定後の計 3 回とした．

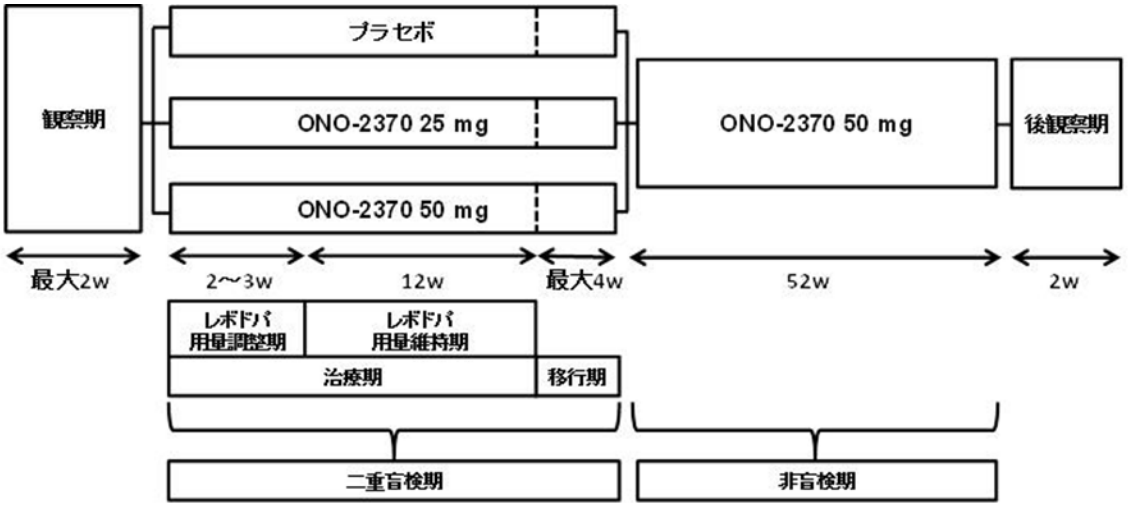
表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）（続き 5）

統計的手法（続き）	1.　解析対象集団 有効性評価項目における主たる解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．また，主要な項目について副次的に Per Protocol Set（PPS）での解析も行った．FAS から PPS への脱落率が 5%未満であったため，統計解析計画書での記載に従い，二重盲検期の PPS での解析は必要最小限とした．安全性評価項目における解析対象集団は，Safety Set（SAF）とした． 2.　有効性の主要評価項目に対する解析 1）解析項目 ベースラインに対する OFF 時間の変化量 2）データの取扱い 症状日誌 OFF 時間の値について，来院前 3 日分の平均値を用いた．来院前 3 日分のうち 1 日分が欠測の場合は残り 2 日分の平均値とし，2 日分が欠測の場合は残り 1 日分の値を用いた．なお，3 日分とも欠測の場合は，症状日誌 OFF 時間の値を欠測とした．欠測値の取扱いについて，Last Observation Carried Forward （LOCF）法を用いた．すなわち，最終時点（V7）における OFF 時間のデータが欠測であれば，直前の予定又は予定されていない時点の症状日誌の OFF 時間のデータを用いた． 3）解析方法 ベースラインに対する OFF 時間の変化量について，投与群を因子とし，OFF 時間のベースライン値を共変量とした共分散分析によって群間の比較を行った．また，欠測データに対する感度解析として，Worst Observation Carried Forward（WOCF）法及び反復測定混合モデル（MMRM）法による解析を行った． 3.　有効性の副次評価項目に対する解析 1）解析項目 （1）症状日誌の記載に基づく OFF 時間，ON 時間（合計），日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間，ジスキネジアを伴わない ON 時間，睡眠時間 （2）UPDRS Ⅰ （3）UPDRS Ⅱ （4）UPDRS Ⅲ （5）UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C （6）改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 （7）Schwab and England ADL Scale （8）全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価） （9）全般症状の変化（被験者の評価） （10）PDQ-39 2）解析方法 （1）上記解析項目（1）について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに要約統計量を算出した．また，ベースラインに対する変化量について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに要約統計量を算出した．必要に応じて群間の比較を行った． （2）上記解析項目（1）における症状日誌 OFF 時間減少の程度（1 時間未満，1 時間以上）並びに症状日誌 ON 時間増加の程度（1 時間未満，1 時間以上）について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに頻度分布を算出した．必要に応じて群間の比較を行った． （3）上記解析項目（2）～（10）について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を算出した．また，必要に応じて，群間の比較を行った．

表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）（続き 6）

統計的手法（続き）	4.　調整解析 背景因子において投与群間で偏りが認められた因子，又は評価に影響を及ぼすと考えられる因子があった場合は，必要に応じてこれらを調整因子として主要評価項目に対する調整解析を行った． 5.　安全性の解析方法 1）血圧・脈拍数／体重について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに各時点における要約統計量を算出した． 2）理学的及び神経学的検査について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに各時点における頻度分布を算出した． 3）理学的検査の 1 つであるメラノーマの検査について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに各時点におけるメラノーマの発現頻度を算出した． 4）12 誘導心電図について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに各時点における異常所見の割合を算出した．また，心電図パラメータ（RR 間隔，QT 間隔，QTc など）は，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに各時点における要約統計量及び頻度分布を算出した． 5）臨床検査値について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに連続量の項目は各時点における要約統計量を算出し，順序尺度の項目は各時点における頻度分布を作成した．また，臨床検査の異常値の割合を集計した． 6）有害事象，副作用の発現者数，発現件数について，集計を行った． 7）有害事象及び副作用は，SOC 別，PT 別などの集計を行った． 8）C-SSRS について，評価時期別（二重盲検期，非盲検期）及び投与群ごとに各時点における頻度分布を算出した．

図 2.7.6.34-1　治験デザイン概略（ONO-2370-02 試験）



ONO-2370 = オピカポン
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 9.1.1.1-1］

表 2.7.6.34-2　治験スケジュール及び観察項目（ONO-2370-02 試験）

時期	観察期	二重盲検期							
		治療期							移行期
		レボドパ用量調整期				レボドパ用量維持期			
来院	V1	V2[a]	V3[b]	Pre-V4	V4	V5	V6	V7 or EDV	V8[l]
基準日	V2 前 14～6 日目	1 日目	V2 後 7 日目±1 日	V2 後 14 日目±3 日	V2 後 14 日目 ±3 日 又は 21 日目 ±3 日	V4 後 28 日目 ±7 日	V4 後 56 日目 ±7 日	V4 後 84 日目 ±7 日	V7 後 21～28 日目
同意取得	X[c]								
人口統計学的データ	X								
病歴／神経学的病歴	X								
前治療	X								
併用薬／併用療法	X	X		X	X	X	X	X	X
血圧・脈拍数／体重[d]	X	X		X	X	X	X	X	X
理学的検査（身長は V1 のみ） 及び神経学的検査	X[e]	X						X[e]	X[e]
12 誘導心電図[f]	X	X						X	X
血清中 β-hCG 濃度[g]	X								
尿妊娠検査[g]		X		X	X	X	X	X	X
臨床検査[h]	X[i]	X			X	X	X	X[i]	X[i]
被験者の適格性確認	X	X							
仮登録	X								
本登録		X							X[m]
有害事象			X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方		X		X	X	X	X	X[j]	X
治験薬管理				X	X	X	X	X	X
レボドパ用法・用量の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X
症状日誌の記載方法の指導[k]	X								
症状日誌の確認		X	X	X	X	X	X	X	X
UPDRS I	X	X						X	X
UPDRS II ～ IV	X	X			X	X	X	X	X
改訂 Hoehn&Yahr 重症度分類	X	X			X	X	X	X	X
Schwab and England ADL Scale	X	X			X	X	X	X	X
PDQ-39		X				X		X	X
C-SSRS		X			X	X	X	X	X
治験責任医師又は治験分担医師及び被験者による全般症状の変化の評価					X	X	X	X	X

[a] 治験薬投与前に実施した.　[b] 電話などでの確認も可とした.
[c] 同意は V1 の 2 カ月前より取得可とした．Wash out が必要な場合は，Wash out を実施する前に文書同意を取得することとした.
[d] 血圧・脈拍数は，被験者を 5 分間以上安静にさせてから仰臥位で測定し，更に体位を立位に変換した後，2 分後に測定した.
[e] メラノーマの検査を含む.　[f] 12 誘導心電図は，被験者を 5 分間以上安静にさせてから測定した.　[g] 妊娠の可能性のある女性のみ
[h] 血液学的検査，生化学的検査及び尿検査　[i] 血液凝固検査を含む　[j] 非盲検期へ移行する被験者のみ
[k] V2 以降は必要に応じて実施することとした.　[l] CRF 入力マニュアルで特定したデータを固定した後に実施した.
[m] 非盲検期移行の連絡を登録センターに行った.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.34-2　治験スケジュール及び観察項目（ONO-2370-02 試験）（続き）

時期	非盲検期														後観察期
来院	V9[b]	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22 or EDV	PSV
基準日	V8 後 14 日目 ±3 日	V8 後 28 日目 ±7 日	V8 後 56 日目 ±7 日	V8 後 84 日目 ±7 日	V8 後 112 日目 ±7 日	V8 後 140 日目 ±7 日	V8 後 168 日目 ±7 日	V8 後 196 日目 ±7 日	V8 後 224 日目 ±7 日	V8 後 252 日目 ±7 日	V8 後 280 日目 ±7 日	V8 後 308 日目 ±7 日	V8 後 336 日目 ±7 日	V8 後 364 日目 ±7 日	EOS 又は EDV 後 14 日目±7 日
同意取得															
人口統計学的データ															
病歴／神経学的病歴															
前治療															
併用薬／併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血圧・脈拍数／体重[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
理学的検査（身長は V1 のみ）及び神経学的検査					X			X						X[e]	X
12 誘導心電図[f]					X			X			X			X	X
血清中 β-hCG 濃度[g]															
尿妊娠検査[g]		X	X		X			X			X			X	X
臨床検査[h]		X	X		X[i]			X[i]			X			X[i]	X[i]
被験者の適格性確認															
仮登録															
本登録															
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬管理		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
レボドパ用法・用量の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
症状日誌の記載方法の指導[k]															
症状日誌の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
UPDRS I								X			X			X	
UPDRS II ～ IV		X	X		X			X			X			X	
改訂 Hoehn&Yahr 重症度分類		X	X		X			X			X			X	
Schwab and England ADL Scale		X	X		X			X			X			X	
PDQ-39					X			X			X			X	
C-SSRS		X	X		X			X			X			X	
治験責任医師又は治験分担医師及び被験者による全般症状の変化の評価		X	X		X			X			X			X	

[a] 治験薬投与前に実施した．　[b] 電話などでの確認も可とした．
[c] 同意は V1 の 2 カ月前より取得可とした．Wash out が必要な場合は，Wash out を実施する前に文書同意を取得することとした．
[d] 血圧・脈拍数は，被験者を 5 分間以上安静にさせてから仰臥位で測定し，更に体位を立位に変換した後，2 分後に測定した．
[e] メラノーマの検査を含む．　[f] 12 誘導心電図は，被験者を 5 分間以上安静にさせてから測定した．　[g] 妊娠の可能性のある女性のみ
[h] 血液学的検査，生化学的検査及び尿検査　[i] 血液凝固検査を含む　[j] 非盲検期へ移行する被験者のみ
[k] V2 以降は必要に応じて実施することとした．　[l] CRF 入力マニュアルで特定したデータを固定した後に実施した．
[m] 非盲検期移行の連絡を登録センターに行った．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 9.5.1.1-1］

2.7.6.34.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

（1） 二重盲検期（移行期除く）

Enrolled Set（ENR）を対象とした被験者の内訳を表 2.7.6.34-3 に，SAF を対象とした治験中止の内訳を表 2.7.6.34-4 に示した．

仮登録した被験者 456 名のうち，19 名が観察期に脱落し，437 名が本登録され，無作為割付けされた（プラセボ群 147 名，オピカポン 25 mg 群 145 名，50 mg 群 145 名）．無作為割付けされた 437 名のすべての被験者に治験薬が投与され，プラセボ群 141 名，オピカポン 25 mg 群 133 名，50 mg 群 127 名が二重盲検期（移行期除く）を完了した．

二重盲検期（移行期除く）の中止理由は，被験者より治験中止の申し出があったためが，プラセボ群 3 名，オピカポン 25 mg 群 6 名及び 50 mg 群 10 名，治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ/DCI配合剤）との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，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が，プラセボ群 3 名，オピカポン 25 mg 群 6 名及び 50 mg 群 8 名であった．

本登録され，プラセボ群 147 名，オピカポン 25 mg 群 145 名及び 50 mg 群 145 名に無作為化割付けされたすべての被験者 437 名からなる集団を RND とした．RND に含まれる被験者に治験薬未投与例はなく，すべての被験者を SAF に採用した．SAF に採用された被験者のうち有効性主要評価項目未観察例のオピカポン 25 mg 群 2 名を FAS 対象外例としたため，FAS にはプラセボ群 147 名，オピカポン 25 mg 群 143 名及び 50 mg 群 145 名を採用した．さらに，FAS に採用した被験者のうち，不適格例がオピカポン 25 mg 群で 1 名，処置違反による PPS 対象外例がプラセボ群で 3 名，オピカポン 25 mg 群で 6 名及び 50 mg 群で 3 名，服薬率違反例がオピカポン 25 mg 群で 1 名及び 50 mg 群で 3 名であったことから，PPS にはプラセボ群 144 名，オピカポン 25 mg 群 135 名及び 50 mg 群 139 名を採用した．

表 2.7.6.34-3　被験者の内訳［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］
解析対象集団：ENR

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg	合計
ENR	-	-	-	456
RND	147	145	145	437
RND対象外例	-	-	-	19
本登録前脱落例	-	-	-	19
SAF	147	145	145	437
SAF対象外例	0	0	0	0
未投与例	0	0	0	0
FAS	147	143	145	435
FAS対象外例	0	2	0	2
GCP不遵守例	0	0	0	0
有効性主要評価項目未観察例	0	2	0	2
PPS	144	135	139	418
PPS対象外例	3	8	6	17
不適格例	0	1	0	1
処置違反によるPPS対象外例	3	6	3	12
服薬率違反例	0	1	3	4

各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．
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 11.1.1-1］

表 2.7.6.34-4　治験中止の内訳［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 （%）
二重盲検期（移行期除く）を完了した被験者数	141 (95.9)	133 (91.7)	127 (87.6)
治験中止した被験者数	6 (　4.1)	12 (　8.3)	18 (12.4)
被験者より治験中止の申出があったため	3 (50.0)	6 (50.0)	10 (55.6)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)
治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ/DCI配合剤）との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，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	3 (50.0)	6 (50.0)	8 (44.4)
来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)
その他，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	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)
同意撤回のため	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)

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 10.1.1-1］

（2）　非盲検期

ENR を対象とした被験者の内訳を表 2.7.6.34-5 に，SAF を対象とした治験中止の内訳を表 2.7.6.34-6 に示した.

非盲検期に移行した 391 名のすべての被験者に治験薬が投与され，316 名が非盲検期を完了した.

非盲検期の中止理由は，被験者より治験中止の申出があったためが 38 名，治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ/DCI配合剤）との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，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が 26 名，その他，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が 11 名であった.

非盲検期に移行した被験者 391 名からなる集団を ENR とした．ENR に含まれる被験者に治験薬未投与例はなく，すべての被験者を SAF に採用した．SAF に採用された被験者のう

ち有効性主要評価項目未観察例の 4 名を FAS 対象外例としたため，FAS には 387 名を採用した．さらに，FAS に採用した被験者のうち，PPS 対象外例が 35 名であったことから，PPS には 352 名を採用した．

表 2.7.6.34-5　被験者の内訳（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：ENR

	ONO-2370 50 mg
ENR	391
SAF	391
SAF対象外例	0
未投与例	0
FAS	387
FAS対象外例	4
GCP不遵守例	0
有効性主要評価項目未観察例	4
二重盲検期（移行期除く）FAS脱落例	0
二重盲検期移行期FAS脱落例	0
PPS	352
PPS対象外例	35
処置違反によるPPS対象外例	25
服薬率違反例	5
二重盲検期（移行期除く）PPS脱落例	10
二重盲検期移行期PPS脱落例	1

各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

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 11.1.2-1］

表 2.7.6.34-6　治験中止の内訳（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：SAF

	ONO-2370 50 mg N = 391 n （%）
非盲検期を完了した被験者数	316 (80.8)
治験中止した被験者数	75 (19.2)
被験者より治験中止の申出があったため	38 (50.7)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため	0 (0.0)
治験薬又はその他使用薬剤（レボドパ/DCI配合剤）との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，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	26 (34.7)
来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため	0 (0.0)
その他，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	11 (14.7)
同意撤回のため	0 (0.0)

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 10.1.2-1］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

二重盲検期の RND を対象とした人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約を表 2.7.6.34-7 に示した.

(1)　人口統計学的特性

性別は，いずれの投与群も女性被験者の割合が高く，プラセボ群で 61.9%（91/147 名），オピカポン 25 mg 群で 60.0%（87/145 名），50 mg 群で 58.6%（85/145 名）であった．平均年齢（範囲）は，プラセボ群で 68.5（39～83）歳，オピカポン 25 mg 群で 67.9（41～83）歳，50 mg 群で 67.4（45～83）歳であった．BMI の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 22.70±3.48 kg/m^2，オピカポン 25 mg 群で 23.02±4.01 kg/m^2，50 mg 群で 22.77±4.11 kg/m^2 であった.

パーキンソン病罹病期間の平均値（範囲）は，プラセボ群で 7.50（3.0～19.2）年，オピカポン 25 mg 群で 7.62（3.0～20.4）年，50 mg 群で 7.68（3.0～36.1）年で，運動症状日内変動の発現からの期間の平均値（範囲）は，プラセボ群で 3.30（0.1～19.4）年，オピカポン 25 mg 群で 3.57（0.2～17.4）年，50 mg 群で 3.68（0.2～25.7）年であった．人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかった.

（2） ベースライン時のレボドパ/DCI 配合剤及びその他の抗パーキンソン病薬の使用状況

すべての被験者が，レボドパ/DCI 配合剤を併用していた．レボドパ/DCI 配合剤の治療開始からの期間の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 6.49±3.86 年，オピカポン 25 mg 群で 6.31±3.52 年，50 mg 群で 6.87±4.81 年であった．レボドパ 1 日投与量の平均値±標準偏差は，プラセボ群で422.3±170.1 mg，オピカポン25 mg群で407.9±147.0 mg，50 mg群で445.3±175.8 mg であった．レボドパ 1 日投与回数の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 3.9±1.2 回，オピカポン 25 mg 群で 3.7±1.1 回，50 mg 群で 4.0±1.4 回であった．すべての投与群で93%以上の被験者がベースライン時にレボドパ/DCI配合剤以外の抗パーキンソン病薬を併用しており，薬剤の種類別の使用頻度は，各投与群でドパミンアゴニストが 81.2～88.3%と最も高く，次いでセレギリンが 47.1～55.5%であった．

（3） ベースライン時の OFF 時間

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

（4） ベースライン時のその他の基準値の特性

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

睡眠時間の平均値は，投与群間で大きな違いはなかった．

UPDRS スコアの平均値は各投与群で，合計スコアは 23.8～25.3，UPDRS Ⅰスコアは 0.8～1.1，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアは 12.7～13.3，UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアは 4.6～5.5 及び UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアは 18.4～18.6 であり，投与群間で大きな違いはなかった．さらに，UPDRS のジスキネジア，振戦，固縮，無動，姿勢反射障害及び歩行障害並びにすくみの各スコアでも投与群間で大きな違いはなかった．

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類では，いずれの投与群でも Stage 2～3 の被験者の割合が 90%以上であった．Schwab and England ADL Scale（ON 時）では，いずれの投与群でもスコア 80%以上の割合が大部分を占め，Schwab and England ADL Scale（OFF 時）では，いずれの投

与群でもスコア 60～90%の割合が大部分を占め，Schwab and England ADL Scale は，ON 時及び OFF 時のいずれでも投与群間で大きな違いはなかった.

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

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：RND

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

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 1）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
パーキンソン病罹病期間（年）			
5年未満	44 (29.9)	46 (31.7)	47 (32.4)
5年以上8年未満	45 (30.6)	39 (26.9)	46 (31.7)
8年以上10年未満	27 (18.4)	22 (15.2)	20 (13.8)
10年以上	31 (21.1)	38 (26.2)	32 (22.1)
Mean (SD)	7.50 (3.76)	7.62 (3.87)	7.68 (4.87)
Median	6.46	6.22	6.32
Min - Max	3.0 - 19.2	3.0 - 20.4	3.0 - 36.1
運動症状日内変動の発現からの期間（年）			
1年未満	28 (19.3)	28 (19.4)	25 (17.5)
1年以上3年未満	60 (41.4)	47 (32.6)	57 (39.9)
3年以上5年未満	28 (19.3)	38 (26.4)	26 (18.2)
5年以上	29 (20.0)	31 (21.5)	35 (24.5)
欠測	2	1	2
Mean (SD)	3.30 (3.00)	3.57 (3.11)	3.68 (3.54)
Median	2.37	2.65	2.61
Min - Max	0.1 - 19.4	0.2 - 17.4	0.2 - 25.7
レボドパ／DCI配合剤治療の開始からの期間（年）			
3年未満	20 (13.7)	20 (13.8)	22 (15.3)
3年以上5年未満	37 (25.3)	42 (29.0)	33 (22.9)
5年以上10年未満	68 (46.6)	62 (42.8)	66 (45.8)
10年以上	21 (14.4)	21 (14.5)	23 (16.0)
欠測	1	0	1
Mean (SD)	6.49 (3.86)	6.31 (3.52)	6.87 (4.81)
Median	5.62	5.45	5.98
Min - Max	1.1 - 19.2	1.1 - 17.4	1.1 - 36.1

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；DCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 2）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
レボドパ／DCI配合剤併用の有無			
無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有	147 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)
レボドパ／カルビドパ	106 (72.1)	112 (77.2)	108 (74.5)
レボドパ／ベンセラジド	42 (28.6)	34 (23.4)	38 (26.2)
レボドパ1日投与回数（回）			
4回未満	80 (54.4)	85 (58.6)	78 (53.8)
4回以上5回未満	35 (23.8)	36 (24.8)	25 (17.2)
5回以上8回未満	28 (19.0)	22 (15.2)	39 (26.9)
8回以上	4 (2.7)	2 (1.4)	3 (2.1)
Mean (SD)	3.9 (1.2)	3.7 (1.1)	4.0 (1.4)
Median	3.0	3.0	3.0
Min - Max	3 - 8	3 - 8	3 - 8
レボドパ1日投与量（mg）			
400 mg未満	65 (44.2)	64 (44.1)	59 (40.7)
400 mg以上500 mg未満	38 (25.9)	42 (29.0)	39 (26.9)
500 mg以上700 mg未満	34 (23.1)	32 (22.1)	32 (22.1)
700 mg以上	10 (6.8)	7 (4.8)	15 (10.3)
Mean (SD)	422.3 (170.1)	407.9 (147.0)	445.3 (175.8)
Median	400.0	400.0	400.0
Min - Max	150 - 1600	150 - 850	200 - 1200

ONO-2370 = オピカポン；DCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 3）

解析対象集団：RND

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
抗パーキンソン病薬併用の有無			
無	9 (6.1)	8 (5.5)	5 (3.4)
有	138 (93.9)	137 (94.5)	140 (96.6)
イストラデフィリン	34 (24.6)	40 (29.2)	29 (20.7)
ゾニサミド	38 (27.5)	46 (33.6)	38 (27.1)
ドパミンアゴニスト	112 (81.2)	121 (88.3)	116 (82.9)
セレギリン	65 (47.1)	76 (55.5)	69 (49.3)
アマンタジン	27 (19.6)	28 (20.4)	30 (21.4)
抗コリン薬	15 (10.9)	14 (10.2)	15 (10.7)
ドロキシドパ	8 (5.8)	12 (8.8)	1 (0.7)

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 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 4）

解析対象集団：RND

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

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 5）

解析対象集団：RND

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

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 6）

解析対象集団：RND

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

ONO-2370 = オピカポン；ADL = 日常生活活動.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 7）

解析対象集団：RND

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

ONO-2370 = オピカポン；PDQ = パーキンソン病質問票； SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

表 2.7.6.34-7　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き 8）

解析対象集団：RND

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

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.2-1 改変］

3）　治験薬の投与状況

（1）　二重盲検期（移行期除く）

二重盲検期の SAF を対象として，治験薬の曝露量及び投与状況を表 2.7.6.34-8 に示した.

治験薬の服薬率（途中中止された被験者の場合は中止までに本来服薬されるはずの薬剤数を分母，被験者が実際に服薬した薬剤数を分子として算出）の平均値（範囲）は，プラセボ群で 99.02%（71.4～100.0%），オピカポン 25 mg 群で 97.58%（28.6～100.0%），50 mg 群で 97.18%（28.6～100.0%）であった．服薬率 80%以上 120%以下の被験者の割合は，プラセボ群で 98.6%（145/147 名），オピカポン 25 mg 群で 96.6%（140/145 名），50 mg 群で 96.6%（140/145 名）であり，いずれの投与群でも大きな割合を占めた.

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

表 2.7.6.34-8　治験薬の曝露量及び投与状況［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：SAF

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 145 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
治験薬の服薬率（%）[a]			
<70	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (2.1)
70 - 130	147 (100.0)	143 (98.6)	142 (97.9)
>130	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<80	2 (1.4)	5 (3.4)	5 (3.4)
80 - 120	145 (98.6)	140 (96.6)	140 (96.6)
>120	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mean (SD)	99.02 (3.16)	97.58 (7.66)	97.18 (9.40)
Median	100.00	100.00	100.00
Min - Max	71.4 - 100.0	28.6 - 100.0	28.6 - 100.0
投与期間（日）[b]			
n	147	145	145
Mean (SD)	95.5 (12.6)	93.4 (16.9)	89.8 (22.0)
Median	98.0	98.0	98.0
Min - Max	10 - 108	2 - 112	4 - 112

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

（2） 非盲検期

非盲検期の SAF を対象として，治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.34-9 に示した．

非盲検期の安全性の解析対象集団とした SAF は，非盲検期に治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団であり，391 名であった．

治験薬の服薬率の平均値（範囲）は 97.11%（6.2～100.3%）であった．服薬率 80%以上 120%以下の被験者の割合は 96.2%（376/391 名）であり，大部分を占めた．

治験薬の投与期間の平均値（範囲）は，324.3 日（2～371 日）であった．

表 2.7.6.34-9　治験薬の曝露量及び投与状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：SAF

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

a）途中中止された被験者の場合は中止までに本来服薬されるはずの薬剤数を分母に用い，分子は被験者が実際に服薬した薬剤数を用いた．
b）投与期間中の休薬期間は投与期間に含めた．
投与期間（日）＝（治験薬最終投与日）－（非盲検期初回投与日）＋1日

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.1-1］

2.7.6.34.3　有効性の結果

2.7.6.34.3.1　主要な解析

二重盲検期の FAS を対象として，最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量の群間比較（LOCF）の結果を表 2.7.6.34-10 に示した．

最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-25.04 分，オピカポン 25 mg 群で-69.72 分，50 mg 群で-62.51 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-44.68 分，50 mg 群で-37.47 分であった．あらかじめ規定した閉手順に従って，オピカポン 50 mg 群とプラセボ群との投与群間差に対する検定，オピカポン 25 mg 群とプラセボ群との投与群間差に対する検定の順番で検定を行った結果，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0145 及び p=0.0392）．

したがって，最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量について，オピカポンの各用量群のプラセボ群に対する優越性が検証された．

表 2.7.6.34-10　最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量の群間比較（LOCF）（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	-25.04 (12.77)	-69.72 (12.94)	-62.51 (12.84)
[95%CI][a)]	[-50.14, 0.06]	[-95.16, -44.28]	[-87.75, -37.27]
LS Mean Difference (SE)[a)]		-44.68 (18.20)	-37.47 (18.11)
[95%CI][a)]		[-80.45, -8.91]	[-73.07, -1.87]
p値[a)，b)]		p=0.0145　*	p=0.0392　*

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した．
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
単位：分
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.1-1］

二重盲検期の PPS を対象として，最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量の群間比較（LOCF）の結果を表 2.7.6.34-11 に示した．

最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-24.03 分，オピカポン 25 mg 群で-70.46 分，50 mg 群で-59.11 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-46.43 分，50 mg 群で-35.08 分であり，オピカポン 25 mg 群では統計学的に有意であったが（p=0.0128），50 mg 群では統計学的に有意ではなかった（p=0.0575）．

表 2.7.6.34-11　最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量の群間比較（LOCF）（PPS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：PPS

	プラセボ N = 144	ONO-2370 25 mg N = 135	ONO-2370 50 mg N = 139
n	144	135	139
LS Mean (SE)[a)]	-24.03 (12.91)	-70.46 (13.33)	-59.11 (13.12)
[95%CI][a)]	[-49.41, 1.35]	[-96.66, -44.26]	[-84.91, -33.32]
LS Mean Difference (SE)[a)]		-46.43 (18.58)	-35.08 (18.42)
[95%CI][a)]		[-82.95, -9.91]	[-71.28, 1.12]
p値[a)，b)]		p=0.0128　*	p=0.0575　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した．
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
単位：分
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.1-2］

さらに，主たる解析である LOCF 法による解析に加えて，欠測値の取扱いの異なる 2 種類（WOCF 法及び MMRM 法）の感度分析を行い，欠測値に対する結果の頑健性への影響を検討した．その結果，最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量のプラセボ群との比較ではオピカポン 25 mg 群のみで有意差が認められ，50 mg 群では有意差が認められなかったものの，効果量の方向性及び大きさの点で LOCF 法による主解析の結果と合致していた［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.1-3～表 14.1.2.1-6］．

2.7.6.34.3.2　副次的な解析

FAS を対象とした副次評価項目の結果を以下に示した．

1)　二重盲検期（移行期除く）

（1）　症状日誌の記載に基づく各評価項目［OFF 時間，ON 時間（合計），日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間，ジスキネジアを伴わない ON 時間，睡眠時間］

a）　最終時点における OFF 時間レスポンダー（60 分，90 分，120 分），ON 時間レスポンダー（60 分，90 分，120 分）の割合

ベースラインと比べて OFF 時間が定義した時間（60 分，90 分，120 分）以上減少した被験者を OFF 時間レスポンダーとし，ON 時間（合計）が定義した時間（60 分，90 分，120 分）以上増加した被験者を ON 時間レスポンダーとした．二重盲検期の FAS を対象として，

最終時点における OFF 時間レスポンダーの割合及び ON 時間レスポンダーの割合の群間比較の結果をそれぞれ表 2.7.6.34-12 及び表 2.7.6.34-13 に示した.

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

最終時点における ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は，プラセボ群で 39.5%，オピカポン 25 mg 群で 55.2%，50 mg 群で 51.7%であり，プラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0071 及び p=0.0353）.

表 2.7.6.34-12　最終時点における OFF 時間レスポンダーの割合の群間比較（FAS）
［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］
解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 143 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
OFF時間レスポンダー（60分）[a]			
n	147	143	145
Responder	62 (42.2)	75 (52.4)	76 (52.4)
Non-Responder	85 (57.8)	68 (47.6)	69 (47.6)
χ^2検定[b]		p=0.0799　N.S.	p=0.0798　N.S.
OFF時間レスポンダー（90分）[a]			
n	147	143	145
Responder	53 (36.1)	66 (46.2)	63 (43.4)
Non-Responder	94 (63.9)	77 (53.8)	82 (56.6)
χ^2検定[b]		p=0.0805　N.S.	p=0.1967　N.S.
OFF時間レスポンダー（120分）[a]			
n	147	143	145
Responder	40 (27.2)	50 (35.0)	53 (36.6)
Non-Responder	107 (72.8)	93 (65.0)	92 (63.4)
χ^2検定[b]		p=0.1536　N.S.	p=0.0867　N.S.

a）ベースラインと比べてOFF時間が定義した時間（60分，90分，120分）以上減少した被験者をOFF時間レスポンダーとした.
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
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 11.4.1.2.1-1］

表 2.7.6.34-13　最終時点における ON 時間レスポンダーの割合の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 143 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
ON時間レスポンダー（60分）[a)]			
n	147	143	145
Responder	58 (39.5)	79 (55.2)	75 (51.7)
Non-Responder	89 (60.5)	64 (44.8)	70 (48.3)
χ^2検定[b)]		p=0.0071 *	p=0.0353 *
ON時間レスポンダー（90分）[a)]			
n	147	143	145
Responder	43 (29.3)	67 (46.9)	64 (44.1)
Non-Responder	104 (70.7)	76 (53.1)	81 (55.9)
χ^2検定[b)]		p=0.0020 *	p=0.0083 *
ON時間レスポンダー（120分）[a)]			
n	147	143	145
Responder	38 (25.9)	52 (36.4)	52 (35.9)
Non-Responder	109 (74.1)	91 (63.6)	93 (64.1)
χ^2検定[b)]		p=0.0530 N.S.	p=0.0640 N.S.

a）ベースラインと比べてON時間（合計）が定義した時間（60分，90分，120分）以上増加した被験者をON時間レスポンダーとした．

b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05

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 11.4.1.2.1-2］

b） 各時点における OFF 時間レスポンダー（60 分），ON 時間レスポンダー（60 分）の割合

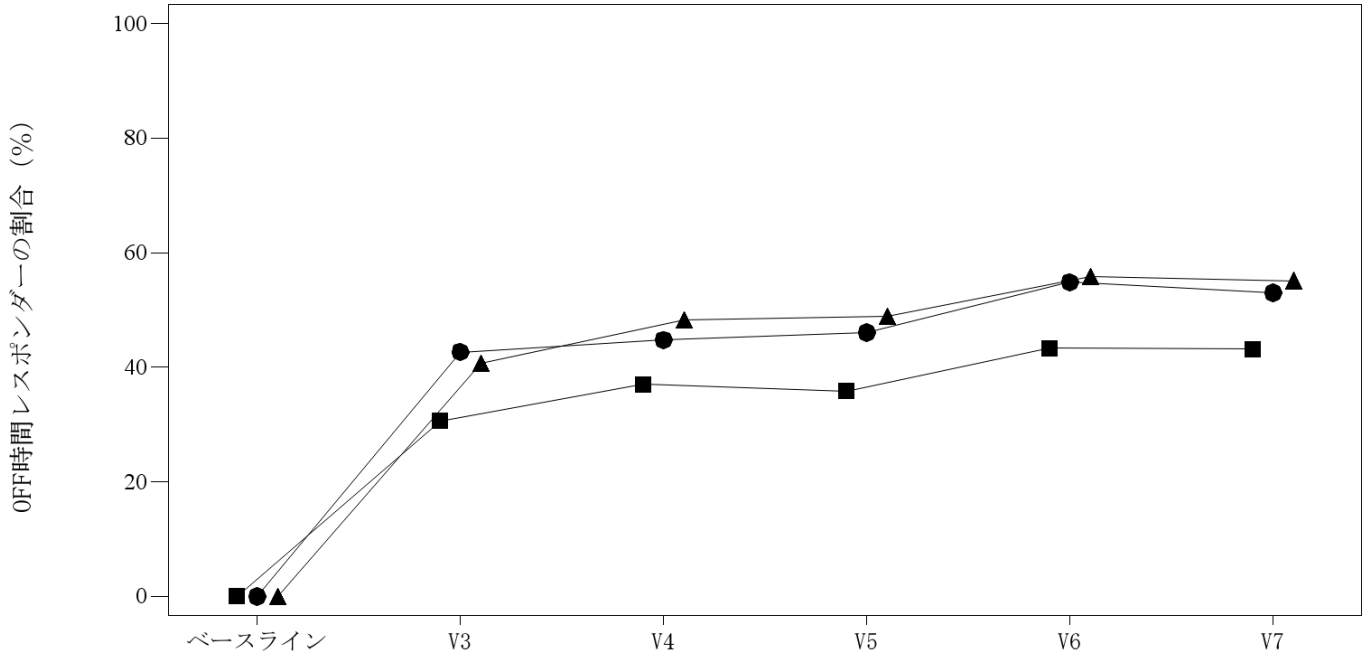
二重盲検期の FAS を対象として，OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の推移をそれぞれ図 2.7.6.34-2 及び図 2.7.6.34-3 に示した．

OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は，V3 から V7 までのすべての時点（Pre-V4 を除く）でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で高く，V3 ではプラセボ群で 30.6%，オピカポン 25 mg 群で 42.7%，50 mg 群で 40.7%，その後 V7 まですべての投与群でわずかに上昇し，V7 ではプラセボ群で 43.2%，オピカポン 25 mg 群で 53.0%，50 mg 群で 55.1%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-5］．

OFF 時間レスポンダー（60 分）と同様に，ON 時間レスポンダー（60 分）の割合も，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で高く，V3 ではプ

ラセボ群で 38.1%，オピカポン 25 mg 群で 41.3%，50 mg 群 46.9%，その後 V7 まですべての投与群でわずかに上昇し，V7 ではプラセボ群で 40.3%，オピカポン 25 mg 群で 54.5%，50 mg 群で 53.5%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-9］.

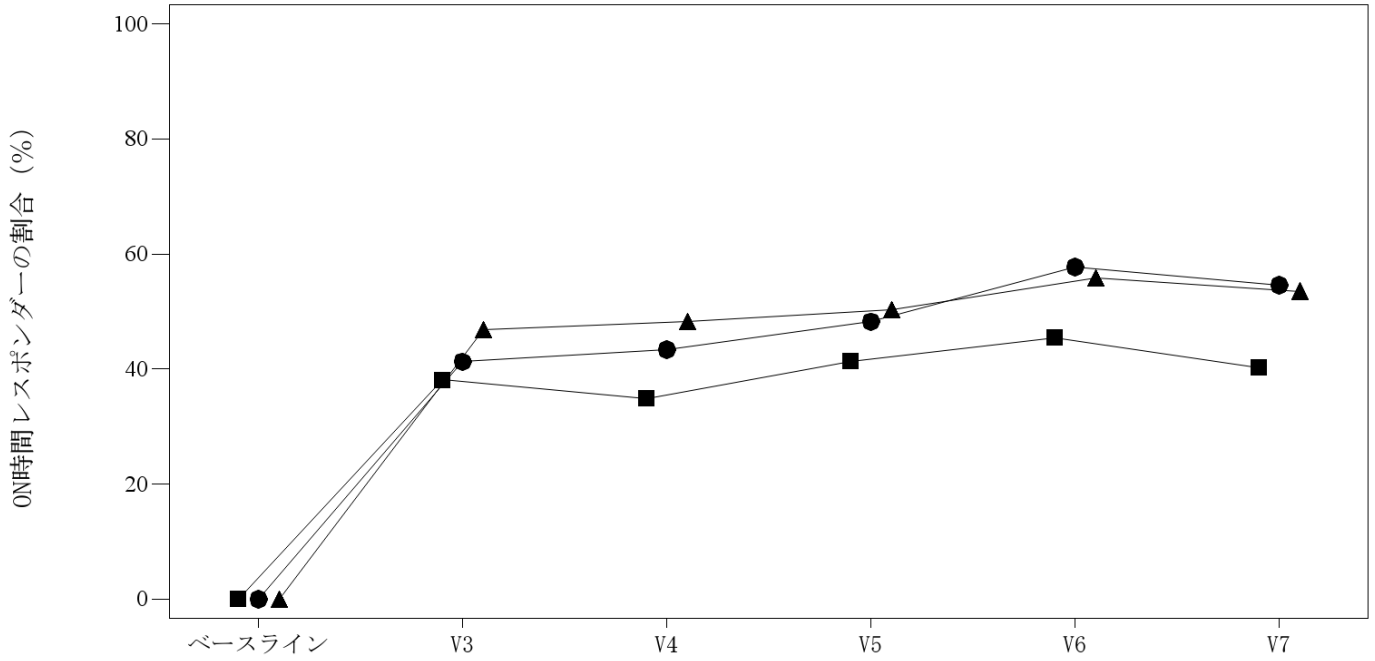
図 2.7.6.34-2　OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］
解析対象集団：FAS



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

ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.1-1］

図 2.7.6.34-3　ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］
解析対象集団：FAS



ベースラインと比べてON時間が定義した時間（60分）以上増加した被験者をON時間レスポンダーとした.

プラセボ（N=147）　ONO-2370 25mg（N=143）　ONO-2370 50mg（N=145）

ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.1-2］

c） 症状日誌の記載に基づく各評価項目（OFF 時間除く）の最終時点におけるベースラインからの変化量

二重盲検期の FAS を対象として，症状日誌の記載に基づく最終時点における各評価項目のベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.34-14 に示した．

ON 時間（合計）の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 22.6 分，オピカポン 25 mg 群で 68.5 分，50 mg 群で 64.8 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 45.9 分，50 mg 群で 42.2 分であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0118，p=0.0204）．

ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 23.1 分，オピカポン 25 mg 群で 66.7 分，50 mg 群で 60.0 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 43.6 分，50 mg 群で 36.9 分であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0161，p=0.0406）．

ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間）の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 33.4 分，オピカポン 25 mg 群で 41.4 分，50 mg 群で 39.6 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 8.0 分，50 mg 群で 6.2 分であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.7038，p=0.7662）．

ON 時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-8.7 分，オピカポン 25 mg 群で 25.4 分，50 mg 群で 18.6 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 34.1 分，50 mg 群で 27.3 分であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0071，p=0.0305）．

ON 時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.5 分，オピカポン 25 mg 群で 2.0 分，50 mg 群で 4.6 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 2.4 分，50 mg 群で 5.0 分であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.5736，p=0.2372）．

睡眠時間の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.4 分，オピカポン 25 mg 群で 1.2 分，50 mg 群で 0.1 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 1.5 分，50 mg 群で 0.4 分であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.8310，p=0.9520）．

表 2.7.6.34-14　症状日誌の記載に基づく最終時点における各評価項目のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
ON時間（合計）（分）			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	22.6 (12.8)	68.5 (12.9)	64.8 (12.8)
[95%CI][a)]	[-2.5, 47.7]	[43.2, 93.9]	[39.6, 90.0]
LS Mean Difference (SE)[a)]		45.9 (18.2)	42.2 (18.1)
[95%CI][a)]		[10.2, 81.7]	[6.6, 77.8]
p値[a)，b)]		p=0.0118　*	p=0.0204　*
ON時間（ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計）（分）			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	23.1 (12.7)	66.7 (12.8)	60.0 (12.7)
[95%CI][a)]	[-1.8, 48.0]	[41.5, 91.8]	[35.0, 85.0]
LS Mean Difference (SE)[a)]		43.6 (18.0)	36.9 (18.0)
[95%CI][a)]		[8.1, 79.0]	[1.6, 72.2]
p値[a)，b)]		p=0.0161　*	p=0.0406　*
ON時間（ジスキネジアを伴わないON時間）（分）			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	33.4 (14.8)	41.4 (15.0)	39.6 (14.8)
[95%CI][a)]	[4.4, 62.4]	[12.0, 70.8]	[10.4, 68.8]
LS Mean Difference (SE)[a)]		8.0 (21.0)	6.2 (20.9)
[95%CI][a)]		[-33.4, 49.4]	[-34.9, 47.4]
p値[a)，b)]		p=0.7038　N.S.	p=0.7662　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した．

b）* : $p<0.05$，N.S. : $p>=0.05$

ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-3］

表 2.7.6.34-14　症状日誌の記載に基づく最終時点における各評価項目のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
ON時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間）（分）			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	-8.7 (8.9)	25.4 (9.0)	18.6 (8.9)
[95%CI][a)]	[-26.1, 8.7]	[7.8, 43.1]	[1.1, 36.2]
LS Mean Difference (SE)[a)]		34.1 (12.6)	27.3 (12.6)
[95%CI][a)]		[9.3, 58.9]	[2.6, 52.1]
p値[a)，b)]		p=0.0071　*	p=0.0305　*
ON時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間）（分）			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	-0.5 (3.0)	2.0 (3.0)	4.6 (3.0)
[95%CI][a)]	[-6.4, 5.5]	[-4.0, 7.9]	[-1.4, 10.5]
LS Mean Difference (SE)[a)]		2.4 (4.3)	5.0 (4.3)
[95%CI][a)]		[-6.0, 10.8]	[-3.3, 13.4]
p値[a)，b)]		p=0.5736　N.S.	p=0.2372　N.S.
睡眠時間（分）			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	-0.4 (5.0)	1.2 (5.1)	0.1 (5.0)
[95%CI][a)]	[-10.2, 9.5]	[-8.8, 11.1]	[-9.9, 10.0]
LS Mean Difference (SE)[a)]		1.5 (7.1)	0.4 (7.1)
[95%CI][a)]		[-12.5, 15.5]	[-13.6, 14.4]
p値[a)，b)]		p=0.8310　N.S.	p=0.9520　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した.
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-3］

d） 各時点における症状日誌の記載に基づく各評価項目の実測値及びベースラインからの変化量

二重盲検期の FAS を対象として，症状日誌の記載に基づく OFF 時間及び ON 時間（合計）の推移をそれぞれ図 2.7.6.34-4 及び図 2.7.6.34-5 に示した.

ベースラインにおける OFF 時間（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 375.31 分，オピカポン 25 mg 群で 353.04 分，50 mg 群で 361.41 分であり［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-15］，プラセボ群が最も高く，オピカポン 25 mg 群が最も低かった．ベースラインからの OFF 時間の変化量は，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V3 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-11.33 分，オピカポン 25 mg 群で-51.01 分，50 mg 群で-46.10 分，その後 V7 まですべての投与群で OFF 時間がわずかに減少し，V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-35.40 分，オピカポン 25 mg 群で-68.14 分，50 mg 群で-68.74 分であり，オピカポンの用量群間で大きな違いはなかった．

ベースラインにおける ON 時間（合計）（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 595.37 分，オピカポン 25 mg 群で 627.94 分，50 mg 群で 630.24 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-17］．ON 時間（合計）のベースラインからの変化量は，V3 から V7 までのすべての時点（Pre-V4 を除く）でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V3 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で 17.38 分，オピカポン 25 mg 群で 49.06 分，50 mg 群で 40.24 分，その後 V7 まですべての投与群で ON 時間（合計）がわずかに増加し，V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で 37.99 分，オピカポン 25 mg 群で 62.39 分，50 mg 群で 65.59 分であった．

ベースラインにおける ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 589.25 分，オピカポン 25 mg 群で 623.25 分，50 mg 群で 622.93 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-19］．ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）のベースラインからの変化量の推移は，ON 時間（合計）と同様であり，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V3 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で 18.33 分，オピカポン 25 mg 群で 45.84 分，50 mg 群で 34.59 分，その後 V7 まですべての投与群で ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）がわずかに増加し，V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で 38.35 分，オピカポン 25 mg 群で 62.01 分，50 mg 群で 60.39 分であった．

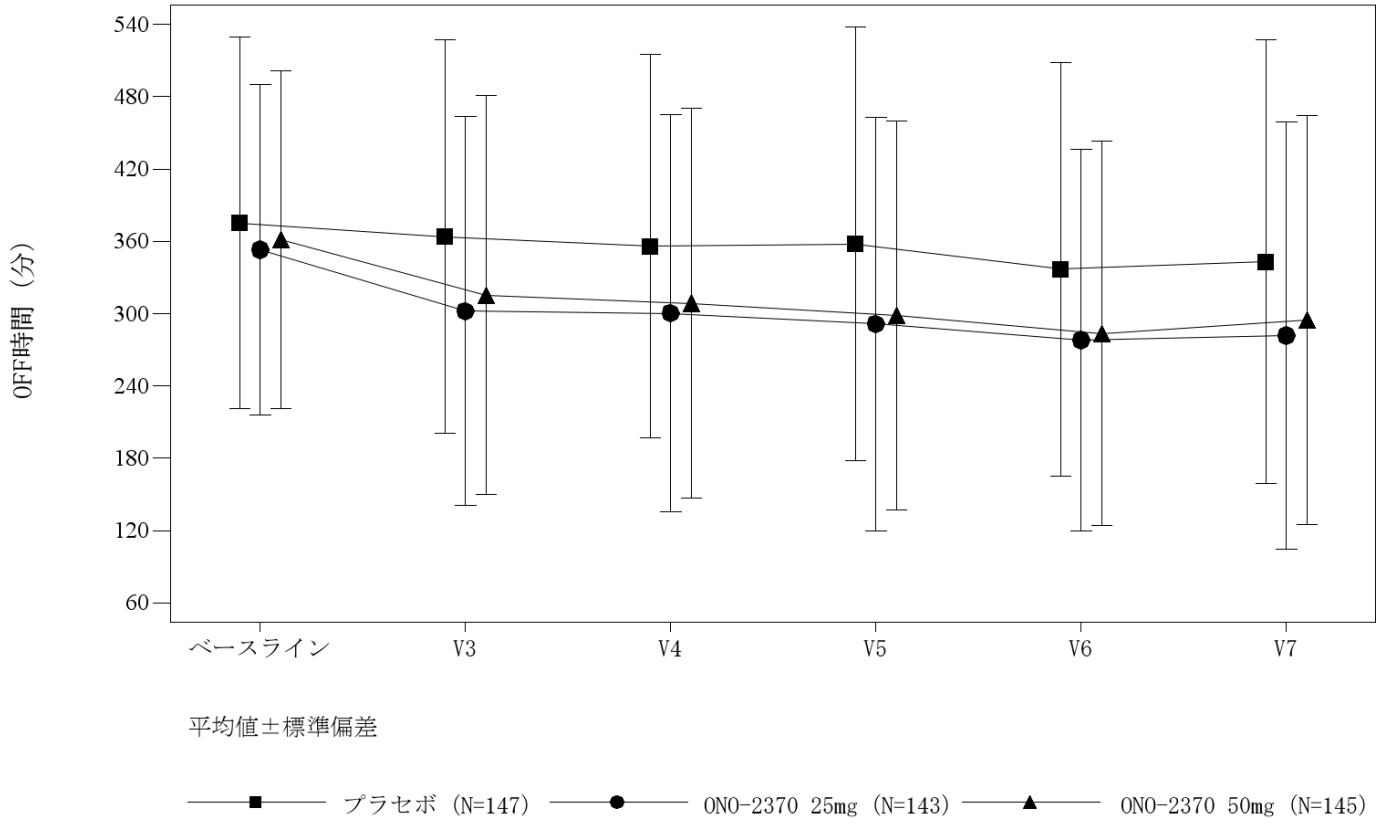
ベースラインにおける ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間）（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 548.37 分，オピカポン 25 mg 群で 581.40 分，50 mg 群で 563.66 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-20］．V7 における ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間）のベースラインからの変化量は，プラセボ群で 47.63 分，オピカポン 25 mg 群で 34.39 分，50 mg 群で 47.56 分であった．

ベースラインにおける ON 時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 40.88 分，オピカポン 25 mg 群で 41.85 分，50 mg 群で 59.28 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-21］．ON 時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）のベースラインからの変化量の推移は，ON 時間（合計）と同様であり，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V3 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-1.56 分，オピカポン 25 mg 群で 32.97 分，50 mg 群で 16.17 分，その後 V7 まですべての投与群でほぼ一定で推移し，V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-9.28 分，オピカポン 25 mg 群で 27.61 分，50 mg 群で 12.83 分であった．

ベースラインにおける ON 時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 6.12 分，オピカポン 25 mg 群で 4.69 分，50 mg 群で 7.31 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-22］．ON 時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）のベースラインからの変化量は，いずれの時点でもすべての投与群で小さかった．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-0.36 分，オピカポン 25 mg 群で 0.38 分，50 mg 群で 5.20 分であった．

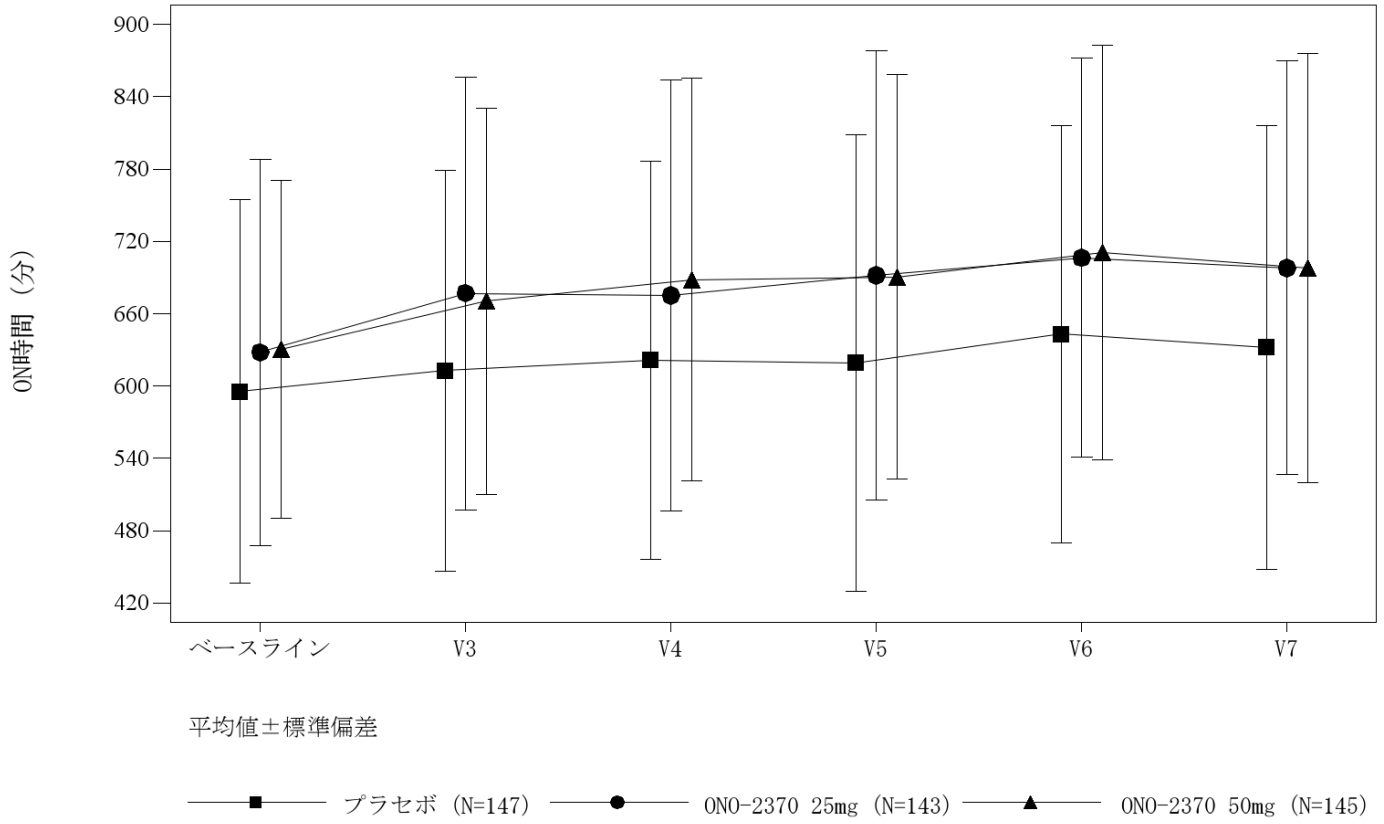
ベースラインにおける睡眠時間（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 469.25 分，オピカポン 25 mg 群で 459.02 分，50 mg 群で 448.14 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-23］．睡眠時間のベースラインからの変化量は，いずれの時点でもすべての投与群で小さかった．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-2.88 分，オピカポン 25 mg 群で 5.53 分，50 mg 群で 3.23 分であった．

図 2.7.6.34-4　症状日誌の記載に基づく OFF 時間の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］
解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.1-3］

図 2.7.6.34-5　症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］
解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.1-4］

e） 症状日誌の記載に基づく各評価項目（睡眠時間除く）の OFF 時間と ON 時間の合計に対する割合の最終時点におけるベースラインからの変化量

二重盲検期の FAS を対象として，症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する各評価項目の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.34-15 に示した．

OFF 時間の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-2.6%，オピカポン 25 mg 群で-7.5%，50 mg 群で-6.4%であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-4.9%，50 mg 群で-3.8%であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0074，p=0.0384）．

ON 時間（合計）の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 2.6%，オピカポン 25 mg 群で 7.5%，50 mg 群で 6.4%であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 4.9%，50 mg 群で 3.8%であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0074，p=0.0384）．

ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 2.7%，オピカポン 25 mg 群で 7.3%，50 mg 群で 6.0%であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 4.7%，50 mg 群で 3.3%であり，オピカポン 25 mg 群では統計学的に有意であったが（p=0.0103），50 mg 群では統計学的に有意ではなかった（p=0.0681）．

ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間）の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 3.7%，オピカポン 25 mg 群で 4.6%，50 mg 群で 3.9%であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 0.9%，50 mg 群で 0.2%であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.6749，p=0.9292）．

ON 時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.9%，オピカポン 25 mg 群で 2.7%，50 mg 群で 1.9%であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 3.7%，50 mg 群で 2.8%であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0052，p=0.0305）．

ON 時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 0.0%，オピカポン 25 mg 群で 0.2%，50 mg 群で 0.4%であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，

オピカポン 25 mg 群で 0.2%，50 mg 群で 0.4%であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.5738，p=0.2801）．

これら各評価項目（睡眠時間除く）の割合の解析結果では，表 2.7.6.34-10 及び表 2.7.6.34-14 に示した各評価項目の解析結果と同様の傾向が認められた．

表 2.7.6.34-15　症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する各評価項目の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
OFF時間の割合			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	-2.6 (1.3)	-7.5 (1.3)	-6.4 (1.3)
[95%CI][a)]	[-5.1, -0.1]	[-10.1, -5.0]	[-8.9, -3.9]
LS Mean Difference (SE)[a)]		-4.9 (1.8)	-3.8 (1.8)
[95%CI][a)]		[-8.5, -1.3]	[-7.4, -0.2]
p値[a)，b)]		p=0.0074　*	p=0.0384　*
ON時間（合計）の割合			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	2.6 (1.3)	7.5 (1.3)	6.4 (1.3)
[95%CI][a)]	[0.1, 5.1]	[5.0, 10.1]	[3.9, 8.9]
LS Mean Difference (SE)[a)]		4.9 (1.8)	3.8 (1.8)
[95%CI][a)]		[1.3, 8.5]	[0.2, 7.4]
p値[a)，b)]		p=0.0074　*	p=0.0384　*
ON時間（ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計）の割合			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	2.7 (1.3)	7.3 (1.3)	6.0 (1.3)
[95%CI][a)]	[0.1, 5.2]	[4.8, 9.9]	[3.4, 8.5]
LS Mean Difference (SE)[a)]		4.7 (1.8)	3.3 (1.8)
[95%CI][a)]		[1.1, 8.3]	[-0.2, 6.9]
p値[a)，b)]		p=0.0103　*	p=0.0681　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した.
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
単位：%
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-4］

表 2.7.6.34-15　症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する各評価項目の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］（続き）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
ON時間（ジスキネジアを伴わないON時間）の割合			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	3.7 (1.5)	4.6 (1.5)	3.9 (1.5)
[95%CI][a)]	[0.8, 6.7]	[1.6, 7.6]	[0.9, 6.9]
LS Mean Difference (SE)[a)]		0.9 (2.1)	0.2 (2.1)
[95%CI][a)]		[-3.3, 5.1]	[-4.0, 4.4]
p値[a)，b)]		p=0.6749　N.S.	p=0.9292　N.S.
ON時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間）の割合			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	-0.9 (0.9)	2.7 (0.9)	1.9 (0.9)
[95%CI][a)]	[-2.8, 0.9]	[0.9, 4.6]	[0.1, 3.7]
LS Mean Difference (SE)[a)]		3.7 (1.3)	2.8 (1.3)
[95%CI][a)]		[1.1, 6.3]	[0.3, 5.4]
p値[a)，b)]		p=0.0052　*	p=0.0305　*
ON時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間）の割合			
n	147	143	145
LS Mean (SE)[a)]	0.0 (0.3)	0.2 (0.3)	0.4 (0.3)
[95%CI][a)]	[-0.6, 0.5]	[-0.4, 0.8]	[-0.2, 1.0]
LS Mean Difference (SE)[a)]		0.2 (0.4)	0.4 (0.4)
[95%CI][a)]		[-0.6, 1.0]	[-0.4, 1.2]
p値[a)，b)]		p=0.5738　N.S.	p=0.2801　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した.
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
単位：%
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-4］

f） 症状日誌の記載に基づく各評価項目（睡眠時間除く）の OFF 時間と ON 時間の合計に対する各時点での割合

二重盲検期の FAS を対象として，症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する OFF 時間及び ON 時間（合計）の割合の推移をそれぞれ図 2.7.6.34-6 及び図 2.7.6.34-7 に示した．

各評価項目（睡眠時間除く）の各時点での割合の解析結果は，2.7.6.34.3.2 1）（1）d）各時点における症状日誌の記載に基づく各評価項目の実測値及びベースラインからの変化量に示した実測値の解析結果と概ね同様であった．

ベースラインにおける OFF 時間の割合（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 38.65%，オピカポン 25 mg 群で 36.27%，50 mg 群で 36.35%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-25］．OFF 時間の割合のベースラインからの変化量は，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-3.90%，オピカポン 25 mg 群で-7.20%，50 mg 群で-6.66%であった．

ベースラインにおける ON 時間（合計）の割合（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 61.35%，オピカポン 25 mg 群で 63.73%，50 mg 群で 63.66%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-26］．ON 時間（合計）の割合のベースラインからの変化量は，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で 3.90%，オピカポン 25 mg 群で 7.20%，50 mg 群で 6.66%であった．

ベースラインにおける ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）の割合（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 60.71%，オピカポン 25 mg 群で 63.28%，50 mg 群で 62.94%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-27］．ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の合計）の割合のベースラインからの変化量の推移は，ON 時間（合計）の割合と同様であり，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で 3.93%，オピカポン 25 mg 群で 7.16%，50 mg 群で 6.18%であった．

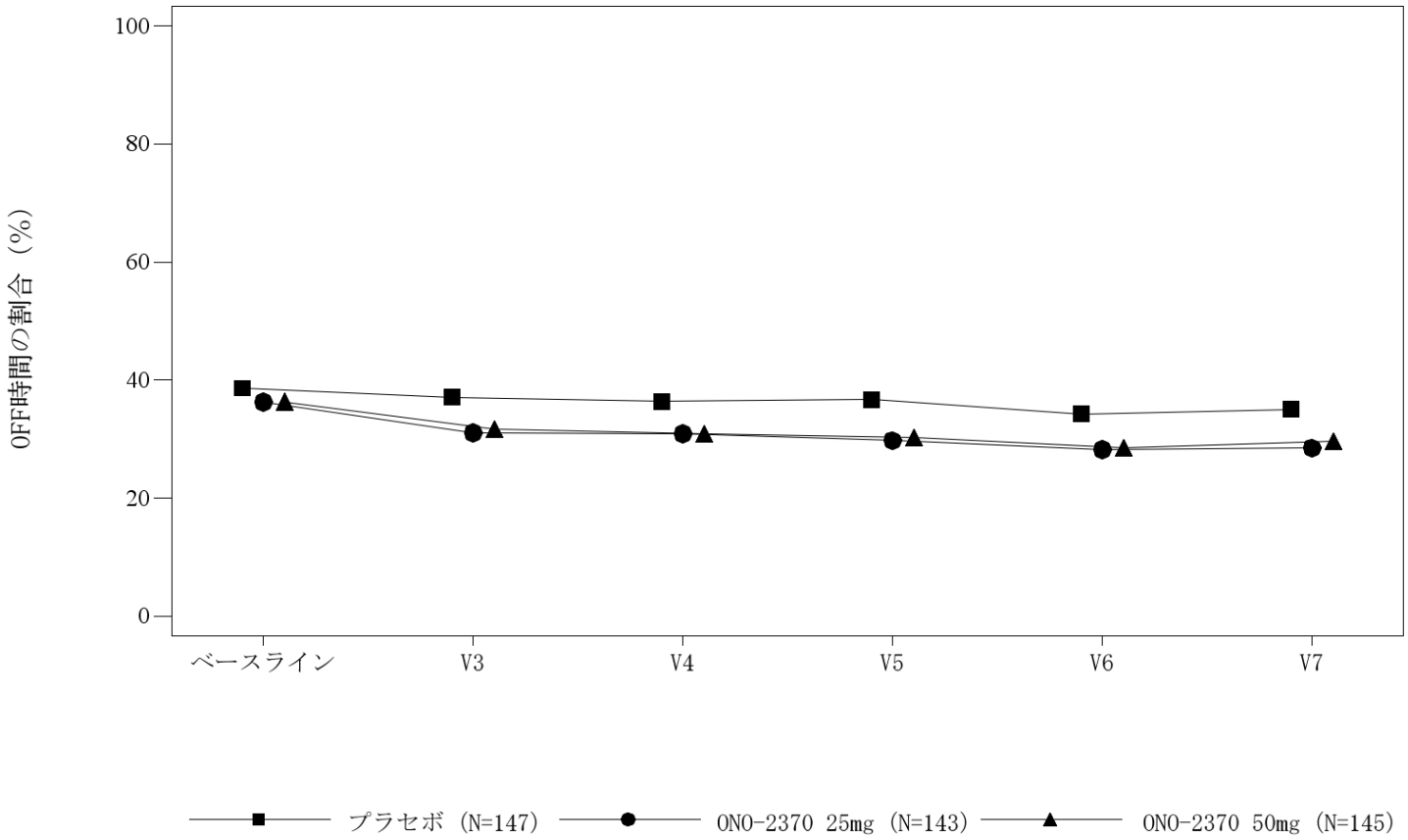
ベースラインにおける ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間）（平均値，以下同様）の割合は，プラセボ群で 56.37%，オピカポン 25 mg 群で 59.30%，50 mg 群で 56.91%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-28］．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で 4.97%，オピカポン 25 mg 群で 4.11%，50 mg 群で 4.92%であった．

ベースラインにおける ON 時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）の割合（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 4.34%，オピカポン 25 mg 群で 3.99%，50 mg 群で 6.03%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-29］．ON 時間（日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）の割合のベースラインからの変化量の推移は，ON 時間（合計）の割合と同様であり，V3 から V7 までのすべての時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きかった．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-1.04%，オピカポン 25 mg 群で 3.05%，50 mg 群で 1.27%であった．

ベースラインにおける ON 時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）の割合（平均値，以下同様）は，プラセボ群で 0.64%，オピカポン 25 mg 群で 0.45%，50 mg 群で 0.71%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-30］．ON 時間（日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）の割合のベースラインからの変化量は，いずれの時点でもすべての投与群で小さかった．V7 におけるベースラインからの変化量はプラセボ群で-0.03%，オピカポン 25 mg 群で 0.05%，50 mg 群で 0.47%であった．

図 2.7.6.34-6　症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する OFF 時間の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

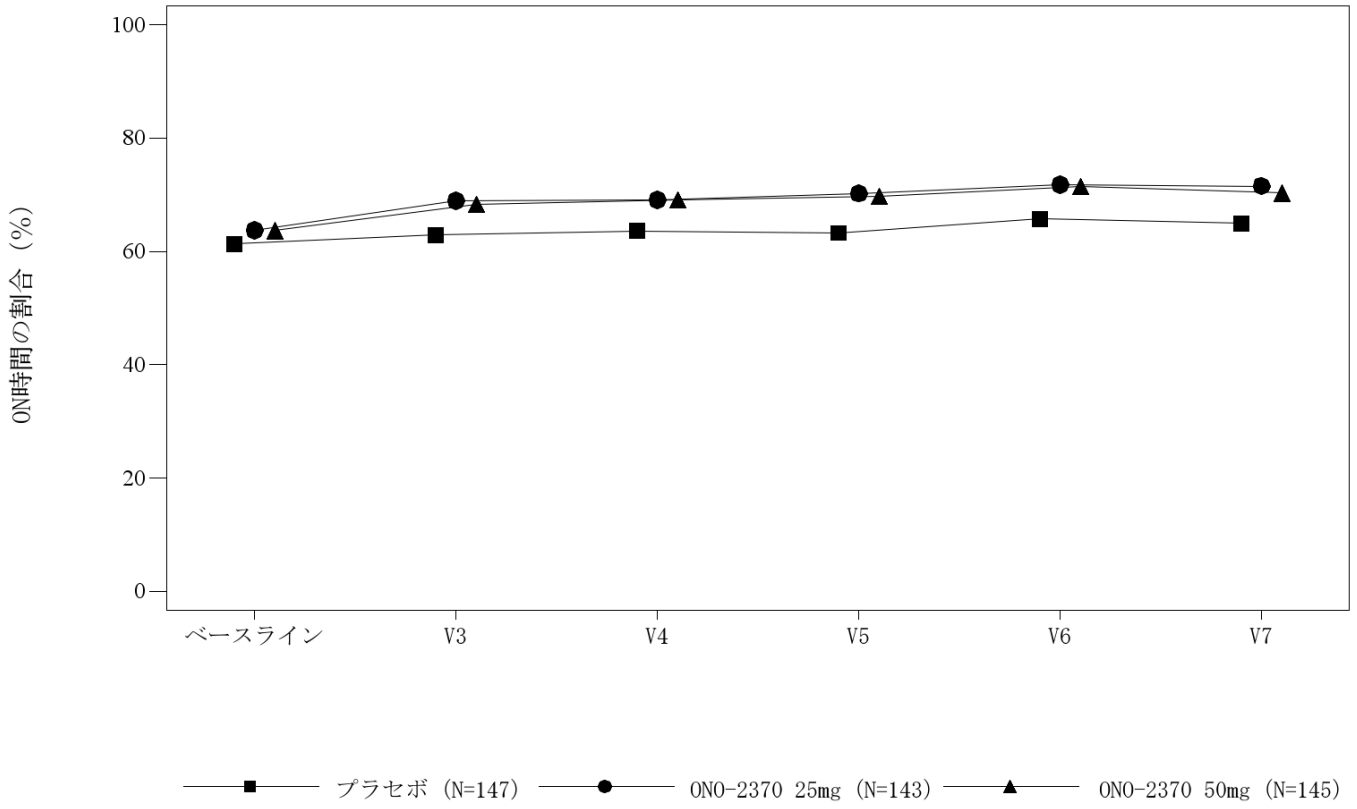
解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.1-5］

図 2.7.6.34-7　症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する ON 時間（合計）の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.1-6］

（2） UPDRS Ⅰ，UPDRS Ⅱ，UPDRS Ⅲ，UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C

a） UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝

二重盲検期の FAS を対象として，UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝について，最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.34-16 に示した．

ベースラインにおける UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝（平均値）は，プラセボ群で 25.3，オピカポン 25 mg 群で 24.9，50 mg 群で 23.8 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-31］．

UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-2.9，オピカポン 25 mg 群で-3.3，50 mg 群で-4.2 であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-0.4，50 mg 群で-1.3 であり，プラセボ群と比べて 50 mg 群で変化量が大きい傾向にあったが，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.0742）．

表 2.7.6.34-16 UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
n	141	133	127
LS Mean (SE)[a)]	-2.9 (0.5)	-3.3 (0.5)	-4.2 (0.5)
[95%CI][a)]	[-3.9, -1.9]	[-4.3, -2.2]	[-5.3, -3.1]
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.4 (0.7)	-1.3 (0.7)
[95%CI][a)]		[-1.9, 1.0]	[-2.8, 0.1]
p値[a)，b)]		p=0.5732　N.S.	p=0.0742　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した．
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05

ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-5］

b） UPDRS Ⅰスコア

二重盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅰスコアについて，最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.34-17 に示した．

ベースラインにおける UPDRS Ⅰスコア（平均値）は，プラセボ群で 1.1，オピカポン 25 mg 群で 1.0，50 mg 群で 0.8 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-32］.

UPDRS Ⅰスコアの最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.1，オピカポン 25 mg 群で 0.0，50 mg 群で-0.1 であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 0.1，50 mg 群で 0.0 であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.4620，p=0.6899）.

表 2.7.6.34-17　UPDRS Ⅰスコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
n	141	133	127
LS Mean (SE)[a)]	-0.1 (0.1)	0.0 (0.1)	-0.1 (0.1)
[95%CI][a)]	[-0.2, 0.0]	[-0.1, 0.1]	[-0.2, 0.1]
LS Mean Difference (SE)[a)]		0.1 (0.1)	0.0 (0.1)
[95%CI][a)]		[-0.1, 0.2]	[-0.1, 0.2]
p値[a)，b)]		p=0.4620　N.S.	p=0.6899　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した.
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-6］

c） UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコア

二重盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアについて，最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.34-18 に示した.

ベースラインにおける UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコア（平均値）は，プラセボ群で 12.7，オピカポン 25 mg 群で 13.2，50 mg 群で 12.7 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-33］.

UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.6，オピカポン 25 mg 群で-1.6，50 mg 群で-1.7 であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-0.9，50 mg 群で-1.0 であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0184，p=0.0098）.

表 2.7.6.34-18　UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
n	146	143	143
LS Mean (SE)[a)]	-0.6 (0.3)	-1.6 (0.3)	-1.7 (0.3)
[95%CI][a)]	[-1.2, -0.1]	[-2.1, -1.0]	[-2.2, -1.1]
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.9 (0.4)	-1.0 (0.4)
[95%CI][a)]		[-1.7, -0.2]	[-1.8, -0.2]
p値[a)，b)]		p=0.0184　*	p=0.0098　*

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した．
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-7］

d）　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコア

二重盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアについて，最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.34-19 に示した．

ベースラインにおける UPDRS Ⅱ（ON 時）スコア（平均値）は，プラセボ群で 5.5，オピカポン 25 mg 群で 5.4，50 mg 群で 4.6 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-34］．

UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.1，オピカポン 25 mg 群で-0.4，50 mg 群で-0.2 であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-0.3，50 mg 群で-0.2 であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.2315，p=0.4835）．

表 2.7.6.34-19　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
n	146	143	143
LS Mean (SE)[a)]	-0.1 (0.2)	-0.4 (0.2)	-0.2 (0.2)
[95%CI][a)]	[-0.4, 0.3]	[-0.7, 0.0]	[-0.6, 0.1]
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.3 (0.3)	-0.2 (0.3)
[95%CI][a)]		[-0.8, 0.2]	[-0.7, 0.3]
p値[a)，b)]		p=0.2315　N.S.	p=0.4835　N.S.

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した．
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05
ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-8］

e）　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコア

二重盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアについて，最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.34-20 に示した．

ベースラインにおける UPDRS Ⅲ（ON 時）スコア（平均値）は，プラセボ群で 18.6，オピカポン 25 mg 群で 18.5，50 mg 群で 18.4 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-35］．

UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-2.4，オピカポン 25 mg 群で-3.0，50 mg 群で-3.6 であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-0.6，50 mg 群で-1.2 であり，オピカポン 25 mg 群では統計学的に有意ではなかったが（p=0.3301），50 mg 群では有意であった（p=0.0400）．

表 2.7.6.34-20　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147	ONO-2370 25 mg N = 143	ONO-2370 50 mg N = 145
n	146	143	143
LS Mean (SE)[a)]	-2.4 (0.4)	-3.0 (0.4)	-3.6 (0.4)
[95%CI][a)]	[-3.2, -1.6]	[-3.8, -2.1]	[-4.5, -2.8]
LS Mean Difference (SE)[a)]		-0.6 (0.6)	-1.2 (0.6)
[95%CI][a)]		[-1.8, 0.6]	[-2.4, -0.1]
p値[a)，b)]		p=0.3301　N.S.	p=0.0400　*

a）投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した．
b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05

ONO-2370 = オピカポン；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-9］

f）　UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝，振戦スコア｛項目 16，20，21（ON 時）｝，固縮スコア｛項目 22（ON 時）｝，無動スコア｛項目 23，24，25，26，31（ON 時）｝，姿勢反射障害及び歩行障害スコア｛項目 13，14，15，29，30（ON 時）｝，並びにすくみスコア｛項目 14（ON 時）｝

二重盲検期の FAS を対象として，UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝について，最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.39-1 に示した．

ベースラインにおける UPDRS ジスキネジアスコア（平均値）は，プラセボ群で 0.5，オピカポン 25 mg 群で 0.5，50 mg 群で 0.7 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-36］．

UPDRS ジスキネジアスコアの最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.1，オピカポン 25 mg 群で 0.2，50 mg 群で 0.2 であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 0.2，50 mg 群で 0.2 であり，いずれも統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0239，p=0.0139）．

UPDRS 振戦スコア｛項目 16，20，21（ON 時）｝，固縮スコア｛項目 22（ON 時）｝，無動スコア｛項目 23，24，25，26，31（ON 時）｝，姿勢反射障害及び歩行障害スコア｛項目 13，14，15，29，30（ON 時）｝，並びにすくみスコア｛項目 14（ON 時）｝については，最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも統計学的に有意ではなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-48～表 14.1.2.2-52］．

（3） 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類

二重盲検期の FAS を対象として，改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）について，最終時点における頻度分布及び群間比較の結果を表 2.7.6.39-2 に示した．

ベースラインにおける改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布は，Stage 3 の被験者がプラセボ群で 40.8%（60/147 名），オピカポン 25 mg 群で 35.7%（51/143 名），50 mg 群で 40.0%（58/145 名）であり，Stage 4 又は 5 の被験者はいずれの投与群でも認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-54］．

最終時点における改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布は，Stage 3，4 及び 5 の被験者がプラセボ群でそれぞれ 32.2%（47/146 名），0.7%（1/146 名）及び 0.7%（1/146 名），オピカポン 25 mg 群でそれぞれ 25.2%（36/143 名），2.1%（3/143 名）及び 0.7%（1/143 名），50 mg 群でそれぞれ 25.2%（36/143 名），0.0%（0/143 名）及び 0.0%（0/143 名）であった．最終時点における頻度分布について，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.2919 及び p=0.1808）（総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.1-11）．

なお，ベースライン後は，Stage 3 以上の被験者の割合が概ねすべての投与群で低下した．V4 では，Stage 3，4 及び 5 の被験者がプラセボ群でそれぞれ 36.3%（53/146 名），0.7%（1/146 名）及び 0.0%（0/146 名），オピカポン 25 mg 群でそれぞれ 28.7%（41/143 名），0.7%（1/143 名）及び 0.0%（0/143 名），50 mg 群でそれぞれ 31.5%（45/143 名），0.0%（0/143 名）及び 0.0%（0/143 名）であった．V5 では，Stage 3，4 及び 5 の被験者がプラセボ群でそれぞれ 32.4%（47/145 名），1.4%（2/145 名）及び 0.7%（1/145 名），オピカポン 25 mg 群でそれぞれ 29.6%（42/142 名），0.7%（1/142 名）及び 0.0%（0/142 名），50 mg 群でそれぞれ 28.9%（39/135 名），0.0%（0/135 名）及び 0.0%（0/135 名）であった．V6 では，Stage 3，4 及び 5 の被験者がプラセボ群でそれぞれ 34.3%（49/143 名），0.7%（1/143 名）及び 0.0%（0/143 名），オピカポン 25 mg 群でそれぞれ 27.4%（37/135 名），1.5%（2/135 名）及び 0.0%（0/135 名），50 mg 群でそれぞれ 23.3%（30/129 名），0.0%（0/129 名）及び 0.0%（0/129 名）であった．V7 では，Stage 3，4 及び 5 の被験者がプラセボ群でそれぞれ 31.9%（45/141 名），0.7%（1/141 名）及び 0.0%（0/141 名），オピカポン 25 mg 群でそれぞれ 24.1%（32/133 名），2.3%（3/133 名）及び 0.8%（1/133 名），50 mg 群でそれぞれ 22.8%（29/127 名），0.0%（0/127 名）及び 0.0%（0/127 名）であった．ONO-2370 50 mg 群では，ベースライン後のすべての時点で Stage 4 又は 5 の被験者は認められなかった．

（4） Schwab and England ADL Scale

二重盲検期の FAS を対象として，Schwab and England ADL Scale について，最終時点における頻度分布及び群間比較の結果を表 2.7.6.39-3 に示した.

ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale の最終時点における頻度分布について，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（ON 時；それぞれ p=0.9038 及び p=0.2257，OFF 時；それぞれ p=0.7781 及び p=0.7901）.

（5） 全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）

二重盲検期の FAS を対象として，全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）について，最終時点における頻度分布及び群間比較の結果を表 2.7.6.34-21 に示した.

最終時点における全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布は，著明改善の被験者の割合がプラセボ群で 0.0%，オピカポン 25 mg 群で 3.5%，50 mg 群で 7.7%，中等度改善の被験者の割合がプラセボ群で 19.2%，オピカポン 25 mg 群で 21.0%，50 mg 群で 18.2%であった．最終時点における頻度分布について，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが，50 mg 群では改善傾向が認められた（それぞれ p=0.1589 及び p=0.0637）.

表 2.7.6.34-21　全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の最終時点における頻度分布及び群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］
解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 143 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
Wilcoxon 順位和検定[a)]		p=0.1589　N.S.	p=0.0637　N.S.
n	146	143	143
著明改善	0 (　0.0)	5 (　3.5)	11 (　7.7)
中等度改善	28 (19.2)	30 (21.0)	26 (18.2)
軽度改善	47 (32.2)	48 (33.6)	48 (33.6)
不変	56 (38.4)	49 (34.3)	48 (33.6)
軽度悪化	14 (　9.6)	7 (　4.9)	7 (　4.9)
中等度悪化	0 (　0.0)	4 (　2.8)	2 (　1.4)
著明悪化	1 (　0.7)	0 (　0.0)	1 (　0.7)
判定不能	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)

a）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05，判定不能は含めなかった．
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 11.4.1.2.1-13］

（6）　全般症状の変化（被験者の評価）

二重盲検期の FAS を対象として，全般症状の変化（被験者の評価）について，最終時点における頻度分布及び群間比較の結果を表 2.7.6.34-22 に示した．

最終時点における全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布は，著明改善の被験者の割合がプラセボ群で 0.7%，オピカポン 25 mg 群で 1.4%，50 mg 群で 4.2%，中等度改善の被験者の割合がプラセボ群で 11.0%，オピカポン 25 mg 群で 14.0%，50 mg 群で 13.3%であった．最終時点における頻度分布について，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが，改善傾向が認められた（それぞれ p=0.0530 及び p=0.0646）．

表 2.7.6.34-22　全般症状の変化（被験者の評価）の最終時点における頻度分布及び群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 143 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
Wilcoxon 順位和検定[a)]		p=0.0530　N.S.	p=0.0646　N.S.
n	145	143	143
著明改善	1 (　0.7)	2 (　1.4)	6 (　4.2)
中等度改善	16 (11.0)	20 (14.0)	19 (13.3)
軽度改善	41 (28.3)	54 (37.8)	49 (34.3)
不変	63 (43.4)	45 (31.5)	46 (32.2)
軽度悪化	18 (12.4)	18 (12.6)	16 (11.2)
中等度悪化	4 (　2.8)	2 (　1.4)	6 (　4.2)
著明悪化	2 (　1.4)	1 (　0.7)	0 (　0.0)
判定不能	0 (　0.0)	1 (　0.7)	1 (　0.7)

a）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05，判定不能は含めなかった．

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 11.4.1.2.1-14］

（7）　PDQ-39

a）　平均スコア

二重盲検期の FAS を対象として，PDQ-39 平均スコアについて，最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較の結果を表 2.7.6.39-4 に示した．

ベースラインにおける PDQ-39 平均スコア（平均値）は，プラセボ群で 22.35，オピカポン 25 mg 群で 23.16，50 mg 群で 19.77 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-71］．

PDQ-39 平均スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-1.97，オピカポン 25 mg 群で-1.72，50 mg 群で-1.99 であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で 0.26，50 mg 群で-0.02 であり，いずれも統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.7754，p=0.9867）．

b） サブスケールスコア（運動能，日常生活活動，情緒安定性，烙印，社会的支え，認知，コミュニケーション，身体的不具合）

二重盲検期の FAS を対象とした PDQ-39 サブスケールスコアは，いずれの投与群でも，ベースライン後の時点（V5 及び V7）で概ね低下が認められたが，投与群間で大きな違いはなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-62～表 14.1.2.2-69］.

（8） レボドパ 1 日投与量減少者の割合及び減少量

二重盲検期の FAS を対象として，用量調整期のレボドパ 1 日投与量減少者数の群間比較の結果を表 2.7.6.34-23 に示した.

用量調整期のレボドパ 1 日投与量減少者（用量調節期においてレボドパ 1 日投与量が減少している被験者）は，プラセボ群で 0.7%（1/145 名），オピカポン 25 mg 群で 4.9%（7/143 名），50 mg 群で 9.3%（13/140 名）であり，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれでも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0299 及び p=0.0008）．また，用量調整期のレボドパ 1 日投与量減少者の割合は，オピカポン 25 mg 群に比べて 50 mg 群で高い傾向にあった.

用量調整期（V2 から V4 まで）のレボドパ 1 日投与量の変化量（平均値）は，プラセボ群で-0.2 mg，オピカポン 25 mg 群で-3.7 mg，50 mg 群で-9.1 mg であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.2-73］.

表 2.7.6.34-23 用量調整期のレボドパ 1 日投与量減少者数の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 147 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 143 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 145 n （%）
n	145	143	140
レボドパ1日投与量減少者[a)]	1 (0.7)	7 (4.9)	13 (9.3)
レボドパ1日投与量非減少者	144 (99.3)	136 (95.1)	127 (90.7)
χ^2検定[b)]		p=0.0299 *	p=0.0008 *

a）用量調整期においてレボドパ1日投与量が減少している被験者をレボドパ1日投与量減少者とした.

b）* : p<0.05，N.S. : p>=0.05

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 11.4.1.2.1-16］

2） 非盲検期

（1） 症状日誌の記載に基づく各評価項目［OFF 時間，ON 時間（合計），日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間，ジスキネジアを伴わない ON 時間，睡眠時間］

a） 各時点における症状日誌の記載に基づく各評価項目の実測値

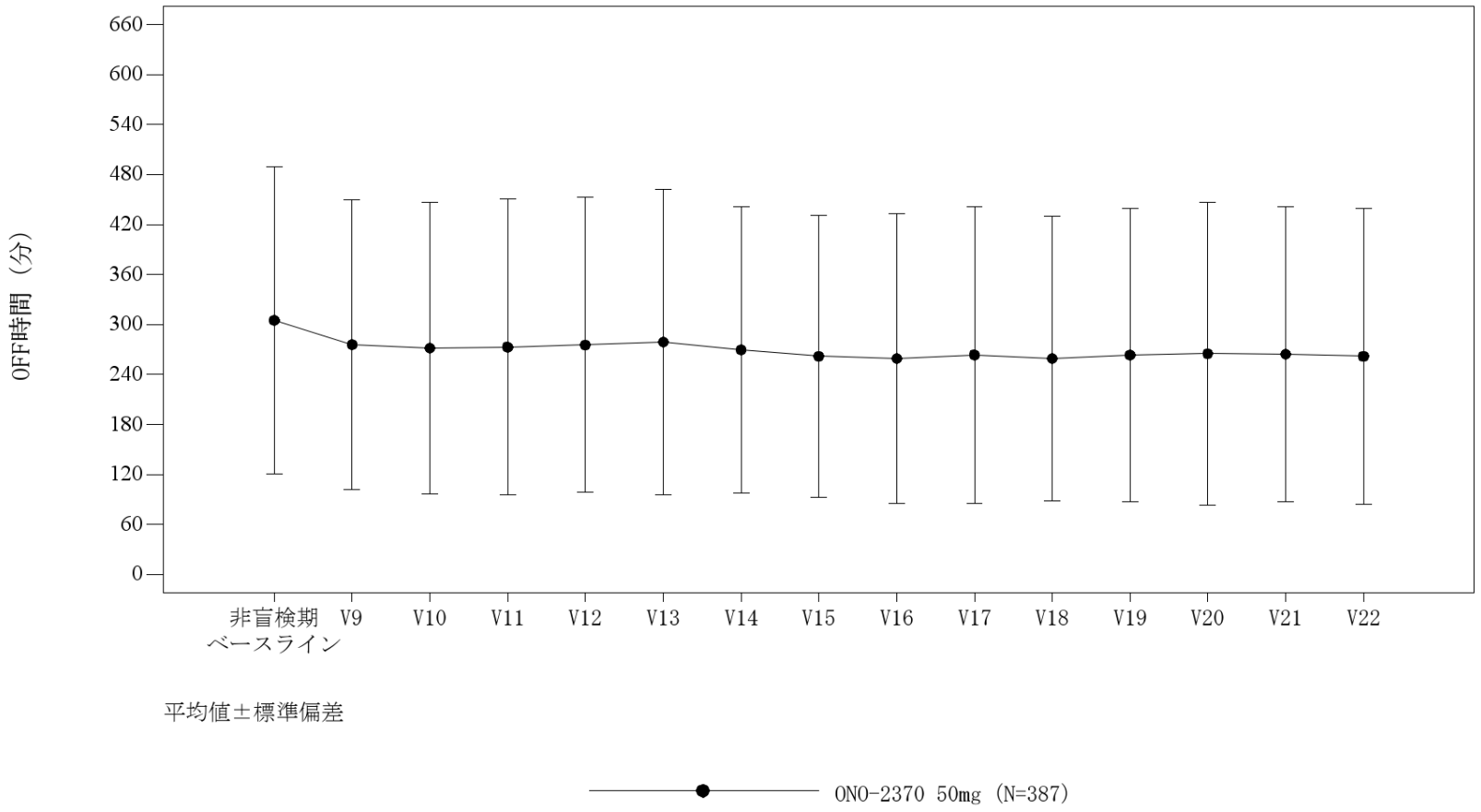
非盲検期の FAS を対象として，症状日誌の記載に基づく OFF 時間及び ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの推移をそれぞれ図 2.7.6.34-8 及び図 2.7.6.34-11 に，二重盲検期の投与群ごとの二重盲検期ベースラインからの推移をそれぞれ図 2.7.6.34-9 及び図 2.7.6.34-12 に，二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの推移をそれぞれ図 2.7.6.34-10 及び図 2.7.6.34-13 に示した．

OFF 時間の減少は非盲検期を通して持続しており，V9～V22 時点における OFF 時間の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-107.23～-85.87 分及び-43.28～-27.74 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-25 及び表 14.2.2.1-27］．二重盲検期の投与群がオピカポン 25 mg 群であった被験者（以下，DB 25 mg 群）及び 50 mg 群であった被験者（以下，DB 50 mg 群）では，OFF 時間の減少は非盲検期を通して持続しており，V9～V22 時点における OFF 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-32.88～-13.87 分及び-24.29～4.23 分であり，DB 25 mg 群では DB 50 mg 群と比較して，二重盲検期に比べて非盲検期で更に減少する傾向にあった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-55］．二重盲検期の投与群がプラセボ群であった被験者（以下，DB プラセボ群）では，OFF 時間は非盲検期への移行後に減少し，V9～V22 時点における OFF 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は-85.52～-52.35 分であった．

ON 時間（合計）の増加は非盲検期を通して持続しており，V9～V22 時点における ON 時間（合計）の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ 84.71～103.81 分及び 27.82～41.47 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-29 及び表 14.2.2.1-31］．DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群では，ON 時間（合計）の増加は非盲検期を通して持続しており，V9～V22 時点における ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ 9.53～33.36 分及び-4.81～11.91 分であり，DB 25 mg 群では DB 50 mg 群と比較して，二重盲検期に比べて非盲検期で更に増加する傾向にあった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-59］．DB プラセボ群では，ON 時間（合計）は非盲検期への移行後に増加し，V9～V22 時点における ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は 55.70～88.71 分であった．

V9～V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの睡眠時間の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ-10.00～5.00 分，-8.96～8.89 分及び 0.26～14.51 分であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-79］.

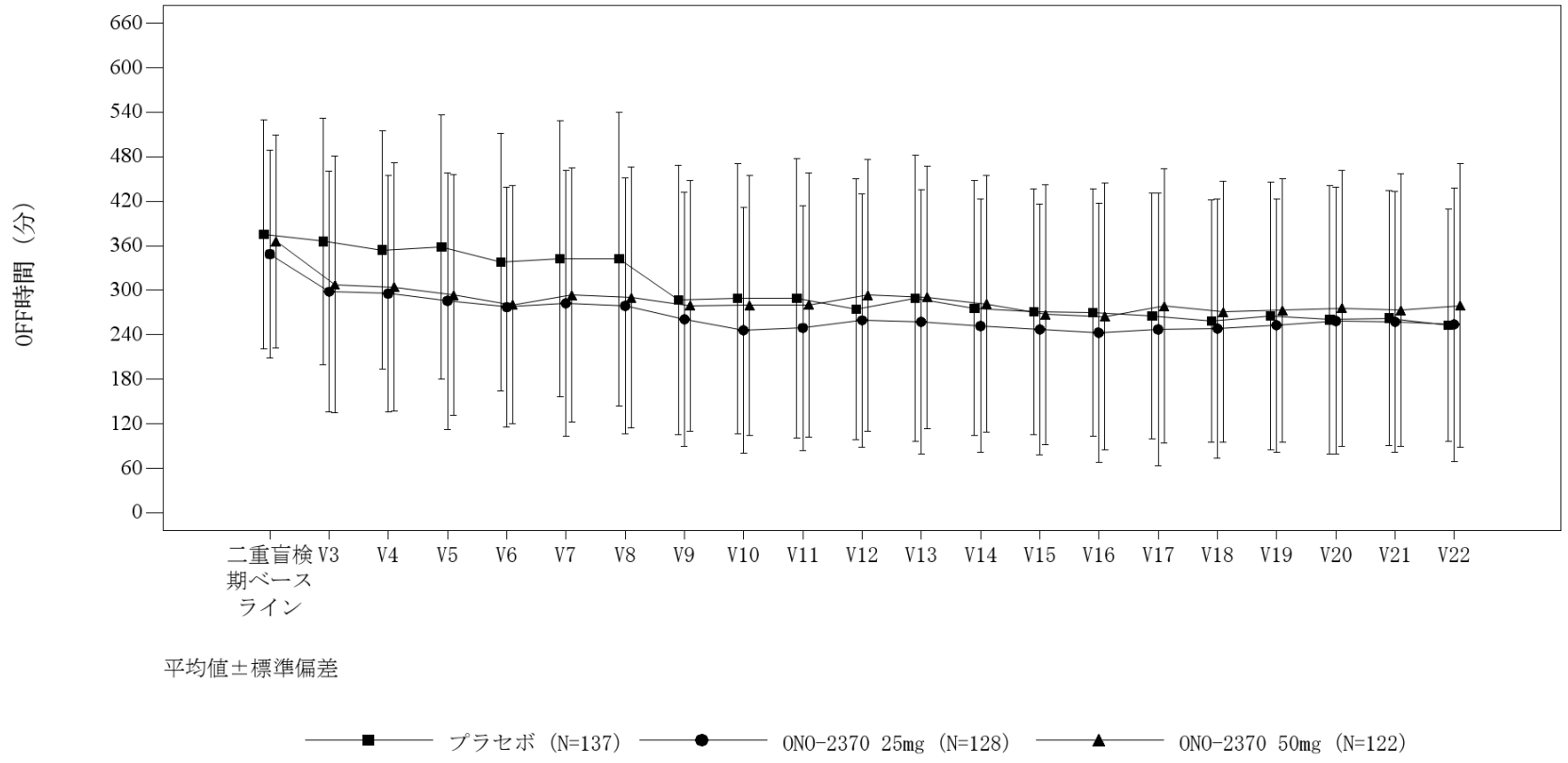
図 2.7.6.34-8　症状日誌の記載に基づく OFF 時間の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-1］

図 2.7.6.34-9　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）

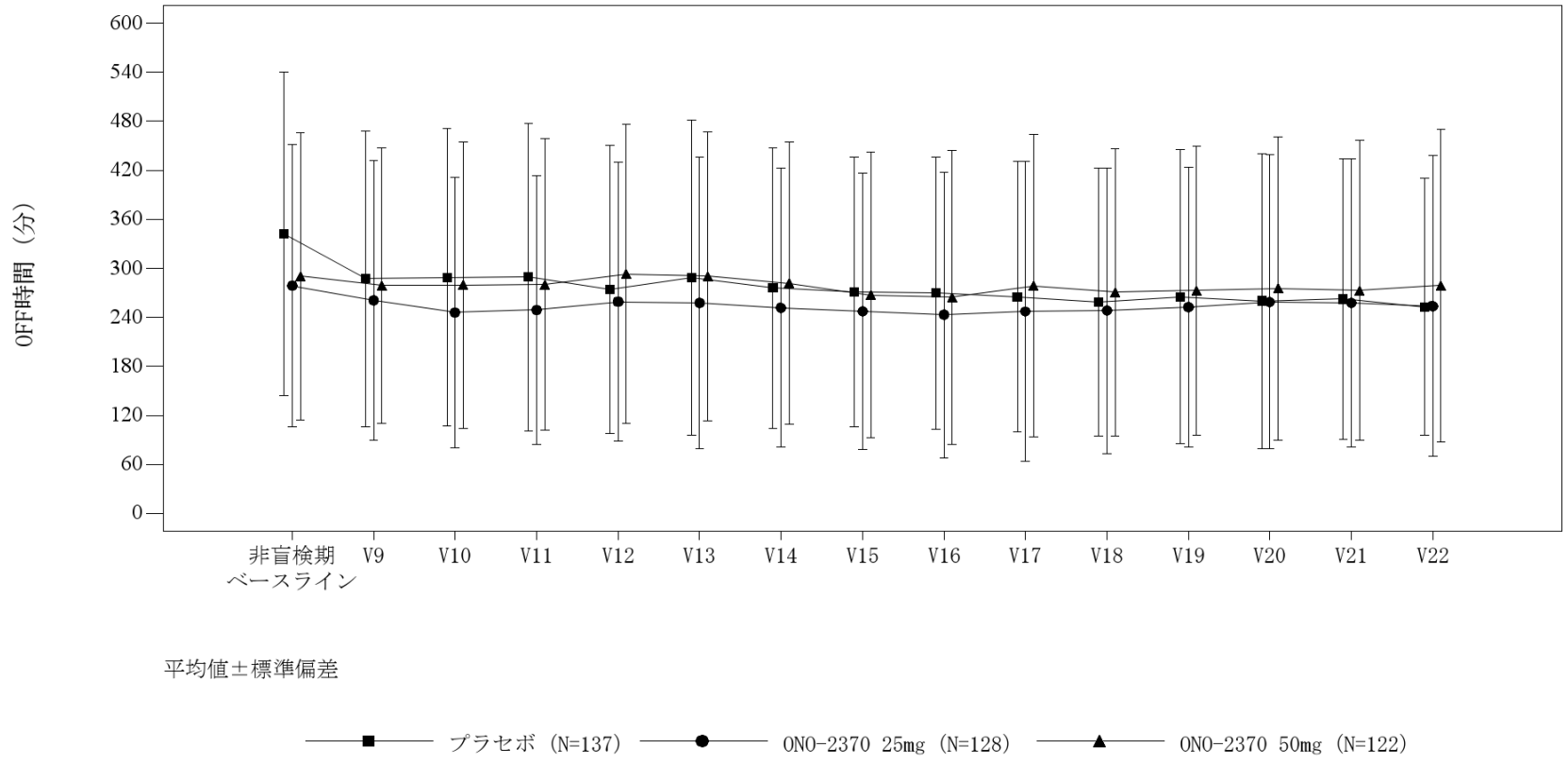
解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-2］

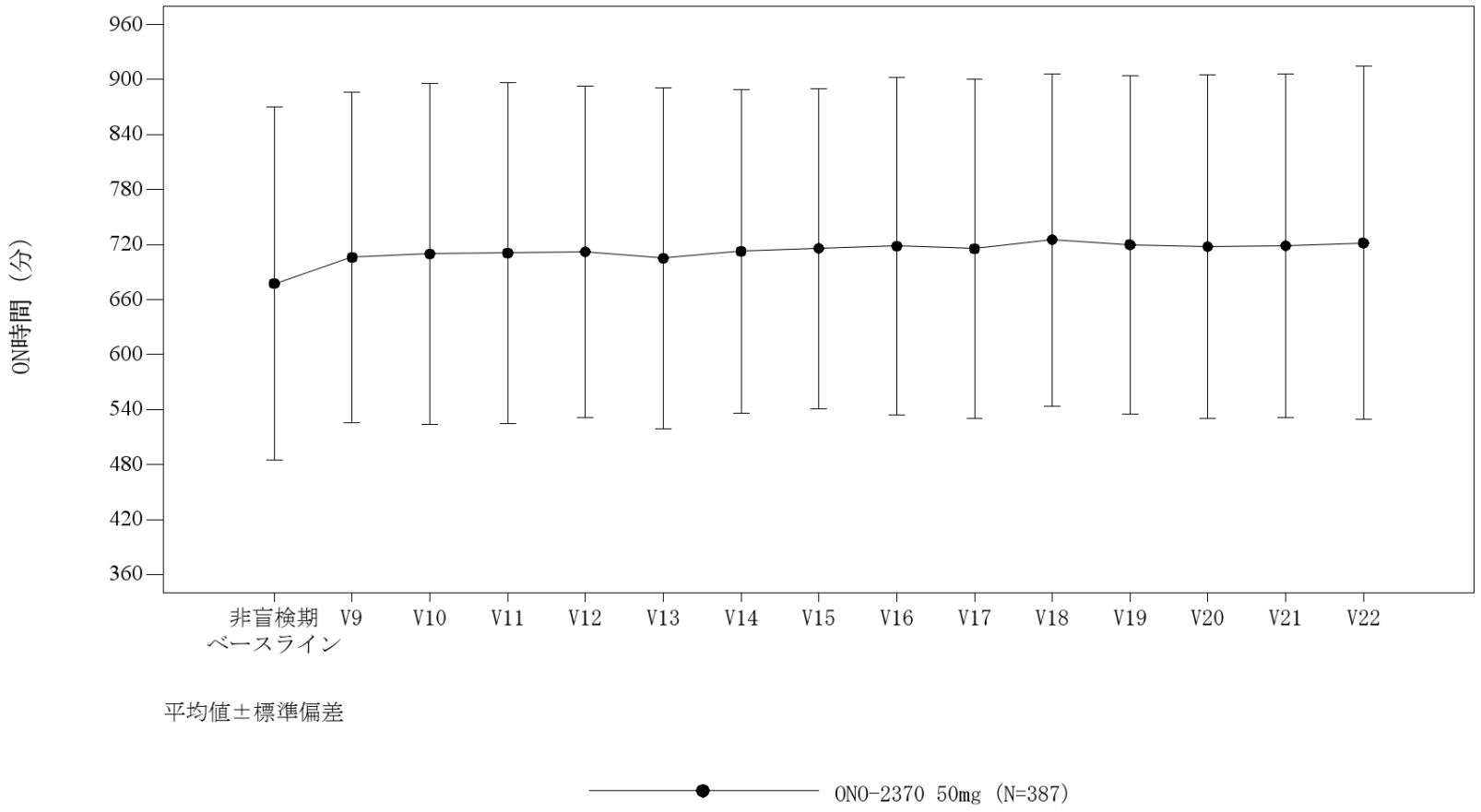
図 2.7.6.34-10　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく OFF 時間の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-3］

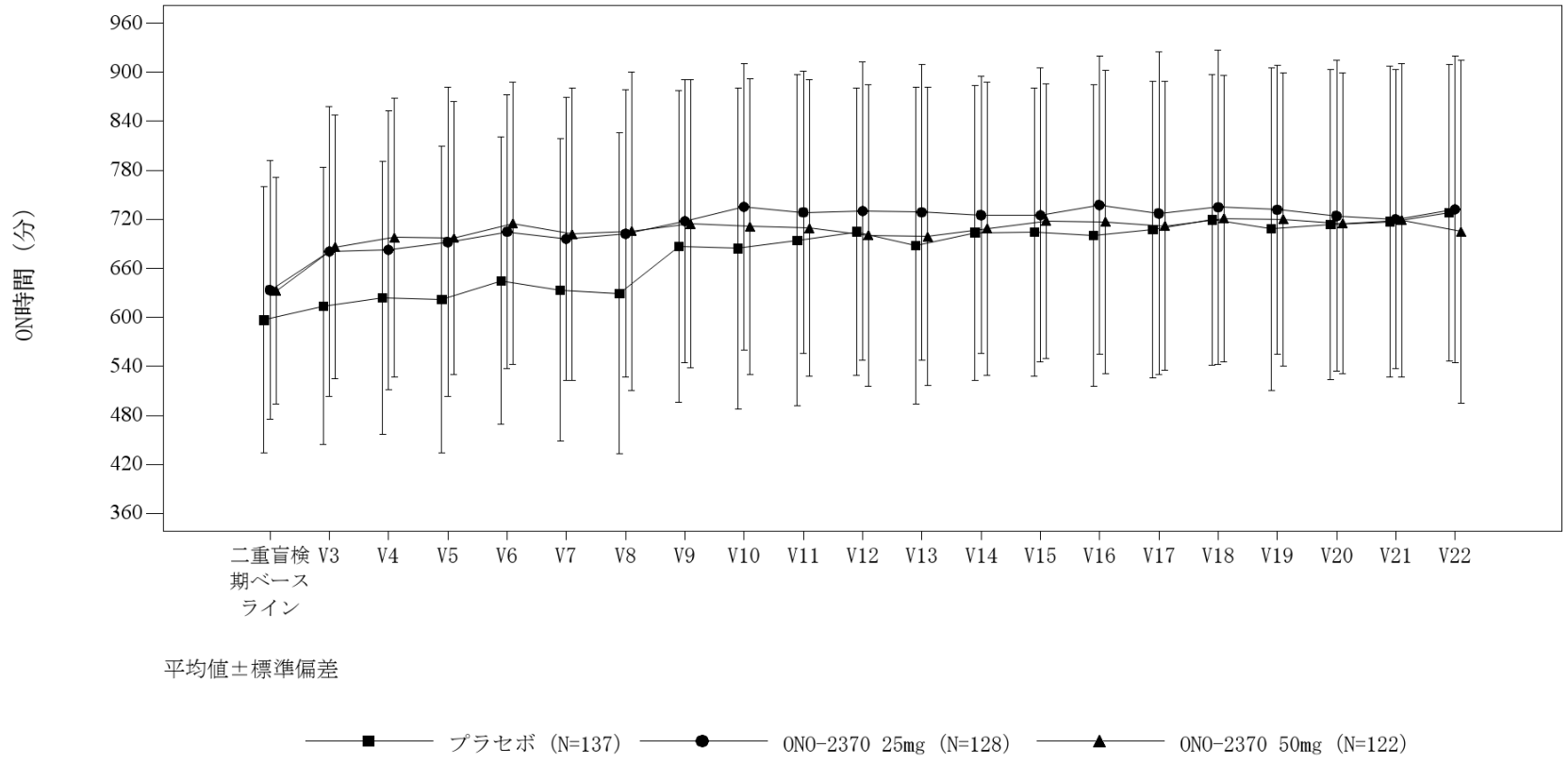
図 2.7.6.34-11　症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-4］

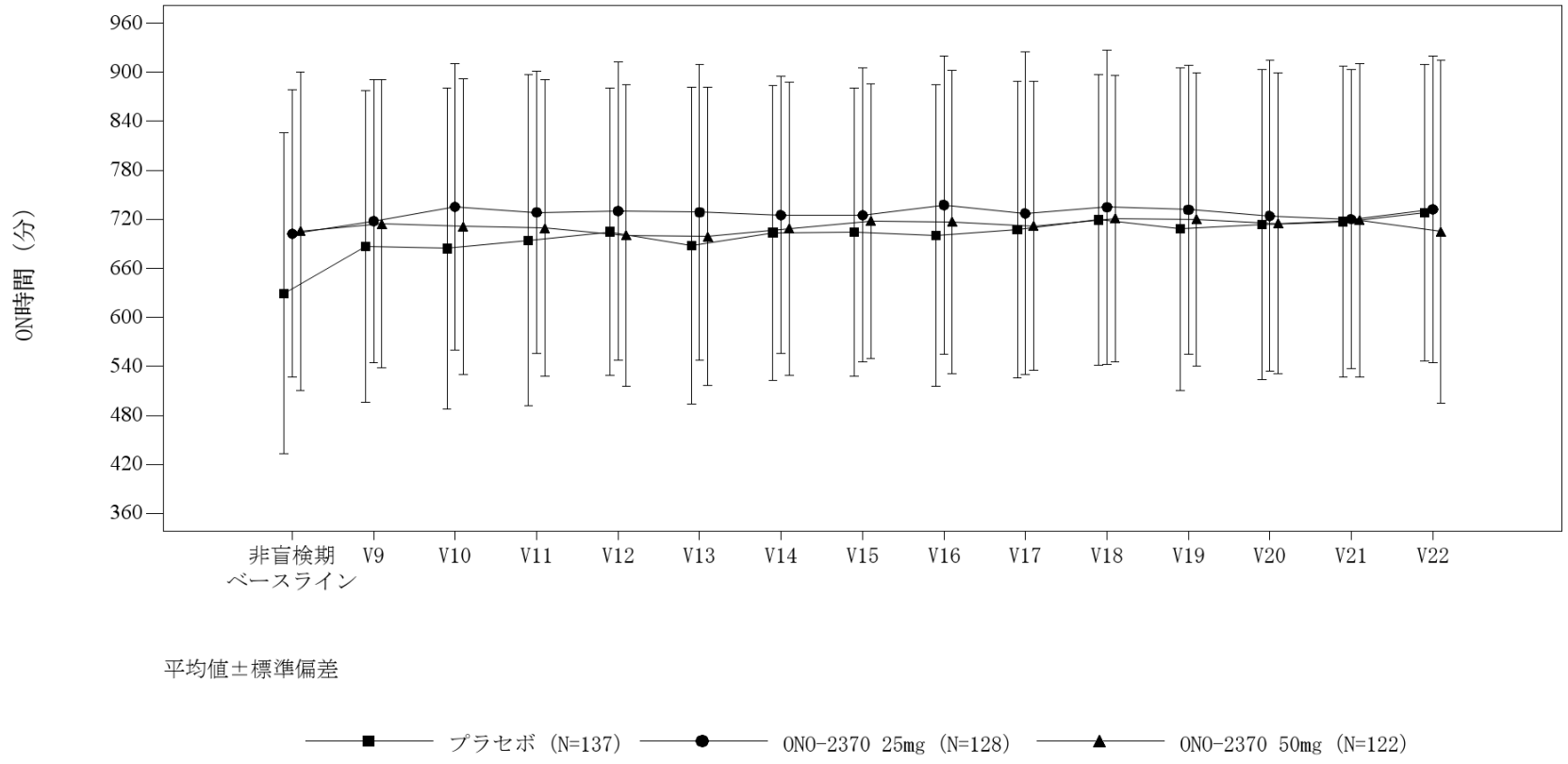
図 2.7.6.34-12　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）

解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-5］

図 2.7.6.34-13　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：FAS



ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-6］

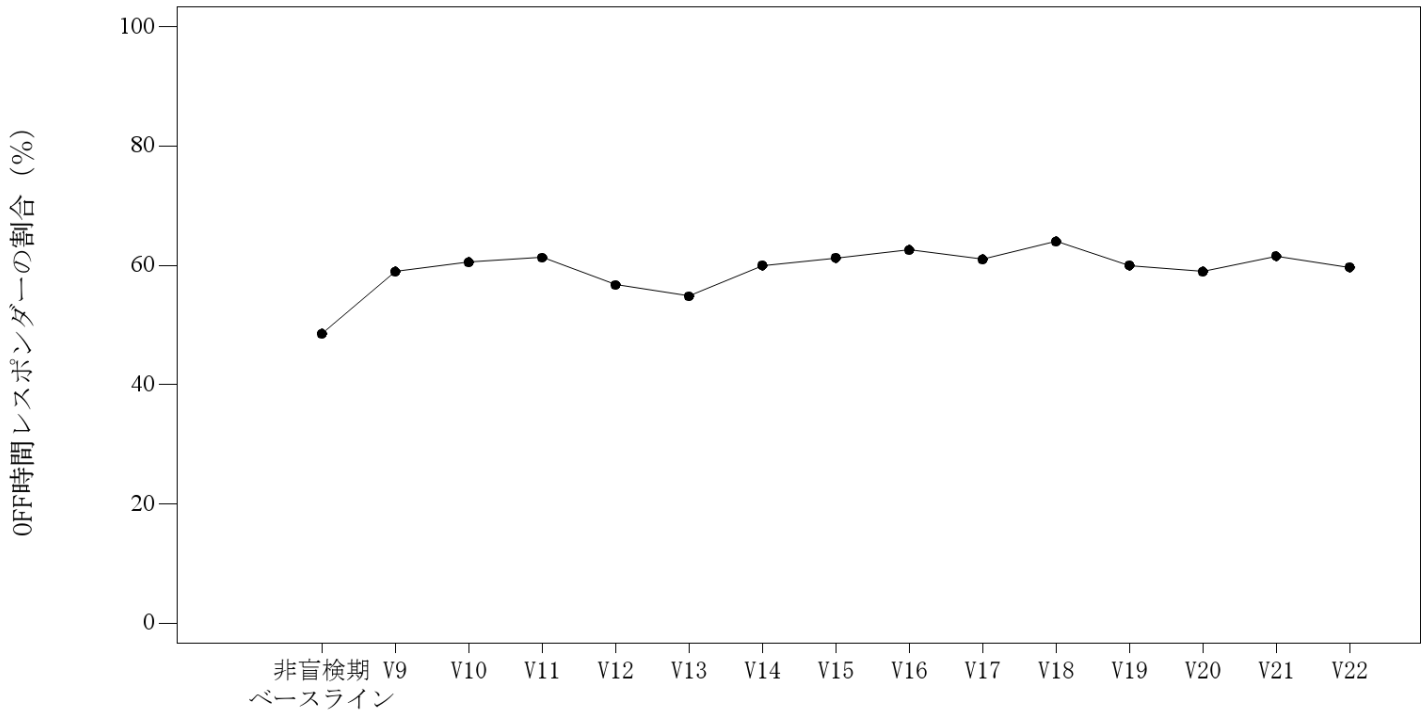
b） 各時点における OFF 時間レスポンダー（60 分），ON 時間レスポンダー（60 分）の割合

非盲検期の FAS を対象として，OFF 時間レスポンダー（60 分）及び ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移をそれぞれ図 2.7.6.34-14 及び図 2.7.6.34-17 に，二重盲検期の投与群ごとの二重盲検期ベースラインからの推移をそれぞれ図 2.7.6.34-15 及び図 2.7.6.34-18 に，二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの推移をそれぞれ図 2.7.6.34-16 及び図 2.7.6.34-19 に示した．

OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は非盲検期を通して維持されており，V9～V22 時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は 54.8～64.0%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-1］．DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群では，OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は非盲検期を通して維持されており，非盲検期ベースラインでそれぞれ 50.0%及び 55.7%であったのに対し，V9～V22 時点ではそれぞれ 53.3～63.0%及び 53.0～62.7%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-7］．DB プラセボ群では，OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は非盲検期への移行後に上昇し，非盲検期ベースライン（40.9%）に対し V9～V22 時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合は 55.1～69.2%であった．

ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は非盲検期を通して維持されており，V9～V22 時点における ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は 55.3～62.5%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-13］．DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群では，ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は非盲検期を通して維持されており，非盲検期ベースラインでそれぞれ 50.0%及び 56.6%であったのに対し，V9～V22 時点ではそれぞれ 53.7～62.4%及び 50.4～62.1%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-19］．DB プラセボ群では，ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は非盲検期への移行後に上昇し，非盲検期ベースライン（42.3%）に対し V9～V22 時点における ON 時間レスポンダー（60 分）の割合は 53.4～68.6%であった．

図 2.7.6.34-14　OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：FAS



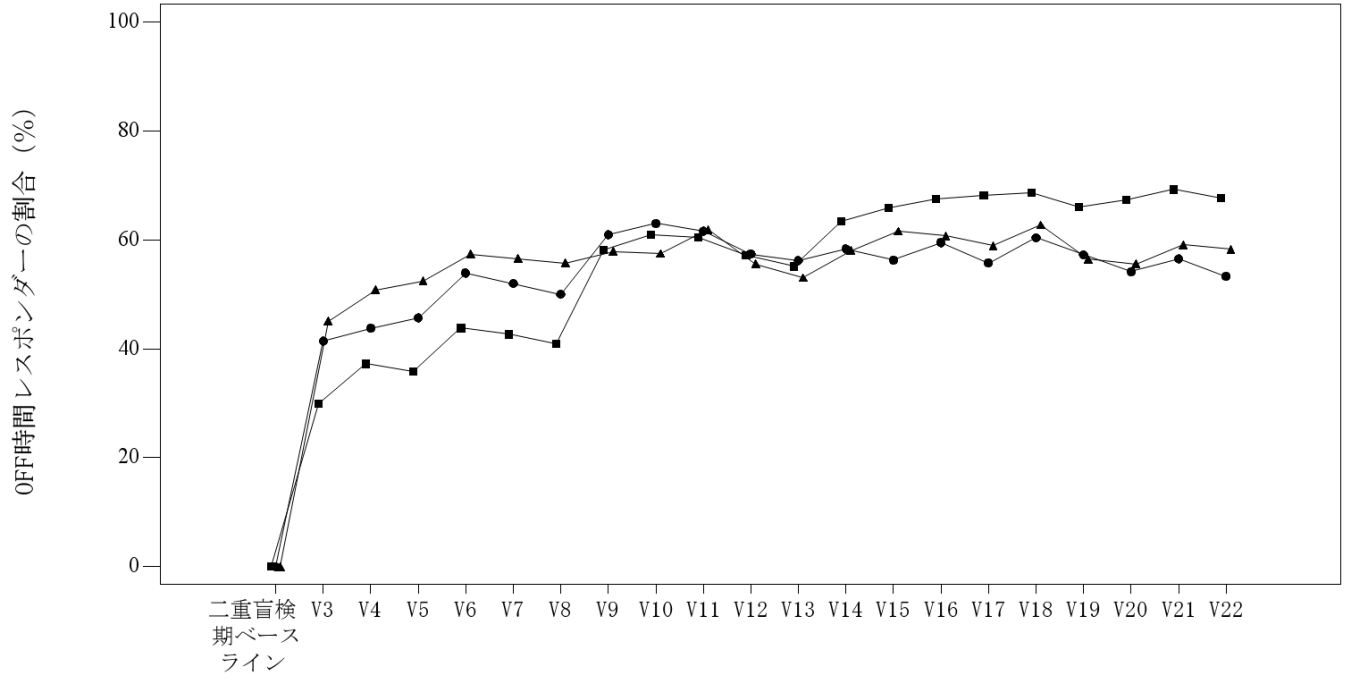
二重盲検期ベースラインと比べてOFF時間が定義した時間（60分）以上減少した被験者をOFF時間レスポンダーとした.

ONO-2370 50mg (N=387)

ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-10］

図 2.7.6.34-15　二重盲検期の投与群ごとの OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）

解析対象集団：FAS



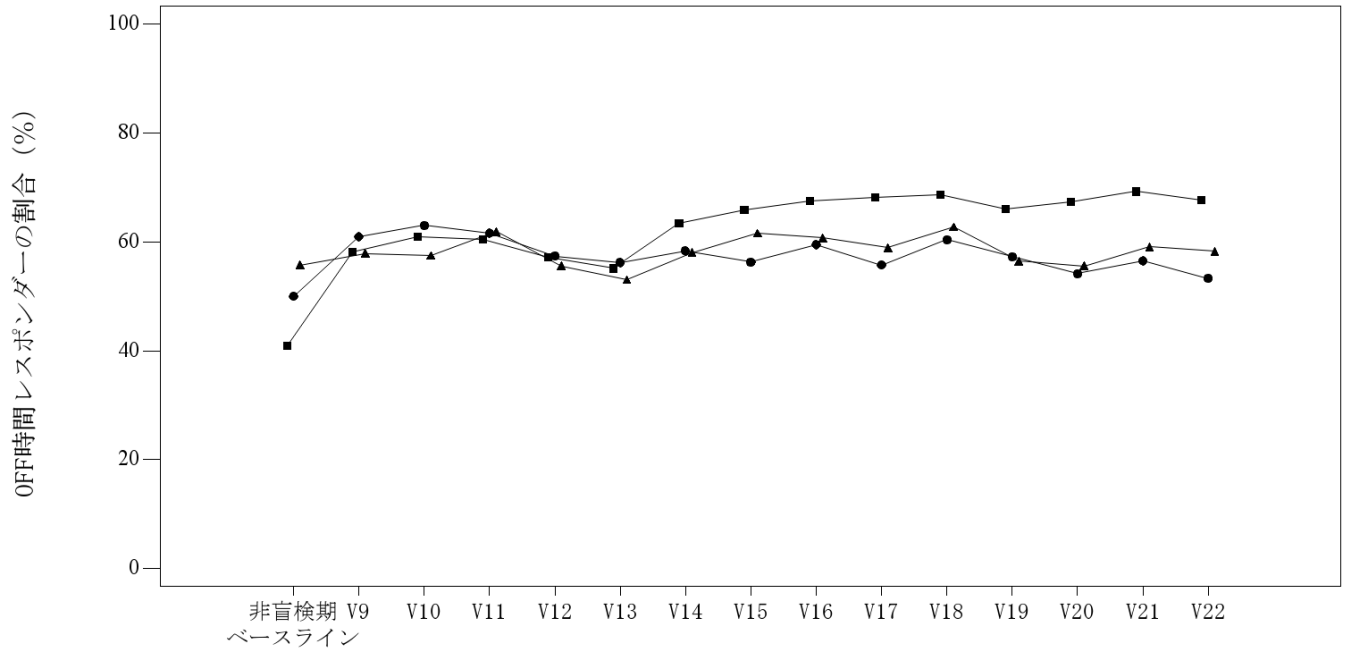
二重盲検期ベースラインと比べてOFF時間が定義した時間（60分）以上減少した被験者をOFF時間レスポンダーとした.

ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-11］

図 2.7.6.34-16　二重盲検期の投与群ごとの OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS



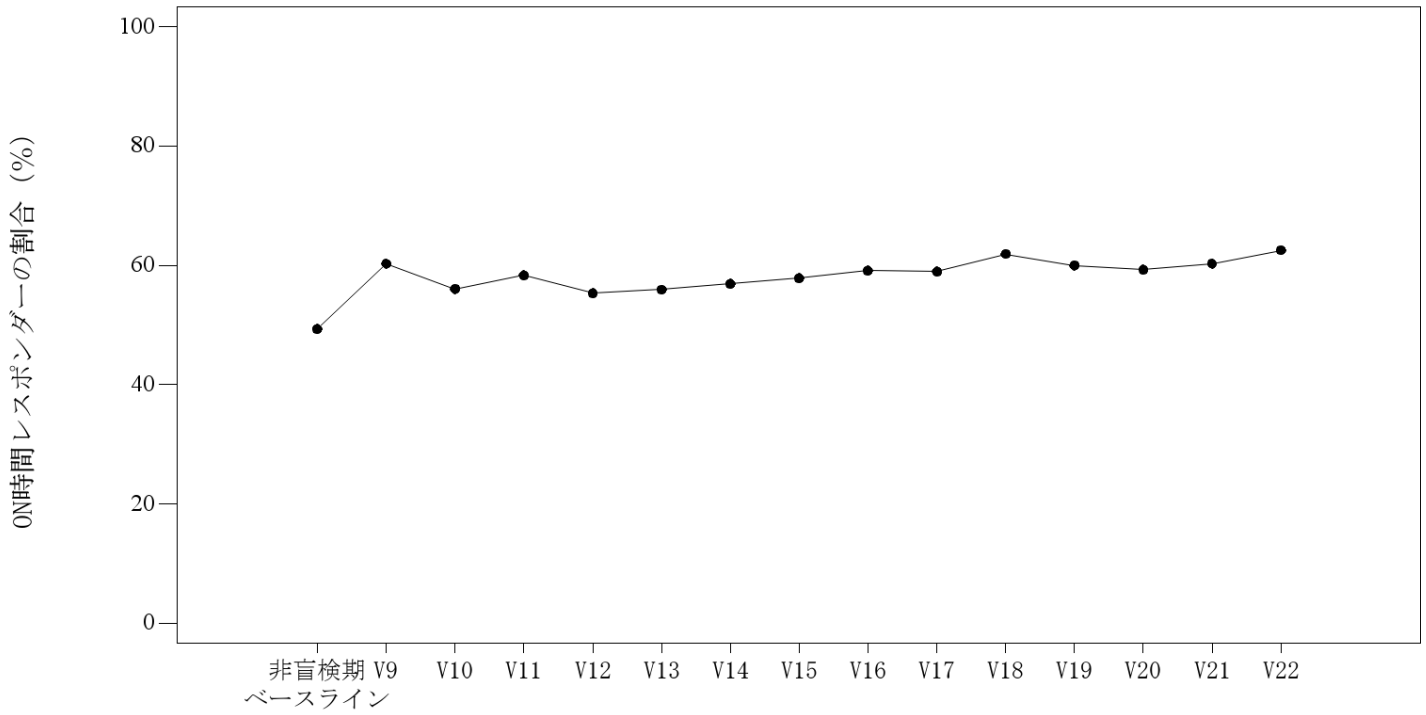
二重盲検期ベースラインと比べてOFF時間が定義した時間（60分）以上減少した被験者をOFF時間レスポンダーとした.

プラセボ（N=137）　ONO-2370 25mg（N=128）　ONO-2370 50mg（N=122）

ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-12］

図 2.7.6.34-17　ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）
解析対象集団：FAS



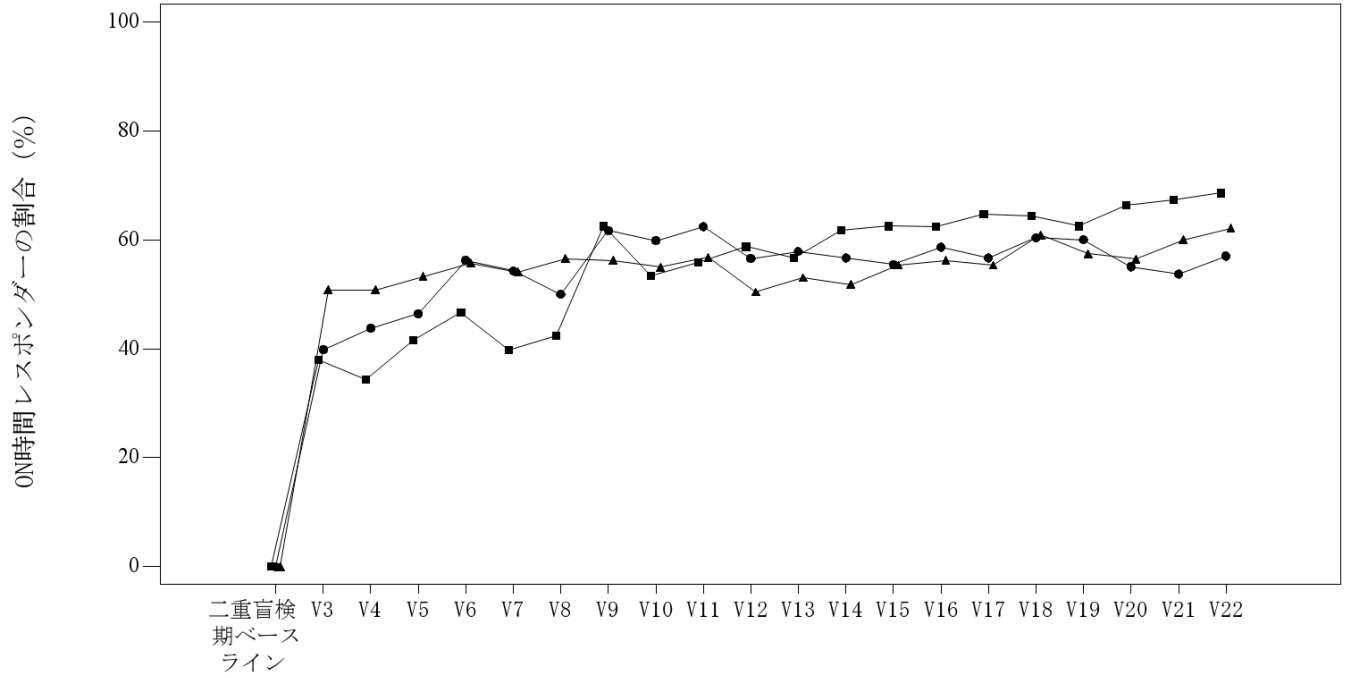
二重盲検期ベースラインと比べてON時間（合計）が定義した時間（60分）以上増加した被験者をON時間レスポンダーとした.

ONO-2370 50mg (N=387)

ONO-2370 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-13］

図 2.7.6.34-18　二重盲検期の投与群ごとの ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）

解析対象集団：FAS



二重盲検期ベースラインと比べてON時間（合計）が定義した時間（60分）以上増加した被験者をON時間レスポンダーとした.

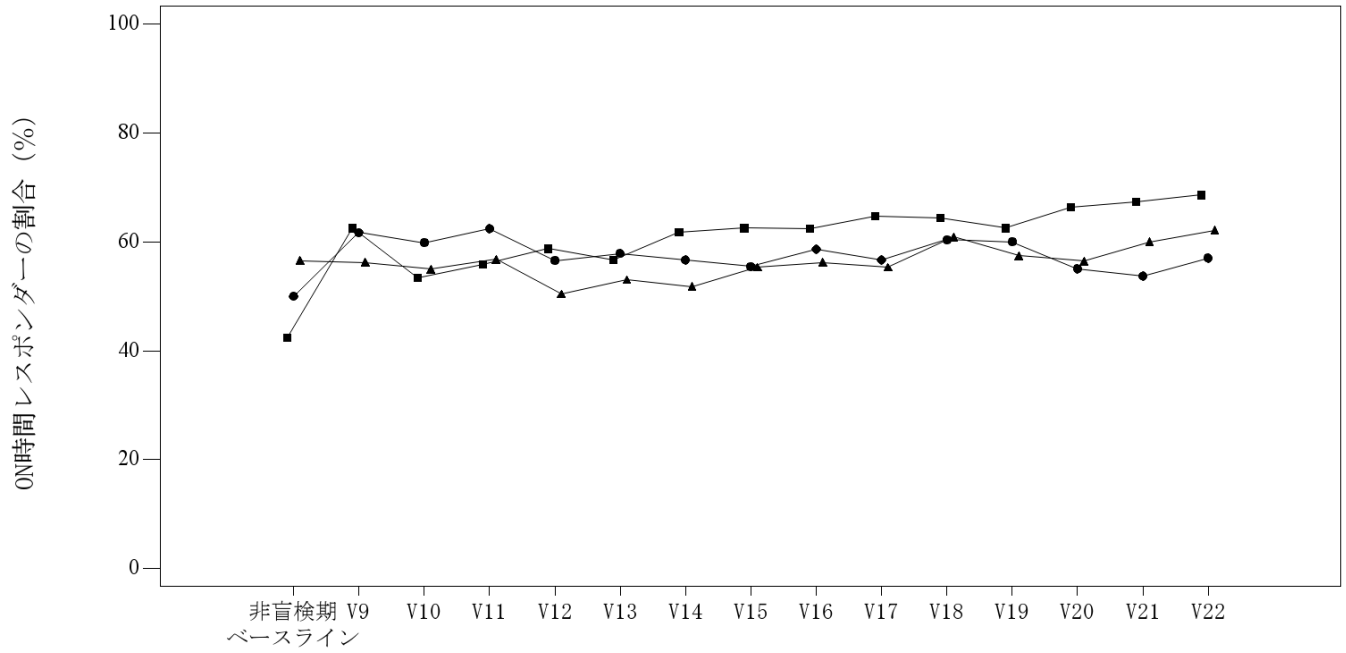
プラセボ（N=137）　ONO-2370 25mg（N=128）　ONO-2370 50mg（N=122）

ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-14］

図 2.7.6.34-19　二重盲検期の投与群ごとの ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS



二重盲検期ベースラインと比べてON時間（合計）が定義した時間（60分）以上増加した被験者をON時間レスポンダーとした.

プラセボ（N=137）　ONO-2370 25mg（N=128）　ONO-2370 50mg（N=122）

ONO-2370 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）図 11.4.1.2.2-15］

（2） UPDRS Ⅰ，UPDRS Ⅱ，UPDRS Ⅲ，UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C

a） UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝：44 項目

非盲検期の FAS を対象として，UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の二重盲検期又は非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-24 及び表 2.7.6.34-25 に示した．また，二重盲検期の投与群ごとの UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の非盲検期又は二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-26 及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-161］に示した．

UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ-4.8 及び-1.2 であった．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ-2.0，-0.6 及び-0.9 であった．

表 2.7.6.34-24　UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
二重盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	24.5 (13.9)
Median	24.0
Min - Max	1 - 83
V8	
n	386
Mean (SD)	20.9 (14.0)
Median	19.0
Min - Max	0 - 72
V16	
n	345
Mean (SD)	20.0 (13.9)
Median	19.0
Min - Max	0 - 71
V19	
n	329
Mean (SD)	19.7 (13.8)
Median	18.0
Min - Max	0 - 70
V22	
n	315
Mean (SD)	19.3 (13.6)
Median	17.0
Min - Max	0 - 65
変化量	
V8	
n	386
Mean (SD)	-3.5 (6.3)
Median	-3.0
Min - Max	-25 - 19

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-1］

表 2.7.6.34-24　UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V16	
n	345
Mean (SD)	-4.3 (7.6)
Median	-4.0
Min - Max	-28 - 15
V19	
n	329
Mean (SD)	-4.5 (7.7)
Median	-4.0
Min - Max	-30 - 21
V22	
n	315
Mean (SD)	-4.8 (7.9)
Median	-4.0
Min - Max	-30 - 24

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-1］

表 2.7.6.34-25　UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
非盲検期ベースライン	
n	386
Mean (SD)	20.9 (14.0)
Median	19.0
Min - Max	0 - 72
V16	
n	345
Mean (SD)	20.0 (13.9)
Median	19.0
Min - Max	0 - 71
V19	
n	329
Mean (SD)	19.7 (13.8)
Median	18.0
Min - Max	0 - 70
V22	
n	315
Mean (SD)	19.3 (13.6)
Median	17.0
Min - Max	0 - 65
変化量	
V16	
n	344
Mean (SD)	-0.9 (5.7)
Median	-0.5
Min - Max	-26 - 18
V19	
n	329
Mean (SD)	-0.8 (6.2)
Median	-1.0
Min - Max	-24 - 26

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-2］

表 2.7.6.34-25　UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	314
Mean (SD)	-1.2 (6.5)
Median	-1.0
Min - Max	-24 - 21

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-2］

表 2.7.6.34-26　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
実測値			
非盲検期ベースライン			
n	137	127	122
Mean (SD)	22.0 (13.8)	21.3 (14.0)	19.2 (14.3)
Median	20.0	19.0	17.0
Min - Max	1 - 66	1 - 61	0 - 72
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	19.5 (13.5)	21.2 (14.6)	19.4 (13.7)
Median	19.0	19.5	18.0
Min - Max	0 - 60	1 - 70	1 - 71
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	19.7 (13.7)	20.4 (14.1)	19.0 (13.7)
Median	18.0	18.5	18.0
Min - Max	0 - 61	1 - 66	0 - 70
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	19.3 (13.6)	20.2 (13.6)	18.3 (13.5)
Median	18.0	18.0	16.0
Min - Max	0 - 58	1 - 63	2 - 65
変化量			
V16			
n	117	115	112
Mean (SD)	-2.0 (6.0)	-0.2 (5.2)	-0.5 (5.7)
Median	-1.0	0.0	0.0
Min - Max	-24 - 17	-15 - 16	-26 - 18
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	-1.6 (6.2)	-0.2 (5.8)	-0.6 (6.6)
Median	-1.0	0.0	-1.0
Min - Max	-24 - 14	-16 - 19	-24 - 26

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-3］

表 2.7.6.34-26　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	106	103
Mean (SD)	-2.0 (6.6)	-0.6 (6.3)	-0.9 (6.5)
Median	-1.0	-0.5	0.0
Min - Max	-24 - 16	-19 - 17	-22 - 21

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-3］

b） UPDRS Ⅰスコア：4 項目

非盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅰスコアの二重盲検期又は非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-27 及び表 2.7.6.34-28 に示した．また，二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅰスコアの非盲検期又は二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-29 及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-165］に示した．

UPDRS Ⅰスコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ 0.0 及び 0.0 であった．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ 0.0，0.1 及び 0.0 であった．

表 2.7.6.34-27　UPDRS Ⅰスコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）

（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
二重盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	1.0 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 7
V8	
n	387
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 5
V16	
n	345
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 6
V19	
n	329
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 7
V22	
n	315
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 6
変化量	
V8	
n	387
Mean (SD)	0.0 (0.8)
Median	0.0
Min - Max	-4 - 3

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-4］

表 2.7.6.34-27　UPDRS Ⅰスコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）

（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V16	
n	345
Mean (SD)	0.0 (1.1)
Median	0.0
Min - Max	-6 - 5
V19	
n	329
Mean (SD)	0.0 (1.1)
Median	0.0
Min - Max	-5 - 6
V22	
n	315
Mean (SD)	0.0 (1.2)
Median	0.0
Min - Max	-5 - 4

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-4］

表 2.7.6.34-28　UPDRS Ⅰスコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）

（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
非盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 5
V16	
n	345
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 6
V19	
n	329
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 7
V22	
n	315
Mean (SD)	0.9 (1.3)
Median	0.0
Min - Max	0 - 6
変化量	
V16	
n	345
Mean (SD)	0.0 (1.0)
Median	0.0
Min - Max	-4 - 4
V19	
n	329
Mean (SD)	0.0 (1.0)
Median	0.0
Min - Max	-4 - 5

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-5］

表 2.7.6.34-28　UPDRS Ⅰスコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）

（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	315
Mean (SD)	0.0 (1.1)
Median	0.0
Min - Max	-4 - 4

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-5］

表 2.7.6.34-29　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅰスコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
実測値			
非盲検期ベースライン			
n	137	128	122
Mean (SD)	1.0 (1.3)	0.9 (1.3)	0.8 (1.2)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 5	0 - 5	0 - 4
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	0.9 (1.2)	1.0 (1.4)	0.7 (1.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 5	0 - 6	0 - 4
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	0.9 (1.3)	1.0 (1.5)	0.7 (1.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 6	0 - 7	0 - 4
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	0.9 (1.4)	1.0 (1.4)	0.7 (1.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 6	0 - 6	0 - 6
変化量			
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	-0.1 (1.0)	0.1 (0.9)	-0.1 (1.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-3 - 3	-3 - 3	-4 - 4
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	0.0 (1.1)	0.2 (1.1)	-0.1 (1.0)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-3 - 5	-3 - 5	-4 - 3

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-6］

表 2.7.6.34-29　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅰスコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	0.0 (1.1)	0.1 (1.1)	0.0 (1.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-3 - 4	-3 - 3	-4 - 3

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-6］

c） UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコア：13 項目

非盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの二重盲検期又は非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-30 及び表 2.7.6.34-31 に示した．また，二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの非盲検期又は二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-32 及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-169］に示した.

UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ-1.7 及び-0.3 であった．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ-0.9，0.0 及び 0.0 であった.

表 2.7.6.34-30　UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
二重盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	12.8 (7.0)
Median	11.0
Min - Max	1 - 41
V8	
n	387
Mean (SD)	11.3 (6.9)
Median	10.0
Min - Max	0 - 45
V10	
n	382
Mean (SD)	10.9 (6.8)
Median	9.0
Min - Max	0 - 38
V11	
n	372
Mean (SD)	10.8 (7.0)
Median	9.0
Min - Max	0 - 41
V13	
n	363
Mean (SD)	10.9 (6.8)
Median	9.0
Min - Max	0 - 38
V16	
n	345
Mean (SD)	10.7 (6.5)
Median	9.0
Min - Max	0 - 33

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-7］

表 2.7.6.34-30 UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V19	
n	329
Mean (SD)	10.6 (6.5)
Median	9.0
Min - Max	0 - 35
V22	
n	315
Mean (SD)	10.5 (6.2)
Median	9.0
Min - Max	0 - 32
変化量	
V8	
n	387
Mean (SD)	-1.4 (3.5)
Median	-1.0
Min - Max	-19 - 16
V10	
n	382
Mean (SD)	-1.8 (3.7)
Median	-1.0
Min - Max	-21 - 12
V11	
n	372
Mean (SD)	-1.9 (4.0)
Median	-1.0
Min - Max	-27 - 12
V13	
n	363
Mean (SD)	-1.9 (4.2)
Median	-1.0
Min - Max	-23 - 9

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-7］

表 2.7.6.34-30 UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V16	
n	345
Mean (SD)	-1.8 (4.3)
Median	-1.0
Min - Max	-25 - 14
V19	
n	329
Mean (SD)	-1.7 (4.1)
Median	-1.0
Min - Max	-25 - 10
V22	
n	315
Mean (SD)	-1.7 (4.3)
Median	-1.0
Min - Max	-26 - 12

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-7］

表 2.7.6.34-31　UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
非盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	11.3 (6.9)
Median	10.0
Min - Max	0 - 45
V10	
n	382
Mean (SD)	10.9 (6.8)
Median	9.0
Min - Max	0 - 38
V11	
n	372
Mean (SD)	10.8 (7.0)
Median	9.0
Min - Max	0 - 41
V13	
n	363
Mean (SD)	10.9 (6.8)
Median	9.0
Min - Max	0 - 38
V16	
n	345
Mean (SD)	10.7 (6.5)
Median	9.0
Min - Max	0 - 33
V19	
n	329
Mean (SD)	10.6 (6.5)
Median	9.0
Min - Max	0 - 35

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-8］

表 2.7.6.34-31 UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	315
Mean (SD)	10.5 (6.2)
Median	9.0
Min - Max	0 - 32
変化量	
V10	
n	382
Mean (SD)	-0.4 (2.4)
Median	0.0
Min - Max	-14 - 11
V11	
n	372
Mean (SD)	-0.5 (2.6)
Median	0.0
Min - Max	-20 - 8
V13	
n	363
Mean (SD)	-0.4 (2.8)
Median	0.0
Min - Max	-17 - 9
V16	
n	345
Mean (SD)	-0.4 (3.2)
Median	0.0
Min - Max	-18 - 15
V19	
n	329
Mean (SD)	-0.3 (3.3)
Median	0.0
Min - Max	-18 - 11

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-8］

表 2.7.6.34-31 UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	315
Mean (SD)	-0.3 (3.2)
Median	0.0
Min - Max	-19 - 11

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-8］

表 2.7.6.34-32　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
実測値			
非盲検期ベースライン			
n	137	128	122
Mean (SD)	12.1 (8.0)	11.4 (6.5)	10.4 (6.0)
Median	10.0	9.5	9.0
Min - Max	0 - 45	1 - 31	1 - 30
V10			
n	134	127	121
Mean (SD)	11.0 (7.5)	11.3 (6.7)	10.4 (6.1)
Median	9.5	9.0	9.0
Min - Max	0 - 38	1 - 31	0 - 30
V11			
n	130	125	117
Mean (SD)	10.7 (7.7)	11.3 (7.0)	10.4 (6.2)
Median	9.0	10.0	9.0
Min - Max	0 - 41	1 - 37	1 - 30
V13			
n	127	121	115
Mean (SD)	11.1 (7.6)	11.2 (6.2)	10.3 (6.5)
Median	10.0	10.0	8.0
Min - Max	0 - 38	1 - 29	0 - 30
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	10.4 (6.6)	11.3 (6.1)	10.4 (6.7)
Median	9.0	9.5	9.0
Min - Max	0 - 33	1 - 31	0 - 30
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	10.3 (6.5)	10.9 (6.0)	10.7 (7.1)
Median	9.5	10.0	9.0
Min - Max	0 - 34	1 - 31	0 - 35

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-9］

表 2.7.6.34-32　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	10.6 (6.2)	10.7 (5.8)	10.3 (6.6)
Median	10.0	10.0	8.0
Min - Max	1 - 32	1 - 24	0 - 29
変化量			
V10			
n	134	127	121
Mean (SD)	-1.0 (2.6)	-0.1 (2.4)	-0.1 (2.2)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-14 - 5	-10 - 11	-8 - 8
V11			
n	130	125	117
Mean (SD)	-1.2 (2.8)	-0.1 (2.7)	-0.1 (2.1)
Median	-1.0	0.0	0.0
Min - Max	-20 - 4	-9 - 8	-6 - 6
V13			
n	127	121	115
Mean (SD)	-1.0 (3.3)	0.0 (2.1)	-0.2 (2.7)
Median	-1.0	0.0	0.0
Min - Max	-17 - 8	-7 - 7	-9 - 9
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	-1.2 (3.4)	0.1 (2.9)	-0.1 (3.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-18 - 7	-7 - 15	-9 - 14
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	-1.1 (3.8)	0.0 (2.6)	0.2 (3.3)
Median	-1.0	0.0	0.0
Min - Max	-18 - 7	-8 - 7	-10 - 11

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-9］

表 2.7.6.34-32　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	-0.9 (3.8)	0.0 (2.6)	0.0 (3.0)
Median	-1.0	0.0	0.0
Min - Max	-19 - 8	-6 - 11	-10 - 8

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-9］

d） UPDRS Ⅱ（ON 時）スコア：13 項目

非盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの二重盲検期又は非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-33 及び表 2.7.6.34-34 に示した．また，二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの非盲検期又は二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-35 及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-173］に示した．

UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ-0.5 及び-0.1 であった．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ 0.0，-0.2 及び-0.1 であった．

表 2.7.6.34-33　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
二重盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	5.1 (4.7)
Median	4.0
Min - Max	0 - 28
V8	
n	387
Mean (SD)	4.8 (5.0)
Median	3.0
Min - Max	0 - 26
V10	
n	382
Mean (SD)	4.7 (4.9)
Median	3.0
Min - Max	0 - 26
V11	
n	372
Mean (SD)	4.7 (5.2)
Median	3.0
Min - Max	0 - 33
V13	
n	363
Mean (SD)	4.7 (5.0)
Median	3.0
Min - Max	0 - 25
V16	
n	345
Mean (SD)	4.6 (4.9)
Median	3.0
Min - Max	0 - 27

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-10］

表 2.7.6.34-33　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V19	
n	329
Mean (SD)	4.4 (4.7)
Median	3.0
Min - Max	0 - 26
V22	
n	315
Mean (SD)	4.3 (4.5)
Median	3.0
Min - Max	0 - 21
変化量	
V8	
n	387
Mean (SD)	-0.3 (2.3)
Median	0.0
Min - Max	-9 - 10
V10	
n	382
Mean (SD)	-0.5 (2.2)
Median	0.0
Min - Max	-12 - 9
V11	
n	372
Mean (SD)	-0.4 (2.6)
Median	0.0
Min - Max	-13 - 19
V13	
n	363
Mean (SD)	-0.4 (2.6)
Median	0.0
Min - Max	-14 - 12

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-10］

表 2.7.6.34-33　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V16	
n	345
Mean (SD)	-0.3 (2.8)
Median	0.0
Min - Max	-14 - 18
V19	
n	329
Mean (SD)	-0.4 (2.9)
Median	0.0
Min - Max	-14 - 15
V22	
n	315
Mean (SD)	-0.5 (2.8)
Median	0.0
Min - Max	-14 - 13

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-10］

表 2.7.6.34-34　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
非盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	4.8 (5.0)
Median	3.0
Min - Max	0 - 26
V10	
n	382
Mean (SD)	4.7 (4.9)
Median	3.0
Min - Max	0 - 26
V11	
n	372
Mean (SD)	4.7 (5.2)
Median	3.0
Min - Max	0 - 33
V13	
n	363
Mean (SD)	4.7 (5.0)
Median	3.0
Min - Max	0 - 25
V16	
n	345
Mean (SD)	4.6 (4.9)
Median	3.0
Min - Max	0 - 27
V19	
n	329
Mean (SD)	4.4 (4.7)
Median	3.0
Min - Max	0 - 26

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-11］

表 2.7.6.34-34　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	315
Mean (SD)	4.3 (4.5)
Median	3.0
Min - Max	0 - 21
変化量	
V10	
n	382
Mean (SD)	-0.1 (1.6)
Median	0.0
Min - Max	-6 - 8
V11	
n	372
Mean (SD)	0.0 (1.8)
Median	0.0
Min - Max	-9 - 10
V13	
n	363
Mean (SD)	-0.1 (1.9)
Median	0.0
Min - Max	-10 - 8
V16	
n	345
Mean (SD)	0.1 (2.1)
Median	0.0
Min - Max	-10 - 14
V19	
n	329
Mean (SD)	0.0 (2.2)
Median	0.0
Min - Max	-9 - 11

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-11］

表 2.7.6.34-34　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	315
Mean (SD)	-0.1 (2.2)
Median	0.0
Min - Max	-8 - 9

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-11］

表 2.7.6.34-35　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
実測値			
非盲検期ベースライン			
n	137	128	122
Mean (SD)	5.2 (5.2)	5.1 (5.0)	4.0 (4.8)
Median	4.0	4.0	2.5
Min - Max	0 - 26	0 - 26	0 - 24
V10			
n	134	127	121
Mean (SD)	4.8 (5.0)	5.2 (4.9)	3.9 (4.6)
Median	3.0	5.0	2.0
Min - Max	0 - 26	0 - 25	0 - 24
V11			
n	130	125	117
Mean (SD)	4.8 (5.3)	5.4 (5.5)	4.0 (4.8)
Median	3.0	4.0	2.0
Min - Max	0 - 32	0 - 33	0 - 25
V13			
n	127	121	115
Mean (SD)	5.1 (5.4)	4.8 (4.5)	4.0 (4.9)
Median	3.0	4.0	2.0
Min - Max	0 - 25	0 - 20	0 - 24
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	4.7 (4.6)	4.9 (4.8)	4.1 (5.2)
Median	4.0	4.0	2.5
Min - Max	0 - 21	0 - 25	0 - 27
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	4.6 (4.6)	4.5 (4.5)	4.1 (4.9)
Median	3.5	3.0	3.0
Min - Max	0 - 21	0 - 26	0 - 24

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-12］

表 2.7.6.34-35　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	4.7 (4.7)	4.4 (4.3)	3.8 (4.6)
Median	3.0	3.0	3.0
Min - Max	0 - 19	0 - 18	0 - 21
変化量			
V10			
n	134	127	121
Mean (SD)	-0.4 (1.6)	0.1 (1.5)	-0.1 (1.6)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-6 - 5	-5 - 8	-6 - 5
V11			
n	130	125	117
Mean (SD)	-0.3 (1.9)	0.3 (1.9)	-0.1 (1.7)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-6 - 6	-5 - 10	-9 - 4
V13			
n	127	121	115
Mean (SD)	-0.1 (1.9)	-0.1 (1.7)	-0.1 (2.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-7 - 7	-8 - 8	-10 - 6
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	0.0 (2.3)	0.2 (1.8)	0.0 (2.3)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-7 - 9	-6 - 8	-10 - 14
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	0.0 (2.3)	0.0 (2.3)	0.0 (2.0)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-7 - 7	-5 - 11	-9 - 9

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-12］

表 2.7.6.34-35　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	0.0 (2.6)	-0.2 (2.0)	-0.1 (2.1)
Median	0.0	0.0	0.0
Min - Max	-8 - 9	-7 - 7	-8 - 6

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-12］

e） UPDRS Ⅲ（ON 時）スコア：27 項目

非盲検期の FAS を対象として，UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの二重盲検期又は非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-36 及び表 2.7.6.34-37 に示した．また，二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの非盲検期又は二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-38 及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-177］に示した.

UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ-4.3 及び-1.1 であった．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ-2.0，-0.5 及び-0.7 であった.

表 2.7.6.34-36　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
二重盲検期ベースライン	
n	387
Mean (SD)	18.4 (10.1)
Median	18.0
Min - Max	0 - 56
V8	
n	386
Mean (SD)	15.2 (9.9)
Median	14.0
Min - Max	0 - 48
V10	
n	382
Mean (SD)	14.7 (10.1)
Median	13.5
Min - Max	0 - 50
V11	
n	369
Mean (SD)	14.5 (10.2)
Median	13.0
Min - Max	0 - 55
V13	
n	363
Mean (SD)	14.6 (10.1)
Median	14.0
Min - Max	0 - 52
V16	
n	345
Mean (SD)	14.6 (9.8)
Median	14.0
Min - Max	0 - 54

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-13］

表 2.7.6.34-36　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V19	
n	329
Mean (SD)	14.4 (9.9)
Median	13.0
Min - Max	0 - 51
V22	
n	315
Mean (SD)	14.1 (9.7)
Median	13.0
Min - Max	0 - 51
変化量	
V8	
n	386
Mean (SD)	-3.1 (5.1)
Median	-3.0
Min - Max	-25 - 21
V10	
n	382
Mean (SD)	-3.8 (5.7)
Median	-4.0
Min - Max	-25 - 22
V11	
n	369
Mean (SD)	-4.1 (5.7)
Median	-4.0
Min - Max	-24 - 20
V13	
n	363
Mean (SD)	-4.0 (5.9)
Median	-4.0
Min - Max	-24 - 15

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-13］

表 2.7.6.34-36　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V16	
n	345
Mean (SD)	-4.0 (6.1)
Median	-3.0
Min - Max	-26 - 13
V19	
n	329
Mean (SD)	-4.0 (6.3)
Median	-4.0
Min - Max	-25 - 15
V22	
n	315
Mean (SD)	-4.3 (6.3)
Median	-4.0
Min - Max	-25 - 17

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-13］

表 2.7.6.34-37　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
実測値	
非盲検期ベースライン	
n	386
Mean (SD)	15.2 (9.9)
Median	14.0
Min - Max	0 - 48
V10	
n	382
Mean (SD)	14.7 (10.1)
Median	13.5
Min - Max	0 - 50
V11	
n	369
Mean (SD)	14.5 (10.2)
Median	13.0
Min - Max	0 - 55
V13	
n	363
Mean (SD)	14.6 (10.1)
Median	14.0
Min - Max	0 - 52
V16	
n	345
Mean (SD)	14.6 (9.8)
Median	14.0
Min - Max	0 - 54
V19	
n	329
Mean (SD)	14.4 (9.9)
Median	13.0
Min - Max	0 - 51

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-14］

表 2.7.6.34-37　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	315
Mean (SD)	14.1 (9.7)
Median	13.0
Min - Max	0 - 51
変化量	
V10	
n	381
Mean (SD)	-0.6 (3.9)
Median	0.0
Min - Max	-20 - 19
V11	
n	368
Mean (SD)	-1.0 (4.3)
Median	0.0
Min - Max	-21 - 20
V13	
n	362
Mean (SD)	-0.8 (4.3)
Median	-0.5
Min - Max	-19 - 18
V16	
n	344
Mean (SD)	-0.9 (4.6)
Median	-1.0
Min - Max	-20 - 18
V19	
n	329
Mean (SD)	-0.8 (5.1)
Median	-1.0
Min - Max	-19 - 22

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-14］

表 2.7.6.34-37　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg
V22	
n	314
Mean (SD)	-1.1 (5.3)
Median	-1.0
Min - Max	-19 - 17

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-14］

表 2.7.6.34-38　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
実測値			
非盲検期ベースライン			
n	137	127	122
Mean (SD)	15.8 (9.6)	15.4 (10.1)	14.4 (10.1)
Median	15.0	13.0	13.0
Min - Max	0 - 42	0 - 48	0 - 46
V10			
n	134	127	121
Mean (SD)	14.6 (9.9)	14.8 (10.1)	14.9 (10.5)
Median	13.5	13.0	14.0
Min - Max	0 - 40	1 - 50	0 - 45
V11			
n	128	124	117
Mean (SD)	14.5 (10.2)	14.9 (10.7)	14.2 (9.7)
Median	13.0	13.5	14.0
Min - Max	0 - 51	0 - 55	0 - 46
V13			
n	127	121	115
Mean (SD)	14.5 (10.2)	15.2 (10.6)	14.1 (9.4)
Median	14.0	13.0	14.0
Min - Max	0 - 48	0 - 52	0 - 46
V16			
n	117	116	112
Mean (SD)	13.8 (9.4)	15.3 (10.4)	14.6 (9.5)
Median	14.0	14.0	15.0
Min - Max	0 - 37	1 - 54	0 - 46
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	14.1 (9.8)	14.8 (10.3)	14.2 (9.6)
Median	13.0	13.0	14.0
Min - Max	0 - 40	0 - 51	0 - 45

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-15］

表 2.7.6.34-38　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	107	103
Mean (SD)	13.6 (9.5)	14.8 (9.8)	13.8 (9.7)
Median	12.0	13.0	12.0
Min - Max	0 - 37	0 - 51	0 - 45
変化量			
V10			
n	134	126	121
Mean (SD)	-1.3 (4.1)	-0.9 (3.3)	0.4 (4.0)
Median	-1.0	0.0	0.0
Min - Max	-20 - 16	-13 - 8	-14 - 19
V11			
n	128	123	117
Mean (SD)	-1.6 (4.7)	-1.0 (4.0)	-0.4 (4.0)
Median	-1.0	-1.0	0.0
Min - Max	-21 - 20	-17 - 13	-13 - 10
V13			
n	127	120	115
Mean (SD)	-1.5 (4.5)	-0.4 (4.0)	-0.7 (4.3)
Median	-1.0	0.0	0.0
Min - Max	-19 - 13	-13 - 18	-16 - 17
V16			
n	117	115	112
Mean (SD)	-1.9 (4.7)	-0.5 (4.5)	-0.4 (4.6)
Median	-2.0	0.0	-0.5
Min - Max	-20 - 12	-13 - 12	-15 - 18
V19			
n	112	110	107
Mean (SD)	-1.5 (5.0)	-0.3 (4.7)	-0.6 (5.5)
Median	-1.0	-0.5	0.0
Min - Max	-19 - 13	-12 - 14	-16 - 22

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-15］

表 2.7.6.34-38　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）
解析対象集団：FAS

	プラセボ	ONO-2370 25 mg	ONO-2370 50 mg
V22			
n	105	106	103
Mean (SD)	-2.0 (5.0)	-0.5 (5.4)	-0.7 (5.3)
Median	-2.0	-1.0	0.0
Min - Max	-19 - 12	-17 - 17	-18 - 17

ONO-2370 = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；
UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 11.4.1.2.2-15］

f）　UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝：3 項目，振戦スコア｛項目 16，20，21（ON 時）｝：8 項目，固縮スコア｛項目 22（ON 時）｝：5 項目，無動スコア｛項目 23，24，25，26，31（ON 時）｝：9 項目，姿勢反射障害及び歩行障害スコア｛項目 13，14，15，29，30（ON 時）｝：5 項目，並びにすくみスコア｛項目 14（ON 時）｝：1 項目

非盲検期の FAS を対象として，UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝の二重盲検期又は非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.39-5 及び表 2.7.6.39-6 に示した．また，二重盲検期の投与群ごとの UPDRS ジスキネジアスコアの非盲検期又は二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.39-7 及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-181］に示した.

UPDRS ジスキネジアスコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ 0.3 及び 0.2 であった．二重盲検期の投与群ごとの V22 時点における非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ 0.4，0.1 及び 0.1 であった.

非盲検期の FAS を対象とした，UPDRS 振戦スコア｛項目 16，20，21（ON 時）｝の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点ではそれぞれ-0.7 及び-0.3 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-151 及び表 14.2.2.1-152］．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ-0.5，-0.2 及び-0.1 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-184］.

非盲検期の FAS を対象とした，UPDRS 固縮スコア｛項目 22（ON 時）｝の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ-1.2 及び-0.5 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-153 及び表 14.2.2.1-154］．二

重盲検期の投与群ごとの V22 時点における非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ-0.5，-0.5 及び-0.5 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-186］．

非盲検期の FAS を対象とした，UPDRS 無動スコア｛項目 23，24，25，26，31（ON 時）｝の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ-1.9 及び-0.3 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-155 及び表 14.2.2.1-156］．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ-0.8，0.0 及び-0.2 であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-188］．

非盲検期の FAS を対象とした，V22 時点における UPDRS 姿勢反射障害及び歩行障害スコア｛項目 13，14，15，29，30（ON 時）｝及び UPDRS すくみスコア｛項目 14（ON 時）｝の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）並びに二重盲検期の投与群ごとの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）については，大きな変化はなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-157，表 14.2.2.1-158 及び表 14.2.2.1-190 並びに表 14.2.2.1-159，表 14.2.2.1-160 及び表 14.2.2.1-192］．

（3） 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類

非盲検期の FAS を対象として，改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布を表 2.7.6.39-8 に，二重盲検期の投与群ごとの頻度分布を表 2.7.6.39-9 に示した．

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布は，非盲検期ベースラインでは Stage 3 の被験者が 26.1%，Stage 4 の被験者が 1.0%，Stage 5 の被験者が 0.0%であったのに対し，V22 時点では Stage 3 の被験者が 26.0%，Stage 4 の被験者が 1.6%，Stage 5 の被験者が 0.0%であった．二重盲検期の投与群ごとの改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群で，非盲検期ベースラインでは Stage 3 の被験者がそれぞれ 30.7%，24.2%及び 23.0%，Stage 4 の被験者がそれぞれ 1.5%，1.6%及び 0.0%であったのに対し，V22 時点では Stage 3 の被験者がそれぞれ 26.7%，27.1%及び 24.3%，Stage 4 の被験者がそれぞれ 1.9%，0.9%及び 1.9%であった．

（4） Schwab and England ADL Scale

非盲検期の FAS を対象として，Schwab and England ADL Scale の ON 時及び OFF 時の頻度分布を表 2.7.6.39-10 及び表 2.7.6.39-11 に，二重盲検期の投与群ごとの頻度分布を表 2.7.6.39-12 及び表 2.7.6.39-13 に示した．

V22 時点における Schwab and England ADL Scale（ON 時）の頻度分布は，非盲検期ベースラインと同様にスコア 80%以上の割合が大部分を占めた．また，V22 時点における Schwab and England ADL Scale（OFF 時）も非盲検期ベースラインと同様にスコア 60～90%の割合が大部分を占めた．二重盲検期の投与群ごとの頻度分布も，いずれの投与群でも同様の結果であった．

（5） 全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）

非盲検期の FAS を対象として，全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布を表 2.7.6.34-39 に，二重盲検期の投与群ごとの頻度分布を表 2.7.6.34-40 に示した．

全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布は，非盲検期ベースラインでは，著明改善の被験者の割合が 3.6%，中等度改善の被験者の割合が 19.1%，軽度改善の被験者の割合が 34.4%であったのに対し，V22 時点では著明改善と評価された被験者の割合が 7.9%，中等度改善と評価された被験者の割合が 32.4%，軽度改善と評価された被験者の割合が 35.9%であり，いずれも非盲検期ベースラインと比較して上昇した．二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群で，非盲検期ベースラインでは著明改善の被験者の割合がそれぞれ 2.2%，2.3%及び 6.6%，中等度改善の被験者の割合がそれぞれ 16.1%，17.2%及び 24.6%，軽度改善の被験者の割合がそれぞれ 32.8%，35.2%及び 35.2%であったのに対し，V22 時点では著明改善の被験者の割合がそれぞれ 9.5%，5.6%及び 8.7%，中等度改善の被験者の割合がそれぞれ 34.3%，29.0%及び 34.0%，軽度改善の被験者の割合がそれぞれ 37.1%，36.4%及び 34.0%であった．

表 2.7.6.34-39　全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg N = 387 n （%）
非盲検期ベースライン	
n	387
著明改善	14 (3.6)
中等度改善	74 (19.1)
軽度改善	133 (34.4)
不変	144 (37.2)
軽度悪化	20 (5.2)
中等度悪化	2 (0.5)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)
V10	
n	382
著明改善	22 (5.8)
中等度改善	99 (25.9)
軽度改善	145 (38.0)
不変	101 (26.4)
軽度悪化	15 (3.9)
中等度悪化	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)
V11	
n	373
著明改善	22 (5.9)
中等度改善	113 (30.3)
軽度改善	145 (38.9)
不変	77 (20.6)
軽度悪化	12 (3.2)
中等度悪化	2 (0.5)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	2 (0.5)

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 11.4.1.2.2-25］

表 2.7.6.34-39　全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg N = 387 n （%）
V13	
n	363
著明改善	32 (8.8)
中等度改善	91 (25.1)
軽度改善	151 (41.6)
不変	71 (19.6)
軽度悪化	15 (4.1)
中等度悪化	3 (0.8)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)
V16	
n	345
著明改善	29 (8.4)
中等度改善	103 (29.9)
軽度改善	134 (38.8)
不変	69 (20.0)
軽度悪化	10 (2.9)
中等度悪化	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)
V19	
n	329
著明改善	27 (8.2)
中等度改善	98 (29.8)
軽度改善	123 (37.4)
不変	65 (19.8)
軽度悪化	14 (4.3)
中等度悪化	2 (0.6)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-25］

表 2.7.6.34-39　全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg N = 387 n （%）
V22	
n	315
著明改善	25 (7.9)
中等度改善	102 (32.4)
軽度改善	113 (35.9)
不変	65 (20.6)
軽度悪化	10 (3.2)
中等度悪化	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-25］

表 2.7.6.34-40　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V4			
n	137	128	122
著明改善	0 (0.0)	4 (3.1)	3 (2.5)
中等度改善	10 (7.3)	14 (10.9)	21 (17.2)
軽度改善	53 (38.7)	56 (43.8)	57 (46.7)
不変	69 (50.4)	51 (39.8)	38 (31.1)
軽度悪化	5 (3.6)	3 (2.3)	3 (2.5)
中等度悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V5			
n	137	128	122
著明改善	0 (0.0)	3 (2.3)	7 (5.7)
中等度改善	20 (14.6)	20 (15.6)	28 (23.0)
軽度改善	40 (29.2)	55 (43.0)	42 (34.4)
不変	69 (50.4)	44 (34.4)	44 (36.1)
軽度悪化	8 (5.8)	4 (3.1)	1 (0.8)
中等度悪化	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
V6			
n	137	128	122
著明改善	3 (2.2)	1 (0.8)	9 (7.4)
中等度改善	19 (13.9)	25 (19.5)	25 (20.5)
軽度改善	46 (33.6)	49 (38.3)	43 (35.2)
不変	61 (44.5)	45 (35.2)	42 (34.4)
軽度悪化	8 (5.8)	7 (5.5)	3 (2.5)
中等度悪化	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-26］

表 2.7.6.34-40　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V7			
n	137	128	122
著明改善	0 (0.0)	4 (3.1)	11 (9.0)
中等度改善	27 (19.7)	28 (21.9)	23 (18.9)
軽度改善	45 (32.8)	43 (33.6)	45 (36.9)
不変	54 (39.4)	46 (35.9)	41 (33.6)
軽度悪化	11 (8.0)	4 (3.1)	2 (1.6)
中等度悪化	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V8			
n	137	128	122
著明改善	3 (2.2)	3 (2.3)	8 (6.6)
中等度改善	22 (16.1)	22 (17.2)	30 (24.6)
軽度改善	45 (32.8)	45 (35.2)	43 (35.2)
不変	56 (40.9)	49 (38.3)	39 (32.0)
軽度悪化	10 (7.3)	8 (6.3)	2 (1.6)
中等度悪化	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V10			
n	134	127	121
著明改善	8 (6.0)	4 (3.1)	10 (8.3)
中等度改善	36 (26.9)	35 (27.6)	28 (23.1)
軽度改善	57 (42.5)	46 (36.2)	42 (34.7)
不変	29 (21.6)	36 (28.3)	36 (29.8)
軽度悪化	4 (3.0)	6 (4.7)	5 (4.1)
中等度悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-26］

表 2.7.6.34-40　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V11			
n	130	125	118
著明改善	8 (6.2)	5 (4.0)	9 (7.6)
中等度改善	47 (36.2)	31 (24.8)	35 (29.7)
軽度改善	44 (33.8)	57 (45.6)	44 (37.3)
不変	26 (20.0)	24 (19.2)	27 (22.9)
軽度悪化	4 (3.1)	7 (5.6)	1 (0.8)
中等度悪化	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
V13			
n	127	121	115
著明改善	12 (9.4)	7 (5.8)	13 (11.3)
中等度改善	37 (29.1)	28 (23.1)	26 (22.6)
軽度改善	46 (36.2)	56 (46.3)	49 (42.6)
不変	24 (18.9)	24 (19.8)	23 (20.0)
軽度悪化	5 (3.9)	6 (5.0)	4 (3.5)
中等度悪化	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V16			
n	117	116	112
著明改善	10 (8.5)	7 (6.0)	12 (10.7)
中等度改善	38 (32.5)	32 (27.6)	33 (29.5)
軽度改善	45 (38.5)	49 (42.2)	40 (35.7)
不変	22 (18.8)	24 (20.7)	23 (20.5)
軽度悪化	2 (1.7)	4 (3.4)	4 (3.6)
中等度悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-26］

表 2.7.6.34-40　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）（続き 3）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V19			
n	112	110	107
著明改善	10 (8.9)	7 (6.4)	10 (9.3)
中等度改善	36 (32.1)	32 (29.1)	30 (28.0)
軽度改善	40 (35.7)	40 (36.4)	43 (40.2)
不変	21 (18.8)	26 (23.6)	18 (16.8)
軽度悪化	4 (3.6)	5 (4.5)	5 (4.7)
中等度悪化	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V22			
n	105	107	103
著明改善	10 (9.5)	6 (5.6)	9 (8.7)
中等度改善	36 (34.3)	31 (29.0)	35 (34.0)
軽度改善	39 (37.1)	39 (36.4)	35 (34.0)
不変	17 (16.2)	28 (26.2)	20 (19.4)
軽度悪化	3 (2.9)	3 (2.8)	4 (3.9)
中等度悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-26］

（6）　全般症状の変化（被験者の評価）

非盲検期の FAS を対象として，全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布を表 2.7.6.34-41 に，二重盲検期の投与群ごとの頻度分布を表 2.7.6.34-42 に示した.

全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布は，非盲検期ベースラインでは，著明改善の被験者の割合が 2.1%，中等度改善の被験者の割合が 14.2%，軽度改善の被験者の割合が 32.3%であったのに対し，V22 時点では著明改善の被験者の割合が 4.1%，中等度改善の被験者の割合が 22.2%，軽度改善の被験者の割合が 37.1%であり，いずれも非盲検期ベースラインと比較して上昇した．二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群で，非盲検期ベースラインで著明改善の被験者の割合がそれぞれ 1.5%，1.6%及び 3.3%，中等度改善の被験者の割合がそれぞれ 11.7%，14.1%及び 17.2%，軽度改善の被験者の割合がそれぞれ 25.5%，34.4%及び 37.7%であったのに対し，V22 時点では著明改善の被験者の割合がそれぞれ 6.7%，3.7%及び 1.9%，

中等度改善の被験者の割合がそれぞれ 21.9%，20.6%及び 24.3%，軽度改善の被験者の割合がそれぞれ 36.2%，32.7%及び 42.7%であった.

表 2.7.6.34-41　全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg N = 387 n （%）
非盲検期ベースライン	
n	387
著明改善	8 (2.1)
中等度改善	55 (14.2)
軽度改善	125 (32.3)
不変	140 (36.2)
軽度悪化	49 (12.7)
中等度悪化	9 (2.3)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	1 (0.3)
V10	
n	382
著明改善	16 (4.2)
中等度改善	78 (20.4)
軽度改善	151 (39.5)
不変	105 (27.5)
軽度悪化	28 (7.3)
中等度悪化	4 (1.0)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)
V11	
n	373
著明改善	21 (5.6)
中等度改善	69 (18.5)
軽度改善	166 (44.5)
不変	84 (22.5)
軽度悪化	26 (7.0)
中等度悪化	6 (1.6)
著明悪化	1 (0.3)
判定不能	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-27］

表 2.7.6.34-41　全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験, 非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg N = 387 n （%）
V13	
n	363
著明改善	18 (5.0)
中等度改善	73 (20.1)
軽度改善	138 (38.0)
不変	84 (23.1)
軽度悪化	42 (11.6)
中等度悪化	8 (2.2)
著明悪化	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)
V16	
n	345
著明改善	15 (4.3)
中等度改善	72 (20.9)
軽度改善	136 (39.4)
不変	75 (21.7)
軽度悪化	40 (11.6)
中等度悪化	6 (1.7)
著明悪化	1 (0.3)
判定不能	0 (0.0)
V19	
n	329
著明改善	11 (3.3)
中等度改善	72 (21.9)
軽度改善	116 (35.3)
不変	86 (26.1)
軽度悪化	33 (10.0)
中等度悪化	10 (3.0)
著明悪化	1 (0.3)
判定不能	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-27］

表 2.7.6.34-41　全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験, 非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg N = 387 n （%）
V22	
n	315
著明改善	13 (　4.1)
中等度改善	70 (22.2)
軽度改善	117 (37.1)
不変	80 (25.4)
軽度悪化	27 (　8.6)
中等度悪化	7 (　2.2)
著明悪化	1 (　0.3)
判定不能	0 (　0.0)

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 11.4.1.2.2-27］

表 2.7.6.34-42　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V4			
n	137	128	122
著明改善	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (3.3)
中等度改善	8 (5.8)	17 (13.3)	19 (15.6)
軽度改善	48 (35.0)	46 (35.9)	51 (41.8)
不変	73 (53.3)	54 (42.2)	43 (35.2)
軽度悪化	5 (3.6)	7 (5.5)	5 (4.1)
中等度悪化	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
V5			
n	137	128	122
著明改善	0 (0.0)	3 (2.3)	6 (4.9)
中等度改善	20 (14.6)	21 (16.4)	18 (14.8)
軽度改善	32 (23.4)	53 (41.4)	48 (39.3)
不変	70 (51.1)	41 (32.0)	46 (37.7)
軽度悪化	12 (8.8)	7 (5.5)	4 (3.3)
中等度悪化	2 (1.5)	2 (1.6)	0 (0.0)
著明悪化	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
V6			
n	137	128	122
著明改善	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (4.1)
中等度改善	15 (10.9)	14 (10.9)	18 (14.8)
軽度改善	40 (29.2)	54 (42.2)	48 (39.3)
不変	59 (43.1)	42 (32.8)	41 (33.6)
軽度悪化	21 (15.3)	13 (10.2)	9 (7.4)
中等度悪化	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (0.8)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-28］

表 2.7.6.34-42　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V7			
n	137	128	122
著明改善	1 (0.7)	2 (1.6)	6 (4.9)
中等度改善	16 (11.7)	18 (14.1)	18 (14.8)
軽度改善	39 (28.5)	49 (38.3)	45 (36.9)
不変	60 (43.8)	41 (32.0)	39 (32.0)
軽度悪化	17 (12.4)	15 (11.7)	12 (9.8)
中等度悪化	4 (2.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
著明悪化	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
V8			
n	137	128	122
著明改善	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (3.3)
中等度改善	16 (11.7)	18 (14.1)	21 (17.2)
軽度改善	35 (25.5)	44 (34.4)	46 (37.7)
不変	61 (44.5)	39 (30.5)	40 (32.8)
軽度悪化	17 (12.4)	22 (17.2)	10 (8.2)
中等度悪化	6 (4.4)	2 (1.6)	1 (0.8)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
V10			
n	134	127	121
著明改善	5 (3.7)	4 (3.1)	7 (5.8)
中等度改善	30 (22.4)	26 (20.5)	22 (18.2)
軽度改善	59 (44.0)	50 (39.4)	42 (34.7)
不変	32 (23.9)	37 (29.1)	36 (29.8)
軽度悪化	7 (5.2)	9 (7.1)	12 (9.9)
中等度悪化	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.7)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-28］

表 2.7.6.34-42　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V11			
n	130	125	118
著明改善	8 (6.2)	4 (3.2)	9 (7.6)
中等度改善	27 (20.8)	22 (17.6)	20 (16.9)
軽度改善	56 (43.1)	63 (50.4)	47 (39.8)
不変	28 (21.5)	24 (19.2)	32 (27.1)
軽度悪化	9 (6.9)	11 (8.8)	6 (5.1)
中等度悪化	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.5)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V13			
n	127	121	115
著明改善	5 (3.9)	6 (5.0)	7 (6.1)
中等度改善	28 (22.0)	25 (20.7)	20 (17.4)
軽度改善	46 (36.2)	45 (37.2)	47 (40.9)
不変	28 (22.0)	33 (27.3)	23 (20.0)
軽度悪化	16 (12.6)	10 (8.3)	16 (13.9)
中等度悪化	4 (3.1)	2 (1.7)	2 (1.7)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V16			
n	117	116	112
著明改善	7 (6.0)	5 (4.3)	3 (2.7)
中等度改善	21 (17.9)	25 (21.6)	26 (23.2)
軽度改善	51 (43.6)	44 (37.9)	41 (36.6)
不変	24 (20.5)	26 (22.4)	25 (22.3)
軽度悪化	11 (9.4)	15 (12.9)	14 (12.5)
中等度悪化	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.8)
著明悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-28］

表 2.7.6.34-42　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）（続き 3）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V19			
n	112	110	107
著明改善	4 (3.6)	4 (3.6)	3 (2.8)
中等度改善	27 (24.1)	20 (18.2)	25 (23.4)
軽度改善	36 (32.1)	38 (34.5)	42 (39.3)
不変	30 (26.8)	32 (29.1)	24 (22.4)
軽度悪化	13 (11.6)	10 (9.1)	10 (9.3)
中等度悪化	2 (1.8)	5 (4.5)	3 (2.8)
著明悪化	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V22			
n	105	107	103
著明改善	7 (6.7)	4 (3.7)	2 (1.9)
中等度改善	23 (21.9)	22 (20.6)	25 (24.3)
軽度改善	38 (36.2)	35 (32.7)	44 (42.7)
不変	27 (25.7)	33 (30.8)	20 (19.4)
軽度悪化	9 (8.6)	8 (7.5)	10 (9.7)
中等度悪化	1 (1.0)	4 (3.7)	2 (1.9)
著明悪化	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11.4.1.2.2-28］

（7） PDQ-39

非盲検期の FAS を対象として，PDQ-39 平均スコアの二重盲検期又は非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.39-14 及び表 2.7.6.39-15 に，二重盲検期の投与群ごとの PDQ-39 平均スコアの非盲検期又は二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.39-16 及び［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-243］に示した.

PDQ-39 平均スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，V22 時点でそれぞれ 0.60 及び 2.84 であった．V22 時点における二重盲検期の投与群ごとの PDQ-39 平均スコアの非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ 2.46，2.51 及び 3.55 であった.

（8） レボドパ 1 日投与量増減者数の割合及びレボドパ 1 日投与量の変化量

非盲検期の FAS を対象として，レボドパ 1 日投与量増減者数の頻度分布を表 2.7.6.34-43 に，二重盲検期の投与群ごとの頻度分布を表 2.7.6.34-44 に示した．

V22 時点での二重盲検期ベースラインに対するレボドパ 1 日投与量減少者の割合は 9.8%，レボドパ 1 日投与量増量者の割合は 18.4%であった．また，V22 時点での非盲検期ベースラインに対するレボドパ 1 日投与量減少者の割合は 5.7%，レボドパ 1 日投与量増量者の割合は 18.7%であった．二重盲検期の投与群ごとの V22 時点での二重盲検期ベースラインに対するレボドパ 1 日投与量減少者の割合は，DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ 7.5%，8.4%及び 13.6%，レボドパ 1 日投与量増量者の割合はそれぞれ 17.0%，20.6%及び 17.5%であった．また，V22 時点での非盲検期ベースラインに対するレボドパ 1 日投与量減少者の割合はそれぞれ 6.6%，5.6%及び 4.9%，レボドパ 1 日投与量増量者の割合はそれぞれ 16.0%，22.4%及び 17.5%であった．

二重盲検期ベースラインから V22 時点までのレボドパ 1 日投与量の変化量（平均値）は 9.2 mg，非盲検期ベースラインから V22 時点までのレボドパ 1 日投与量の変化量（平均値）は 14.1 mg であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-249］．二重盲検期の投与群ごとの二重盲検期ベースラインから V22 時点までのレボドパ 1 日投与量の変化量（平均値）は DB プラセボ群，DB 25 mg 群及び DB 50 mg 群でそれぞれ 12.3 mg，13.8 mg 及び 1.2 mg，非盲検期ベースラインから V22 時点までのレボドパ 1 日投与量の変化量（平均値）はそれぞれ 10.6 mg，18.2 mg 及び 13.3 mg であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.1-250］．

表 2.7.6.34-43　レボドパ 1 日投与量増減者数の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	ONO-2370 50 mg N = 387 n （%）
V2からV16まで	
n	343
減少	35 (10.2)
増量	40 (11.7)
同量	268 (78.1)
V8からV16まで	
n	343
減少	21 (　6.1)
増量	41 (12.0)
同量	281 (81.9)
V2からV22まで	
n	316
減少	31 (　9.8)
増量	58 (18.4)
同量	227 (71.8)
V8からV22まで	
n	316
減少	18 (　5.7)
増量	59 (18.7)
同量	239 (75.6)

V2と比較してV16でレボドパ1日投与量が減少している被験者をレボドパ1日投与量減少者，V2と比較してV16でレボドパ1日投与量が増量している被験者をレボドパ1日投与量増量者とした．また，V8からV16まで，V2からV22まで，V8からV22までについても同様とした．

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 11.4.1.2.2-32］

表 2.7.6.34-44 二重盲検期の投与群ごとのレボドパ 1 日投与量増減者数の頻度分布（FAS）

（ONO-2370-02 試験，非盲検期）

解析対象集団：FAS

	プラセボ N = 137 n （%）	ONO-2370 25 mg N = 128 n （%）	ONO-2370 50 mg N = 122 n （%）
V2からV16まで			
n	117	114	112
減少	11 (9.4)	8 (7.0)	16 (14.3)
増量	14 (12.0)	13 (11.4)	13 (11.6)
同量	92 (78.6)	93 (81.6)	83 (74.1)
V8からV16まで			
n	117	114	112
減少	10 (8.5)	4 (3.5)	7 (6.3)
増量	13 (11.1)	15 (13.2)	13 (11.6)
同量	94 (80.3)	95 (83.3)	92 (82.1)
V2からV22まで			
n	106	107	103
減少	8 (7.5)	9 (8.4)	14 (13.6)
増量	18 (17.0)	22 (20.6)	18 (17.5)
同量	80 (75.5)	76 (71.0)	71 (68.9)
V8からV22まで			
n	106	107	103
減少	7 (6.6)	6 (5.6)	5 (4.9)
増量	17 (16.0)	24 (22.4)	18 (17.5)
同量	82 (77.4)	77 (72.0)	80 (77.7)

V2と比較してV16でレボドパ1日投与量が減少している被験者をレボドパ1日投与量減少者, V2と比較してV16でレボドパ1日投与量が増量している被験者をレボドパ1日投与量増量者とした．また，V8からV16まで，V2からV22まで，V8からV22までについても同様とした．

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 11.4.1.2.2-33］

2.7.6.34.3.3 サブグループ解析

1） 二重盲検期（移行期除く）

有効性の主要な解析項目「最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量」，並びに二重盲検期（移行期除く）における有効性の副次的な解析項目「最終時点におけるベースラインからの ON 時間（合計）の変化量」，「最終時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）」及び「最終時点における ON 時間レスポンダー（60 分）」について，背景因子の中から取り上げた項目［性別，年齢（歳），パーキンソン病罹病期間（年），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（回），レボドパ 1 日投与量（mg），前治療（COMT 阻害剤使用の有無），併用薬（抗パーキンソ

ン病薬使用の有無，イストラデフィリン使用の有無，ゾニサミド使用の有無，セレギリン使用の有無，ドパミンアゴニスト使用の有無，アマンタジン使用の有無），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．

最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量について，サブグループごとの群間比較の結果，被験者数が極端に少なかった抗パーキンソン病薬併用が「無」の層を除くすべての層で，最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の低下量はプラセボ群と比べてオピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群で大きく［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.3-1］，主たる解析結果（表 2.7.6.34-10）と同様であった．

最終時点におけるベースラインからの ON 時間（合計）の変化量，最終時点における OFF 時間レスポンダー（60 分），並びに最終時点における ON 時間レスポンダー（60 分）のサブグループ解析では，検討した背景因子が有効性評価に与える明らかな影響は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.1.2.3-3～表 14.1.2.3-5］．

2） 非盲検期

「V22 時点における二重盲検期ベースラインからの OFF 時間の変化量」，「V22 時点における二重盲検期ベースラインからの ON 時間（合計）の変化量」，「V22 時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）」及び「V22 時点における ON 時間レスポンダー（60 分）」について，背景因子の中から取り上げた項目［性別，年齢（歳），パーキンソン病罹病期間（年），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（回），レボドパ 1 日投与量（mg），前治療（COMT 阻害剤使用の有無），併用薬（抗パーキンソン病薬使用の有無，イストラデフィリン使用の有無，ゾニサミド使用の有無，セレギリン使用の有無，ドパミンアゴニスト使用の有無，アマンタジン使用の有無），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．

V22 時点における二重盲検期ベースラインからの OFF 時間の変化量，V22 時点における二重盲検期ベースラインからの ON 時間（合計）の変化量，V22 時点における OFF 時間レスポンダー（60 分）及び V22 時点における ON 時間レスポンダー（60 分）のサブグループ解析では，検討した背景因子が有効性評価に与える明らかな影響は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.2.2-1～表 14.2.2.2-8］．

2.7.6.34.4 安全性の結果

2.7.6.34.4.1 二重盲検期（移行期除く）

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 20.1J により読み替えた.

有害事象の集計は，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］までに発現した有害事象を対象とした.

治験薬との因果関係は，5 段階（「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」）で判定し，治験薬との因果関係が「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」と判定された有害事象を，副作用として集計した.

（1） 有害事象の要約

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］までに発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.34-45 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，重篤な副作用は，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群の各 1.4%（2/145 名）に認められた.

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，投与中止に至った副作用は，それぞれ 1.4%（2/147 名），2.1%（3/145 名）及び 4.8%（7/145 名）に認められた.

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 2.7.6.34-45　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） 有害事象の分析

a） 比較的よく見られた有害事象及び副作用

二重盲検期（移行期除く）に認められたすべての有害事象及び副作用について，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.39-17 に，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 2.7.6.34-46 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.

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．

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り，その発現頻度は，プラセボ群の 2.7%（4/147 名）に比べて，オピカポン 25 mg 群で 9.0%（13/145 名）及び 50 mg 群で 12.4%（18/145 名）と高い傾向にあった．

表 2.7.6.34-46　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］

b） 有害事象及び副作用の程度別発現頻度

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，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）に認められた．

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，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）に認められた．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．

c） 有害事象及び副作用の時期別発現頻度

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．

d） サブグループ解析

有効性評価項目に対するサブグループ解析で設定した項目によるサブグループ解析を行った結果，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群の有害事象又は副作用の発現頻度が，SAF 全体を対象とした場合に比べて特定の背景因子のサブグループで著しく高い事象は認められなかった．

二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現の有無によるサブグループ解析を行った結果，ジスキネジアの有害事象（すべて副作用）の発現頻度は，ジスキネジアの発現が「無」では，プラセボ群で 1.0%（1/101 名），オピカポン 25 mg 群で 3.8%（4/105 名），50 mg 群で 8.4%（8/95 名），「有」ではプラセボ群で 6.5%（3/46 名），オピカポン 25 mg 群で 22.5%（9/40 名），50 mg 群で 20.0%（10/50 名）であり，二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現が「無」の層に比べて「有」の層では，オピカポンのいずれの用量群でもジスキネジアの発現頻度が明らかに高かった．

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

（1） 死亡

二重盲検期（移行期除く）では，死亡は認められなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

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 2.7.6.34-47 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.39-24 に，重篤な副作用の詳細を 2.7.6.41 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 mg 群及び 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 2.7.6.34-47　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，二重盲検期（移行期除く）で重篤と判断され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］

表 2.7.6.34-47　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，二重盲検期（移行期除く）で重篤と判断され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］

（3） 他の重要な有害事象

本試験の治験実施計画書には特に規定しなかったが，他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象に注目した.

a） 投与中止に至った有害事象

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 2.7.6.34-48 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.39-25 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又は軽快が認められた.

二重盲検期に発現し，移行期に投与中止に至った有害事象が，オピカポン 25 mg 群で 2 名（鉄欠乏性貧血及び起立性低血圧が各 1 名），プラセボ群で 1 名（脊椎転移）の 3 名に認められ，治験薬との因果関係は，脊椎転移は否定されたが，起立性低血圧は多分関連あり，鉄欠乏性貧血は関連ないともいえないと判断された．また，二重盲検期に発現し，非盲検期に投与中止に至った有害事象がオピカポン 25 mg 群で 1 名（血圧変動）に認められ，治験薬との因果関係は多分関連ありと判断された.

表 2.7.6.34-48　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，二重盲検期（移行期除く）で投与中止に至っ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］

表 2.7.6.34-48　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，二重盲検期（移行期除く）で投与中止に至っ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］

表 2.7.6.34-48　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，二重盲検期（移行期除く）で投与中止に至っ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］

b） 休薬に至った有害事象

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 2.7.6.39-18 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．

3） 臨床検査値

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，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（最小値～最大値），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．一方，CK（CPK）の異常値を示した被験者の割合は，プラセボ群，オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群でベースライン時にそれぞれ 13.6%（20/147 名），14.5%（21/145 名）及び 16.6%（24/145 名）であったのに対し，V7 ではそれぞれ 14.2%（20/141 名），14.3%（19/133 名）及び 18.9%（24/127 名）であり，いずれの投与群でもベースライン時と比較して同程度であった．

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．

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．

二重盲検期の SAF を対象として，肝機能異常の発現頻度を表 2.7.6.39-19 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，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），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．

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，プラセボ群で 8.8%（13/147 名），オピカポン 25 mg 群で 7.6%（11/145 名），50 mg 群で 5.5%（8/145 名）に，副作用はプラセボ群の 5.4%（8/147 名），オピカポン 25 mg 群の 3.4%（5/145 名），50 mg 群の 4.8%（7/145 名）に認められた．「臨床検査」に分類される副作用の内訳は，プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中血陽性が各 2.0%（3/147 名），体重減少が 1.4%（2/147 名），オピカポン 25 mg 群で白血球数減少が 1.4%（2/145 名），血圧上昇，尿中血陽性及び体重減少が各 0.7%（1/145 名），50 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が

2.1%（3/145 名），血中ブドウ糖増加，尿中ブドウ糖，心拍数減少，肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇が各 0.7%（1/145 名）であった．

「臨床検査」に分類される有害事象の程度は，大部分が軽度であった．中等度の有害事象は，オピカポン 25 mg 群で体重減少が 0.7%（1/145 名）に認められた．高度の有害事象は認められなかった．

「臨床検査」に分類される重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象又は休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.6.34-47，表 2.7.6.34-48，表 2.7.6.39-18）．

4） バイタルサイン，理学的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） 12 誘導心電図

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，投与群間で明らかな違いは認められなかった．

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．

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 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．

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．

（2） 血圧・脈拍数及び体重

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．

（3） 理学的検査及び神経学的検査

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．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．

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．

（4） C-SSRS

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．

ベースライン後に自殺傾向が認められた被験者は，プラセボ群で 0.7%（1/147 名），オピカポン 25 mg 群で 3.5%（5/144 名），50 mg 群で 2.1%（3/145 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．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．

2.7.6.34.4.2 移行期

移行期（V7～V8）では，死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は，プラセボ群で 2 名（脊椎圧迫骨折及び貧血が各 1 名），オピカポン 25 mg 群で 1 名（橈骨骨折）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された．また，二重盲検期に発現し，移行期に重篤と判断された有害事象が，オピカポン 25 mg 群で 2 名（脊椎圧迫骨折及び鉄欠乏性貧血が各 1 名），プラセボ群で 1 名（脊椎転移）の 3 名に認められ，いずれも治験薬との因果関係は，脊椎圧迫骨折及び脊椎転移は否定されたが，鉄欠乏性貧血は関連ないともいえないと判断された．

投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 名（脊椎圧迫骨折）に認められ，治験薬との因果関係は否定された．また，移行期に発現し，非盲検期に投与中止に至った有害事象がオピカポン 50 mg 群で 1 名（肝機能異常）に認められ，治験薬との因果関係は多分関連ありと判断された．

2.7.6.34.4.3 非盲検期

1） 有害事象

集計は，非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した有害事象を対象に行った．二重盲検期に発現した有害事象が非盲検期まで持ち越し増悪した場合は，増悪した事象についても集計対象とした．集計期間以外は二重盲検期と同様に有害事象データを取り扱った．

（1） 有害事象の要約

非盲検期治験薬初回投与時から後観察期までに発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.34-49 に示した．

有害事象は 86.4%（338/391 名）に，副作用は 39.9%（156/391 名）に認められた．

死亡に至った有害事象は 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，重篤な副作用は 2.6%（10/391 名）に認められた．

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

休薬に至った有害事象は 2.0%（8/391 名）に，休薬に至った副作用は 1.3%（5/391 名）に認められた．

表 2.7.6.34-49　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 2.7.6.34-50 に示した．

有害事象の発現頻度は，DB プラセボ群で 89.1%（123/138 名），DB 25 mg 群で 85.4%（111/130 名），DB 50 mg 群で 84.6%（104/123 名）であり，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．

副作用の発現頻度は，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）であり，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．

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 2.7.6.34-50　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）　有害事象の分析

a）　比較的よく見られた有害事象及び副作用

非盲検期に認められたすべての有害事象及び副作用について，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.39-20 に，発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.34-51 に示した.

SOC 別で，発現率が 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），「皮膚および皮下組織障害」11.5%（45/391 名）であった．

SOC 別で，発現率が 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．

PT 別で，発現率が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎 16.9%（66/391 名），ジスキネジア 12.0%（47/391 名），挫傷 9.0%（35/391 名），便秘 7.2%（28/391 名），転倒 6.4%（25/391 名），背部痛 5.9%（23/391 名）及び体重減少 5.4%（21/391 名）であった．PT 別で，発現率が 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 2.7.6.34-51　発現率が 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］

非盲検期に認められたすべての有害事象及び副作用について，二重盲検期の投与群ごとの SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.39-21 に示した．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率が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.34-52 に示した．

PT別で，DB 50 mg群で発現率が5%以上の有害事象は，上咽頭炎，ジスキネジア，転倒，挫傷，便秘及び背部痛であった．このうち，転倒の発現頻度は，DB プラセボ群で 7.2%

（10/138 名），DB 25 mg 群で 2.3%（3/130 名），DB 50 mg 群で 9.8%（12/123 名）であり，DB 50 mg 群では DB プラセボ群との間で大きな違いはなかったが，DB 25 mg 群と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，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．その他，発現率が 5%以上の有害事象は，DB プラセボ群で体重減少が 7.2%（10/138 名）及び幻覚が 5.8%（8/138 名），DB 25 mg 群で体重減少が 5.4%（7/130 名）及びパーキンソン病が 6.2%（8/130 名）であった．

PT 別で，DB 50 mg 群で発現率が 5%以上の副作用は，ジスキネジアのみであった．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，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．その他，発現率が 5%以上の副作用は，DB プラセボ群で幻覚が 5.1%（7/138 名），DB 25 mg 群で体重減少が 5.4%（7/130 名）であった．

表 2.7.6.34-52　二重盲検期の投与群ごとの発現率が 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］

b） 有害事象及び副作用の程度別発現頻度

［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.3.1-9，表 14.2.3.1-10］

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，中等度の副作用は 7.9%（31/391 名）に認められた．

高度の有害事象は5.9%（23/391名）に，高度の副作用は1.8%（7/391名）に認められた．高度の有害事象の内訳は，イレウス及び誤嚥性肺炎が各 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．

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．

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．高度の有害事象及び副作用の発現頻度は，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．

c） 有害事象及び副作用の時期別発現頻度

［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.3.1-11～表 14.2.3.1-14］

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．

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．二重盲検期の投与群ごとのジスキネジアの時期別発現頻度は，6 カ月以内及び 6 カ月超の順に，DB プラセボ群で 10.1%（14/138 名）及び 5.1%（6/118 名），DB 25 mg 群で 8.5%（11/130 名）及び 1.7%（2/115 名），DB 50 mg 群で 8.9%（11/123 名）及び 2.7%（3/112 名），便秘の時期別発現頻度は DB プラセボ群で 6.5%（9/138 名）及び 1.7%（2/118 名），DB 25 mg 群で 3.8%（5/130 名）及び 1.7%（2/115 名），DB 50 mg 群で 6.5%（8/123 名）及び 1.8%（2/112 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．二重盲検期の投与群ごとのジスキネジアの時期別発現頻度は，6 カ月以内及び 6 カ月超の順に，DB プラセボ群で 10.1%（14/138 名）及び 5.1%（6/118 名），DB 25 mg 群で 7.7%（10/130 名）及び 1.7%（2/115 名），DB 50 mg 群で 8.1%（10/123 名）及び 2.7%（3/112 名）であった．

d） サブグループ解析

［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 14.2.3.9-1～表 14.2.3.9-16］

オピカポン投与群の有害事象又は副作用の発現頻度が，SAF 全体を対象とした場合に比べて特定の背景因子のサブグループで著しく高い事象は認められなかった．

二重盲検期ベースラインにおけるジスキネジアの発現の有無によるサブグループ解析を行った．その結果，ジスキネジア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が「無」で 5.1%（14/272 名），「有」で 27.7%（33/119 名）で，副作用の発現頻度は，「無」で 5.1%（14/272 名），「有」で 26.1%（31/119 名）であり，いずれ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」の層で明らかに高かった．

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

(1)　死亡

非盲検期では 0.3%（1/391 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．当該被験者は，DB 50 mg 群の被験者であった．

(2)　その他の重篤な有害事象

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 2.7.6.34-53 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.39-24 に，重篤な副作用の詳細を 2.7.6.41 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．

なお，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）及び副作用の発現頻度は，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．

表 2.7.6.34-53　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.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.3.1.2-1］

表 2.7.6.34-53　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.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.3.1.2-1］

表 2.7.6.34-53　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.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.3.1.2-1］

表 2.7.6.34-53　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］

（3） 他の重要な有害事象

本試験の治験実施計画書には特に規定しなかったが，他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象に注目した．

a） 投与中止に至った有害事象

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 2.7.6.34-54 に，被験者ごとの他の重要な有害事象の一覧（投与中止に至った有害事象）を表 2.7.6.39-25 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．

なお，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，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．

b） 休薬に至った有害事象

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 2.7.6.39-22 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．そのうち，腸の軸捻転，筋肉痛，ジスキネジア，失神及び幻覚が副作用と判断された．

なお，二重盲検期の投与群ごとの休薬に至った有害事象の発現頻度は 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．

表 2.7.6.34-54　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.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）表 12.3.3.1.3-1］

表 2.7.6.34-54　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］

3） 臨床検査値

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．

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．

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．

非盲検期の SAF を対象として，肝機能異常の発現頻度を表 2.7.6.39-23 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，ALP の正常値上限の 1.5 倍を超える異常が 2.8%（11/391 名），ALT の正常値上限の 3 倍を超える異常が 0.3%（1/391 名），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．

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象は 11.8%（46/391 名）に，副作用は 6.6%（26/391 名）に認められた．「臨床検査」に分類される副作用の内訳は，体重減少が 3.8%（15/391 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1.3%（5/391 名），血中アルカリホスファターゼ増加が 0.8%（3/391 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び尿中血陽性が各 0.5%（2/391 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血圧上昇，血中甲状腺刺激ホルモン増加，血中トリグリセリド増加，胸部 X 線異常，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少，高比重リポ蛋白減少及び白血球数減少が各 0.3%（1/391 名）であった．

「臨床検査」に分類される有害事象の程度は，大部分が軽度であった．中等度の有害事象は体重減少が 0.8%（3/391 名），国際標準比増加が 0.3%（1/391 名）に，高度の有害事象は血圧低下が 0.3%（1/391 名）に認められた．

「臨床検査」に分類される重篤な有害事象は，国際標準比増加が 0.3%（1/391 名）に認められた（表 2.7.6.34-53）．当該事象は，投与中止に至った有害事象であった（表 2.7.6.34-54）．休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.6.39-22）．

4） バイタルサイン，理学的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） 12 誘導心電図

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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-2370-02 試験）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．

（2） 血圧・脈拍数及び体重

各時点における非盲検期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．

（3） 理学的検査及び神経学的検査

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），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．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．

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．

（4） C-SSRS

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．

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．このうち 13 名は自殺念慮のみであり，1 名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．

2.7.6.34.5 結論

オピカポン 25 mg 群及び 50 mg 群は，レボドパ及び DCI の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者において，プラセボ群に対し，OFF 時間を有意に短縮した．さらに，オピカポン 50 mg を長期継続投与したとき，OFF 時間の短縮は維持され，また忍容性は良好であった．