2.7.6.35 Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（評価資料）

本治験は，二重盲検期及び非盲検期から成り，本項では二重盲検期の結果を示す.

2.7.6.35.1 試験方法の概要

表 2.7.6.35-1 試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

治験の標題	Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study
治験実施計画書番号	BIA-91067-301
治験実施施設	19 カ国（オーストリア，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブルガリア，クロアチア，チェコ共和国，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ラトビア，リトアニア，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，スペイン及びウクライナ）／計 106 施設
公表文献	Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. 2016;15(2):154-65.
治験期間	（最初の被験者の組入れ日）：2011 年 3 月 31 日 （最後の被験者の二重盲検期完了日）：2013 年 11 月 30 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： ・ 運動症状の日内変動が認められるパーキンソン病患者を対象に，服用中のレボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤（DDCI）配合剤に加え，opicapone（OPC；以下，オピカポン）5，25 及び 50 mg を 1 日 1 回併用投与したときの有効性をプラセボ又はエンタカポン 200 mg と比較する. 副次目的： ・ レボドパ/DDCI 配合剤とオピカポン，エンタカポン又はプラセボとの併用投与の安全性及び忍容性を検討する.
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群
治験方法	本治験は，最大 2 週間のスクリーニング期，二重盲検下で治験薬を投与する 14～15 週間の二重盲検期，非盲検下で治験薬を投与する 1 年間（52 週間）の非盲検期，及び約 2 週間の後観察期で構成した．本治験の治験薬投与期間（二重盲検期及び非盲検期の合計）は，最大 67 週間とした．治験デザイン概略図を図 2.7.6.35-1 に示した. スクリーニング期［Visit（V）1～V2］： スクリーニングの来院（V1）は V2（無作為化）の 7～14 日前に行うこととした．V1 の 7 日後の来院時に，症状日誌を適切に記録し，かつレボドパ/DDCI 配合剤及びその他の抗パーキンソン病薬の服薬を遵守していた被験者では，当該来院を V2 とした．症状日誌を記載できない被験者，並びにレボドパ/DDCI 配合剤及びその他の抗パーキンソン病薬の服薬不遵守が認められた被験者では，当該来院を Pre-V2 として，症状日誌の記載練習及び服薬遵守の期間を 1 週間延長し，1 週間後に V2 の来院を実施することとした.

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 1）

治験方法（続き）	二重盲検期（V2～V7 又は治験中止来院）： 適格と判定された被験者を，V2 にオピカポン 5 mg 群，25 mg 群，50 mg 群，エンタカポン群（実薬対照群）又はプラセボ群の 5 群のいずれかに 1：1：1：1：1 の比で無作為割付した．治験薬は，服用中のレボドパ/DDCI 配合剤の併用下で投与した．V2～V4（二重盲検期開始後 2～3 週間）は，レボドパ/DDCI 配合剤の用量調節を可（ただし，1 日投与回数は変更不可）とした．V2 の 2 週間後の来院時に，治験担当医師がレボドパ/DDCI 配合剤の用法・用量が一定と評価した被験者では，当該来院日を V4 とした．治験担当医師がレボドパ/DDCI 配合剤の用量変更が必要と判断した被験者では，当該来院日を Pre-V4 として，レボドパ/DDCI 配合剤の用量調節期間を 1 週間延長し，1 週間後に V4 の来院を実施することとした．V4～二重盲検期最終時点（V7）の 12 週間は，レボドパ/DDCI 配合剤の用法・用量を一定とした． 非盲検期（V7～V14 又は治験中止来院）： ［2.7.6.36（BIA-91067-301 試験，非盲検期）表 2.7.6.36-1］参照 後観察期： 非盲検期に移行しない被験者では，V7 又は治験中止来院の約 14 日後に後観察来院を実施することとした．非盲検期に移行した被験者については， ［2.7.6.36（BIA-91067-301 試験，非盲検期）表 2.7.6.36-1］参照
被験者数	計画時：無作為割付された被験者数として約 550 名（各群 110 名） 二重盲検期の解析時： 無作為割付された被験者数 600 名（プラセボ群 121 名，エンタカポン群 122 名，オピカポン 5 mg 群 122 名，25 mg 群 119 名，50 mg 群 116 名）
対象	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者
選択基準	以下のすべての基準を満たす患者を選択した． V1（スクリーニング時，V2 前 14 日以内） 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．なお，チェコ共和国の患者では，年齢範囲の基準が，治験実施計画書のローカル第 3 版（チェコ共和国のみで適用，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）で 30 歳以上 64 歳以下に変更され，治験実施計画書第 4 版（チェコ共和国のみで適用）で元の 30 歳以上 83 歳以下に戻された． 3. 英国パーキンソン病協会（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/DDCI 配合剤を服用しており，レボドパ/DDCI 配合剤により明らかな臨床効果が認められると治験担当医師が判断した患者 6. 1 日 3～8 回レボドパ/DDCI 配合剤を服用している患者（徐放性製剤を含む） 7. スクリーニング前 4 週間以上の間，レボドパ/DDCI 配合剤及びその他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. 治験担当医師は最適な抗パーキンソン病治療を実施していると判断しているが，スクリーニング前 4 週間以上の間，wearing-off 現象（end-of-dose deterioration）が認められ，覚醒時の 1 日合計 OFF 時間（早朝の初回服用前の OFF 時間を除く）の平均が 1.5 時間以上の患者 9. 患者単独，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患者．無作為化前に患者の適格性の独立検証を行うため，症状日誌を医薬品開発受託機関（SCOPE International AG 社）に送付し中央判定を行うこととした［治験実施計画書のグローバル第 2 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）で規定］． 10. スクリーニング前 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．チェコ共和国の女性では，ホルモン療法以外の二重バリア法による避妊を実施することに同意した患者［治験実施計画書のローカル第 2 版（チェコ共和国のみで適用，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）で規定］

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 2）

選択基準（続き）	V2（無作為化時，Day 0） 11. 日誌の記載ルールに従って患者による症状日誌を記載し，記載不備が 1 日につき 3 個以下の患者 12. V2 に先立つ 3 日間のうち 2 日間以上で，症状日誌に記載した覚醒時の 1 日合計 OFF 時間［早朝の初回服用前（すなわち，起床時～起床後に服用した初回のレボドパ/DDCI 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. 治験担当医師が，スクリーニング期の臨床検査結果が適格である（すなわち，患者の健康状態に臨床上重要な意味をなす程度でなく，また本治験の目的を考えたとき，影響ない程度）と判断した患者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． V1（スクリーニング時，V2 前 14 日以内） 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. 統一パーキンソン病評価尺度（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 時間の症状が重度及び／又は予測できない患者 4. スクリーニング前 1 カ月以内に，併用禁止薬である tolcapone，抗精神病薬，ベンラファキシン，MAO 阻害薬（セレギリンの経口剤 10 mg/日以下若しくは口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下，又はラサギリン 1 mg/日以下は除く），又は抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンは除く）を服用した患者 5. 過去にエンタカポンを使用したことがある患者 6. アポモルヒネ，α-メチルドパ若しくはレセルピンをスクリーニング前 1 カ月以内に使用した，又は治験期間中に使用することが予想される患者 7. スクリーニング前 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 8. 深部脳刺激療法を以前に受けたことがあるか，又は今後（非盲検期を含む全治験期間中）受ける予定がある患者 9. 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，又は治験期間中に受ける予定がある患者 10. スクリーニング前 3 カ月以内（又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方）に他の治験薬を投与された患者 11. 患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患者 12. 自殺念慮若しく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 13. 米国精神医学会が 2000 年に出版した，精神障害の診断と統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（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（カフェイン若しくはニコチンは除く），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，治験担当医師に診断された患者 14. 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 15. 組入れ時に不安定な心血管系疾患を有している患者．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，重大な収縮若しく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［ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類：クラスⅢ以上］，又は明らかな不整脈［MobitzⅡ型レベル 2 若しくは 3 の房室（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］ 16. 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 17. 褐色細胞腫，傍神経節腫又は他のカテコールアミン産生腫瘍を有している患者 18. 治験薬に用いられた成分に対して過敏反応を有している患者

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 3）

除外基準（続き）	19. 神経弛緩薬性悪性症候群（NMS）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 20. がん疾患の既往歴又は現病歴があり，治験担当医師が治験参加に不適当と判断した患者（例：メラノーマ，前立腺癌） 21. 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 22. 患者の安全性若しくは治験の条件の観点から，本治験において臨床的に重要な疾患の既往歴があるか，又は組入れ時にその疾患を有している患者（例：臨床的に重要な肝臓疾患のように，治験薬の吸収又は代謝に影響を与える可能性のあるもの） 23. 妊娠中又は授乳中の患者 24. ドイツの患者のみ，要介護度 2～3 の患者［治験実施計画書のローカル第 2 版（ドイツのみで適用，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）で規定］ V2（無作為化時，Day 0） 25. スクリーニング期の臨床検査で，肝酵素（AST 及び／又は ALT）に基準値上限の 2 倍を超える異常が認められた患者 26. スクリーニング期の臨床検査で，治験担当医師が患者の安全性を損なう可能性があると判断した，血漿中ナトリウム 130 mmol/L 未満，白血球数 3000 cells/mm^3 未満，又はその他の問題となる異常が認められた患者 27. スクリーニング期にレボドパ/DDCI 配合剤及びその他の抗パーキンソン病薬の服薬不遵守が認められた患者 本治験に組み入れられたことのある患者は，再度組み入れないこととした．
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オーバーカプセル封入オピカポン 5，25 及び 50 mg 製剤 （それぞれオピカポン 5，25 及び 50 mg カプセルを封入） バッチ番号 5 mg：[redacted] 25 mg：[redacted] 50 mg：[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	エンタカポン： オーバーカプセル封入エンタカポン 200 mg 製剤 ［エンタカポン 200 mg 錠（Comtan®）を封入］ バッチ番号 [redacted] プラセボ： プラセボカプセル （エンタカポンによる尿変色を模倣するため平均 1 mg のリボフラビンを含有し，充填剤を封入したカプセル．オーバーカプセル封入オピカポン製剤及びエンタカポン製剤と識別不能） バッチ番号 [redacted]
投与方法	二重盲検期： オピカポン群：オピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DDCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，かつプラセボをレボドパ/DDCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与 エンタカポン群：エンタカポン 200 mg をレボドパ/DDCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与，かつプラセボを 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DDCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与 プラセボ群：プラセボをレボドパ/DDCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与，かつプラセボを 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DDCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与 治験薬の 1 日投与スケジュールを下表に示す．

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 4）

投与方法（続き）	<table><tr><th>投与群</th><th>日中の各投与 ［レボドパ/DDCI 配合剤の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時］</th><th>就寝前の投与 （1 日の最終のレボドパ/DDCI 配合剤投与から 1 時間以上経過後）</th></tr><tr><td>オピカポン群</td><td>プラセボ</td><td>オピカポン 5，25 又は 50 mg</td></tr><tr><td>エンタカポン群</td><td>エンタカポン 200 mg</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr></table> 非盲検期： ［2.7.6.36（BIA-91067-301 試験，非盲検期）表 2.7.6.36-1］参照
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.35-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験期間中，抗パーキンソン病薬の新規使用を禁止し，治験開始時に服薬中の抗パーキンソン病薬は，治験期間を通して一定の用法・用量とすることとした．併用薬は，治験期間中変更しないこととしたが，被験者の福利に必要で，かつ治験薬へ影響を及ぼす可能性が低い場合は，治験担当医師の判断で新規使用又は用法・用量の変更を可とした．また，エンタカポンが消化管内で鉄とキレートを形成する可能性があることから，鉄製剤は治験薬投与前後 2～3 時間以上空けて使用することとした． 治験開始前に以下の薬剤の使用を禁止した： エンタカポン スクリーニング前 1 カ月以内に以下の薬剤の使用を禁止した： tolcapone，抗精神病薬，ベンラファキシン，アポモルヒネ，レセルピン，α-メチルドパ，MAO 阻害薬（セレギリンの経口剤 10 mg/日以下若しくは口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下，又はラサギリン 1 mg/日以下は除く），又は抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンは除く） 治験期間中，以下の薬剤の併用を禁止した： アポモルヒネ，tolcapone，エンタカポン（治験用に治験担当医師から処方されたものは除く），抗精神病薬，ベンラファキシン，MAO 阻害薬（セレギリンの経口剤 10 mg/日以下若しくは口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下，又はラサギリン 1 mg/日以下は除く），α-メチルドパ，レセルピン，抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンを除く），抗ドパミン作用を有するその他の薬剤，又はその他の臨床研究薬若しくは治験薬 治験期間中，以下の治療を禁止した： 深部脳刺激療法（非盲検期を含む治験期間全体），又は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） レボドパ/DDCI 配合剤の用法・用量： 二重盲検期： V2～V4（二重盲検期開始後 2～3 週間）では，治験薬を投与したときの被験者の反応に応じて治験担当医師が必要と判断した場合に，1 日用量の減量を可とした．ただし，1 日投与回数は変更不可とした．減量後，治験担当医師が必要と判断した場合に，ベースライン時の 1 日用量までの再増量を可とした．V4～二重盲検期最終時点（V7）の 12 週間は，用法・用量を一定とした． 非盲検期： ［2.7.6.36（BIA-91067-301 試験，非盲検期）表 2.7.6.36-1］参照
評価基準	有効性： 主要評価項目 二重盲検期最終時点（最終評価時点）の OFF 時間のベースラインからの変化量 OFF 時間は，症状日誌に基づく 1 日合計 OFF 時間（30 分間隔で評価）の来院前 3 日分の平均値として算出した．

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 5）

評価基準（続き）	副次評価項目 ・　症状日誌の記載に基づく ON 時間及び OFF 時間 ・　ON 時の UPDRS Ⅰ ・　ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅱ ・　ON 時の UPDRS Ⅲ ・　UPDRS Ⅳ-A，Ⅳ-B 及びⅣ-C（治療の合併症） ・　ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（UPDRS Ⅴ） ・　ON 時及び OFF 時の Schwab and England ADL Scale（UPDRS Ⅵ） ・　レボドパ/DDCI 配合剤の用量の変化 ・　パーキンソン病睡眠スケール（PDSS） ・　パーキンソン病質問票（PDQ-39） ・　非運動症状スケール（NMSS） ・　全般症状の変化（治験担当医師の評価） ・　全般症状の変化（被験者の評価） OFF/ON 時間は，症状日誌に基づく 1 日合計 OFF/ON 時間（30 分間隔で評価）の来院前 3 日分の平均値として分単位で算出した． 安全性： ・　治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）（重篤な有害事象を含む） ・　臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査，血清及び尿妊娠検査，並びに尿検査） ・　理学的検査及び神経学的検査 ・　メラノーマのスクリーニングのための皮膚検査 ・　バイタルサイン ・　12 誘導心電図 ・　コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS） ・　改訂 Minnesota Impulsive Disorders Interview（mMIDI）
統計的手法	有効性： すべての有効性の解析は，特記しない限り Full Analysis Set（FAS）及び Per-protocol（PP）Set を対象に実施した． 有効性の主たる解析 有効性の主たる解析では，主要評価項目について，1 用量以上のオピカポン有効用量をプラセボ群に対する優越性検定から同定し，次にそのオピカポン有効用量を実薬対照（エンタカポン）群に対する非劣性検定から比較することとした． FAS を対象としたプラセボ群に対する優越性検定及び PP Set を対象としたエンタカポン群に対する非劣性検定では，片側検定を用いた．非劣性マージンは 30 分とした．多重性を調整するため，sequential gatekeeping procedure を用いた．Family-wise error rate（すべての検定の有意水準を合わせた値）は 0.025 とした（両側検定の 0.05 に相当）． Sequential gatekeeping procedure の手順を下図に示す．

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 6）

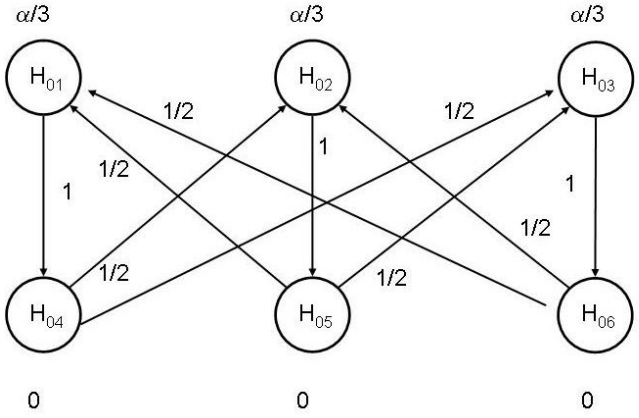
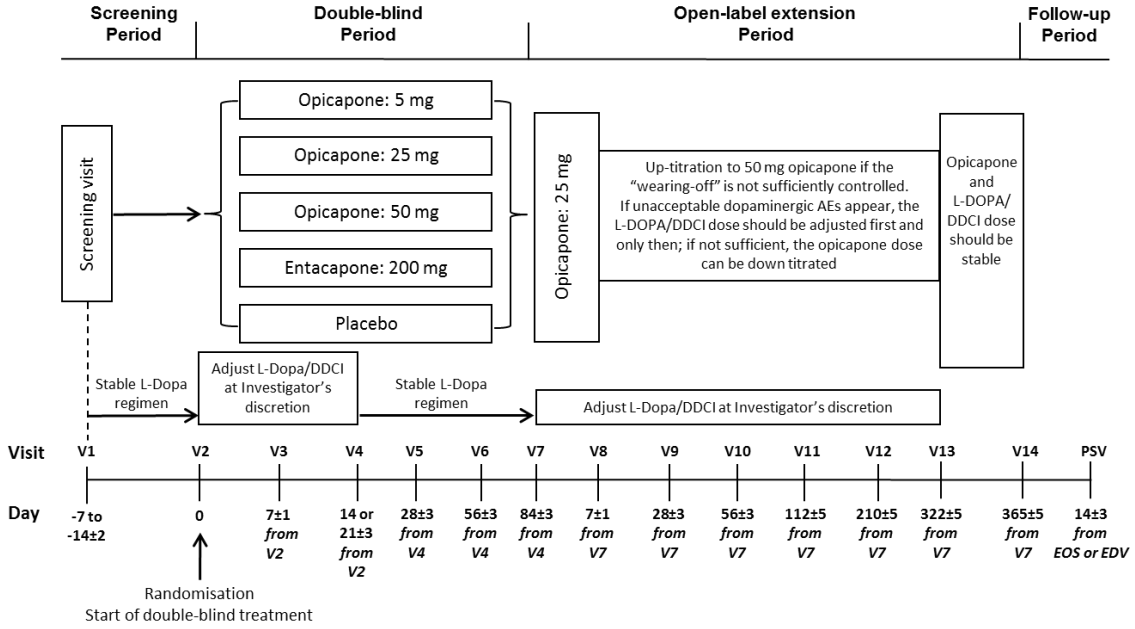
統計的手法（続き）	 Sequential gatekeeping procedure（上図）の H_{01}～H_{03} では，オピカポンの各用量群について，FAS を対象に 3 つの優越性片側検定を用いて，プラセボ群と比較した．これは，以下の 3 つの「帰無仮説」対「対立仮説」に相当する． ・ H_{01}: $\mu_{5\,mg} = \mu_{Plac}$ vs. H_{11}: $\mu_{5\,mg} > \mu_{Plac}$ ・ H_{02}: $\mu_{25\,mg} = \mu_{Plac}$ vs. H_{12}: $\mu_{25\,mg} > \mu_{Plac}$ ・ H_{03}: $\mu_{50\,mg} = \mu_{Plac}$ vs. H_{13}: $\mu_{50\,mg} > \mu_{Plac}$ Sequential gatekeeping procedure（上図）の H_{04}～H_{06} では，オピカポンの各用量群について，プラセボ群と比べてオピカポン群の有効性が確立された場合のみ，エンタカポン群に対する非劣性を検定した．非劣性比較は，以下の 3 つの「帰無仮説」対「対立仮説」に相当する． ・ H_{04}: $\mu_{5\,mg} \leq \mu_{entacapone} - \delta$ vs. H_{14}: $\mu_{5\,mg} > \mu_{entacapone} - \delta$ ・ H_{05}: $\mu_{25mg} \leq \mu_{entacapone} - \delta$ vs. H_{15}: $\mu_{25mg} > \mu_{entacapone} - \delta$ ・ H_{06}: $\mu_{50\,mg} \leq \mu_{entacapone} - \delta$ vs. H_{16}: $\mu_{50\,mg} > \mu_{entacapone} - \delta$ ここで，μ は二重盲検期最終時点の OFF 時間のベースラインからの減少量（平均値），δ は OFF 時間の減少量の非劣性マージンを表す． 優越性及び非劣性検定の両方で，共分散分析（ANCOVA）モデルを用い，調整済み推定値及び検定統計量を算出した．モデルでは，投与群及び地域を因子，ベースラインの OFF 時間を共変量とした． 有効性の副次的な解析 有効性の副次的な解析は，主たる解析を支持するため及び探索的に有効性の追加データを示すために行った．投与群間差の要約統計量として，両側 p 値及び両側 95%信頼区間を用いた． 本治験の分析感度を評価するため，主要評価項目について，有意水準片側 2.5%の未調整 t 検定（主たる解析で特定した ANCOVA モデルに基づく）を用いて，エンタカポン群とプラセボ群との比較を行った． 主たる解析である last post-baseline observation carried forward（LOCF）法に対する感度分析として，欠測データ及び治験中止を考慮した反復測定混合モデル（MMRM）解析を実施した．また，主たる解析の頑健性を検定するため，主要評価項目に対する副次的な解析として，様々な組み合わせを因子及び共変量とした探索的な ANCOVA モデルを実施した． 本治験の主な副次評価項目（key secondary endpoints）は，OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーとした．主な副次評価項目の解析では，地域を層別因子とした pairwise Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行い，オピカポンの各用量群とプラセボ群の間，及びエンタカポン群とプラセボ群の間で，レスポンダーの割合を比較した．層間の異質性を検定するため，Breslow-Day 検定の p 値も示した． その他の副次評価項目では，要約統計量を示した．最終評価時点の評価項目のベースラインからの変化量の解析では，様々な組み合わせを因子及び共変量とした ANCOVA モデルを用いた．全般症状のスコアの変化（治験担当医

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 7）

統計的手法（続き）	師及び被験者の評価）の解析では，各カテゴリーに該当する被験者数及び割合を投与群別に示し，治療効果に対して，地域で層別したノンパラメトリック van Elteren 検定を行った． サブグループ解析 事前に定義したサブグループ間の結果の一貫性を検討するため，サブグループ解析を実施した．サブグループ解析は，FAS を対象に，主要評価項目の主たる解析で用いた ANCOVA モデルを，投与群，地域，各サブグループ変数及びサブグループ×投与群の交互作用項を含む線形固定効果モデルとして解析した．方向性のある検定を事前に設定できなかったため，推定値及びその投与群間差の最小二乗平均値について，両側 95%信頼区間及び両側 p 値を示した． 安全性： すべての安全性の解析は，Safety Set を対象に実施した．安全性データは，記述的に解析し，実際に投与した治験薬の投与群及び全オピカポン群別に示した． 有害事象の解析は，TEAE を中心に行った．すべての TEAE，重篤な TEAE，治験薬との因果関係が否定できない TEAE，治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE，程度別 TEAE，死亡の原因となった TEAE，及び投与中止に至った TEAE について，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現被験者数及び発現頻度を表に示した． 臨床検査値は，各評価時点の要約統計量及びベースライン後の評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に示した．バイタルサイン及び 12 誘導心電図の各評価時点の実測値及びそのベースラインからの変化量を要約した．治験担当医師の判断による臨床的に問題となる異常，及び治験依頼者が事前に規定した臨床検査異常値を，頻度表及びシフトテーブルに示した． 二重盲検期間中のベースライン後の評価時点での肝機能検査の異常について，被験者数及びその割合を示した．理学的検査及び神経学的検査は，異常所見及び変化が認められた被験者数を集計した．C-SSRS では，自殺行動の変化を評価するため，自殺傾向，自殺念慮（全体及びタイプ別）並びに自殺行動（全体及びタイプ別）が認められた被験者について，被験者数及び割合を全体及び評価時点別に要約した．また，自殺念慮のベースラインからの変化をシフトテーブルに示した．mMIDI では，病的賭博，性欲及び購買行動が認められた被験者の割合を評価時点別に示した．

図 2.7.6.35-1　治験デザイン概略図（BIA-91067-301 試験）



L-DOPA = レボドパ；DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；PSV = 後観察来院；EOS = 治験終了来院；EDV = 治験中止来院.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Figure 1］

表 2.7.6.35-2　治験スケジュール（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

Activity	Screening		Double-blind Period							Open-label Period							Follow-up
Visit	V1	Pre-V2	V2	V3	Pre-V4	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	PSV
Day	-7 or -14±2	-7±1	0	7±1 of V2	14±3 of V2	14 or 21±3 of V2	28±3 of V4	56±3 of V4	84±3 of V4	7±1 of V7	28±3 of V7	56±3 of V7	112±5 of V7	210±5 of V7	322±5 of V7	365±5 of V7	14±3 of EOS or EDV
Informed consent	X																
Demographic characteristics	X																
Medical/neurological history	X																
Prior/concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Skin examination[b]			X						X							X	
Physical (height at V1 only) and neurological exams	X		X						X				X			X	X
12-lead ECG	X		X[c]						X				X		X	X	X
Pregnancy test[d]	X[e]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]	X[f]
Safety laboratory tests[g]	X[h]		X			X	X	X	X[h]	X	X	X	X[h]	X	X	X[h]	X[h]
Review of subject eligibility	X	X	X														
Randomisation			X														
Record adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense IMP			X	X	X	X	X	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X[i]	
Medication accountability				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Record L-DOPA/DDCI dose	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Instruct on use of, and issue, diary	X	X	X	X	X	X	X	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X[i]	
Review and record diary charts		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
UPDRS I (ON)	X		X						X						X	X	
UPDRS III, IV, and V (ON)	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
UPDRS II and VI (ON+OFF)	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PDQ-39, PDSS, NMSS, mMIDI, C-SSRS			X			X[j]	X	X[j]	X		X[j]	X[j]	X	X[j]	X	X	
Blood sampling for PK assay			X				X		X						X	X	
Investigator and subject assessments of change						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale; DDCI=dopa decarboxylase inhibitor; ECG=electrocardiogram; EDV=Early Discontinuation Visit; EOS=End-of-study Visit; IMP=investigational medicinal product; L-DOPA=levodopa; NMSS=Non-Motor Symptoms Scale; mMIDI=modified Minnesota Impulsive Disorders Interview; PDQ-39=Parkinson's Disease Questionnaire; PDSS=Parkinson's Disease Sleep Scale; PSV=Post-study Visit; PK=pharmacokinetic; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; V=visit.

[a] Blood pressure and pulse measured as a set of 3 measurements; [b] Skin examinations assessed by a dermatologist to screen for melanoma between V1-V2, if needed up to V3, at V7±7 days (up to PSV in case the subject does not participate in the open label phase), and between V14-PSV; [c] 12-lead ECG reading in triplicate; [d] Only in females of child-bearing potential and can be more often if required by local law; [e] Serum β-human chorionic gonadotropin; [f] Urine pregnancy test; [g] Blood and urine for haematology, biochemistry, and urinalysis; [h] Including coagulation; [i] Only if subject continues into subsequent extension and OL medication intake should start on the evening of this visit; [j] Only C-SSRS.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 4］

2.7.6.35.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.35-2 に，二重盲検期の中止理由を表 2.7.6.35-3 に示した．

スクリーニングを行った 679 名のうち，600 名が二重盲検期で各投与群に無作為割付され（プラセボ群 121 名，エンタカポン群 122 名，オピカポン 5 mg 群 122 名，25 mg 群 119 名，50 mg 群 116 名），オピカポン 50 mg 群の 1 名を除く 599 名に二重盲検期の治験薬が投与され，542 名が二重盲検期を完了した．二重盲検期を完了した被験者の割合は，すべての投与群で同程度であった（プラセボ群 90.9%，エンタカポン群 87.7%，オピカポン 5 mg 群 90.2%，25 mg 群 90.8%，50 mg 群 92.2%）．二重盲検期を中止した被験者 58 名の中止理由は，有害事象が最も多く（プラセボ群 6.6%，エンタカポン群 6.6%，オピカポン 5 mg 群 5.7%，25 mg 群 6.7%，50 mg 群 4.3%），次いで治験中止の申し出（プラセボ群 3.3%，エンタカポン群 4.9%，オピカポン 5 mg 群 2.5%，25 mg 群 3.4%，50 mg 群 3.4%）であった．

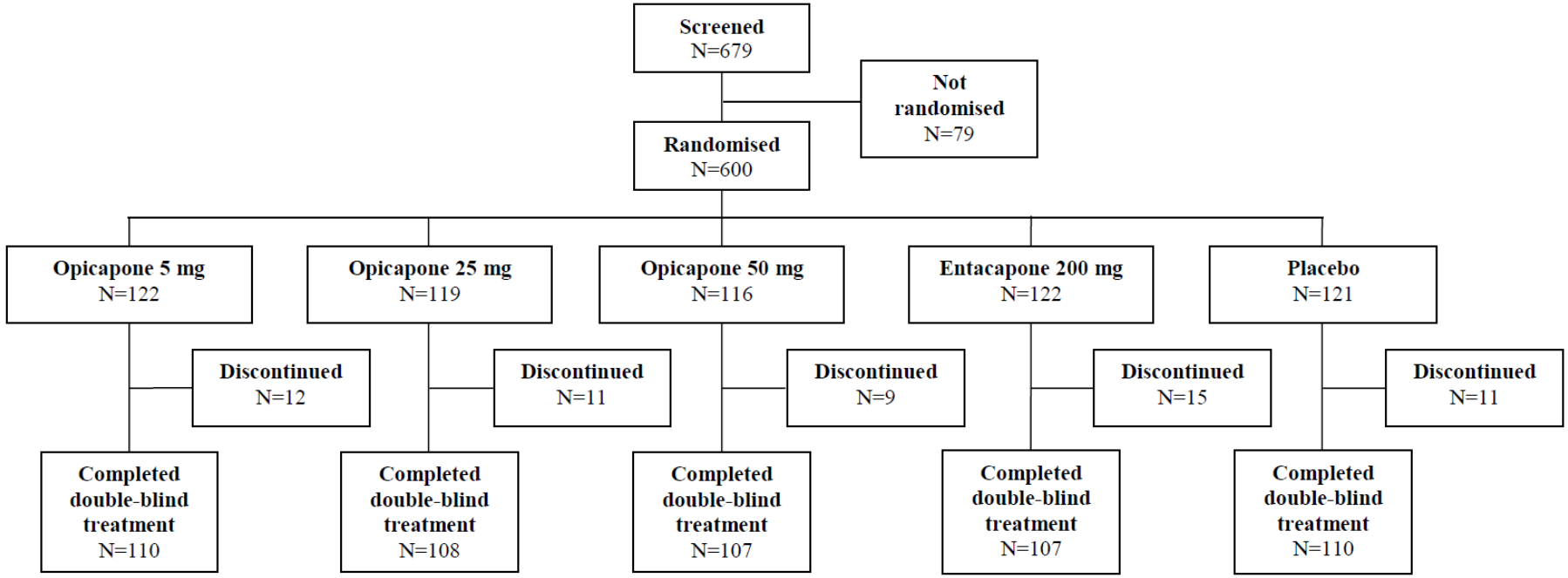
Randomised Set は，治験薬の投与の有無にかかわらず，無作為割付されたすべての被験者と定義し，600 名（プラセボ群 121 名，エンタカポン群 122 名，オピカポン 5 mg 群 122 名，25 mg 群 119 名，50 mg 群 116 名）が採用された．

Safety Set は，無作為割付後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した．Randomised Set 600 名のうち，オピカポン 50 mg 群の 1 名が除外され，599 名（99.8%；プラセボ群 121 名，エンタカポン群 122 名，オピカポン 5 mg 群 122 名，25 mg 群 119 名，50 mg 群 115 名）が Safety Set に採用された．

FAS は，無作為割付された被験者のうち，無作為割付後に治験薬が 1 回以上投与され，ベースライン後に OFF 時間の有効性評価が 1 回以上行われたすべての被験者と定義した．Randomised Set 600 名のうち，10 名（プラセボ群 1 名，エンタカポン群 2 名，オピカポン 5 mg 群 3 名，25 mg 群 3 名，50 mg 群 1 名）が除外され，590 名（98.3%；プラセボ群 120 名，エンタカポン群 120 名，オピカポン 5 mg 群 119 名，25 mg 群 116 名，50 mg 群 115 名）が FAS に採用された．

PP Set は，FAS のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者と定義した．Randomised Set 600 名のうち，63 名（プラセボ群 9 名，エンタカポン群 18 名，オピカポン 5 mg 群 12 名，25 mg 群 14 名，50 mg 群 10 名）が除外され，537 名（89.5%；プラセボ群 112 名，エンタカポン群 104 名，オピカポン 5 mg 群 110 名，25 mg 群 105 名，50 mg 群 106 名）が PP Set に採用された．

図 2.7.6.35-2　被験者の内訳（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）



出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Figure 3］

表 2.7.6.35-3　二重盲検期の中止理由（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Randomised Set

Discontinuation	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=116)	Total OPC (N=357)
Total number of subjects who completed the study	n (%)	110 (90.9%)	107 (87.7%)	110 (90.2%)	108 (90.8%)	107 (92.2%)	325 (91.0%)
Total number of subjects who discontinued the study prematurely	n (%)	11 (9.1%)	15 (12.3%)	12 (9.8%)	11 (9.2%)	9 (7.8%)	32 (9.0%)
Reasons for discontinuation:							
Withdrawal of Consent	n (%)	4 (3.3%)	6 (4.9%)	3 (2.5%)	4 (3.4%)	4 (3.4%)	11 (3.1%)
Subject's Non-Compliance	n (%)	-	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	-	2 (0.6%)
Protocol Violations	n (%)	1 (0.8%)	-	-	-	-	-
Adverse Events	n (%)	8 (6.6%)	8 (6.6%)	7 (5.7%)	8 (6.7%)	5 (4.3%)	20 (5.6%)
Deaths	n (%)	-	-	-	-	-	-
Safety or Ethical Reasons	n (%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	3 (0.8%)
Hypersensitivity Reactions	n (%)	1 (0.8%)	-	-	-	-	-
Sponsor's Discretion	n (%)	-	1 (0.8%)	1 (0.8%)	-	1 (0.9%)	2 (0.6%)
Ineligibility	n (%)	2 (1.7%)	2 (1.6%)	-	-	1 (0.9%)	1 (0.3%)
Pregnancy	n (%)	-	-	-	-	-	-
Unblinding of the IMP	n (%)	-	-	-	-	-	-
Other Reasons	n (%)	-	1 (0.8%)	3 (2.5%)	-	-	3 (0.8%)

Source: Table 14.1.2 and Listing 14.12.19
IMP=investigational medicinal product; OPC=opicapone
Notes: Percentages are based on the number of subjects in the Randomised set. Multiple reasons for discontinuation could be specified for a given subject.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 6］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety Set を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.35-4 に示した．

Safety Set，FAS 及び PP Set の人口統計学的特性は，投与群間で同様であった．Safety Set では，いずれの投与群でも約 60%が男性，平均年齢は各投与群で 63.5～64.4 歳，約 70%が 70 歳未満，平均体格指数は各投与群で 26.4～27.1 kg/m^2 であり，すべての被験者が白人であった．

表 2.7.6.35-4　人口統計学的特性（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Safety Set

Characteristic	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Age (years)	n	121	122	122	119	115	356
	Mean	64.3	63.7	63.6	64.4	63.5	63.8
	SD	9.25	8.78	9.30	8.98	9.22	9.15
	Min	39	42	34	41	36	34
	Max	83	83	82	82	82	82
Age group							
<70 years	n (%)	80 (66.1%)	84 (68.9%)	87 (71.3%)	81 (68.1%)	80 (69.6%)	248 (69.7%)
≥70 years	n (%)	41 (33.9%)	38 (31.1%)	35 (28.7%)	38 (31.9%)	35 (30.4%)	108 (30.3%)
Sex							
Male	n (%)	71 (58.7%)	76 (62.3%)	71 (58.2%)	67 (56.3%)	69 (60.0%)	207 (58.1%)
Female	n (%)	50 (41.3%)	46 (37.7%)	51 (41.8%)	52 (43.7%)	46 (40.0%)	149 (41.9%)
Race/Ethnicity							
Caucasian	n (%)	121 (100%)	122 (100%)	122 (100%)	119 (100%)	115 (100%)	356 (100%)
Weight (kg)	n	121	122	122	119	115	356
	Mean	76.0	76.7	75.0	75.7	76.2	75.6
	SD	13.30	15.02	12.11	14.09	14.46	13.54
Height (cm)	n	121	122	122	119	115	356
	Mean	167.3	167.9	168.8	167.8	167.7	168.1
	SD	9.60	9.28	9.25	8.38	9.65	9.09
Body Mass Index (kg/m^2)	n	121	122	122	119	115	356
	Mean	27.1	27.1	26.4	26.8	27.1	26.8
	SD	4.25	4.64	4.45	4.29	4.61	4.44
Body Mass Index Group							
<18 kg/m^2	n (%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	-	1 (0.9%)	2 (0.6%)
18 - 30 kg/m^2	n (%)	91 (75.2%)	100 (82.0%)	96 (78.7%)	91 (76.5%)	84 (73.0%)	271 (76.1%)
>30 kg/m^2	n (%)	29 (24.0%)	21 (17.2%)	25 (20.5%)	28 (23.5%)	30 (26.1%)	83 (23.3%)

Source: Table 14.3.1.
Max=maximum; Min=minimum; OPC=opicapone; SD=standard deviation
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 9］

FAS を対象としたベースライン時のパーキンソン病の特性を表 2.7.6.35-5 に示した．

ベースライン時のパーキンソン病の特性では，ほとんどの特性に投与群間で意味のある差は認められなかった．各投与群で，パーキンソン病の平均罹病期間は 6.99～7.71 年，運動症状の日内変動の発現からの平均期間は 2.16～2.32 年であった．

各投与群で，ベースラインの OFF 時間の平均値は 6.2～6.9 時間であった．ジスキネジアが認められた被験者の割合は 41.7～47.1%で，そのほとんどが日常生活に支障がないジスキネジアであり，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の平均値は 0.88～1.1 時間であった．ON 時の平均 UPDRS Ⅲスコアは 25.8～29.0，平均 UPDRS 合計スコアは 35.4～40.1

であった．ON 時の平均 UPDRS V（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類）スコアは 2.3～2.4，ON 時の平均 UPDRS VI（Schwab and England ADL Scale）スコアは 81.9～82.9%であった．

表 2.7.6.35-5　ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

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

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

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

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

b Converted to hours for better perception

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

FAS を対象とした，ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況を表 2.7.6.35-6 に示した．

レボドパ治療の開始からの平均期間は，各投与群で 5.3～5.9 年であり，投与群間で同程度であった．ベースライン時のレボドパの平均 1 日用量は，各投与群で 642～695 mg であった．レボドパ／カルビドパを服用していた被験者の割合とレボドパ／ベンセラジドを服用していた被験者の割合は同程度であった．すべての投与群で 90%を超える被験者が即放性製剤を服

用しており，徐放性製剤を服用していた被験者は各投与群で 28.3～37.0%であった．レボドパ以外の抗パーキンソン病薬を服用していた被験者の割合は，オピカポン 5 mg 群で 69.7%であり，それ以外の 4 群での 80.0～82.5%よりもやや低かった．オピカポン 5 mg 群以外の 4 群では，2/3 を超える被験者がドパミンアゴニスト（67.2～73.3%；オピカポン 5 mg 群では 58.0%），約 1/4 がアマンタジン（22.6～25.0%；オピカポン 5 mg 群では 17.6%），約 20%が MAO 阻害薬（19.2～23.3%；オピカポン 5 mg 群では 16.8%），及び 5～7%が抗コリン薬（オピカポン 5 mg 群では 2.5%）を服用していた．

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

表 2.7.6.35-6　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

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

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

3） 二重盲検期のレボドパ/DDCI 配合剤及びその他の抗パーキンソン病薬の併用状況

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

FAS を対象とした，レボドパの平均 1 日用量を表 2.7.6.35-7 に示した．

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

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

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

表 2.7.6.35-7 レボドパの平均 1 日用量（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

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

Source: Table 14.6.5.
L-DOPA=levodopa; OPC=opicapone; SD=standard deviation.
Note: For endpoint, the mean dose while the subject was on L-DOPA/DDCI and on investigational medicinal product was taken. For baseline, the last dose reported before first investigational medicinal product intake was given.

単位［mg］
DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 13］

二重盲検期間中におけるレボドパ以外の抗パーキンソン病薬の使用状況は，ベースラインとほぼ同様であった．また，レボドパ以外の抗パーキンソン病薬の用量を変更した被験者の割合は，いずれの投与群でも，ベースラインから V4 までが 1%未満，V4 から治験薬最終投与までが 2%未満であった．

4） 治験薬の投与状況

Safety Set を対象とした，二重盲検期での治験薬の服薬率を表 2.7.6.35-8 に示した．

大部分の被験者（すべての投与群で91%以上）は，日中及び就寝前の投与のいずれでも，治験薬の服薬率（服薬率は，治験薬を服薬していた期間の日数×1 日投与回数を分母，被験者が実際に服薬したカプセル数を分子として算出）が 80%以上 120%以下であった．なお，日中の投与の服薬率とはエンタカポン（又はそれに対応するプラセボ）の服薬率を意味し，就寝前の投与の服薬率とはオピカポン（又はそれに対応するプラセボ）の服薬率を意味する．エンタカポン群では，日中の投与の服薬率が 120%超であった被験者が 2 名認められた．

表 2.7.6.35-8 治験薬の服薬率（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Safety Set

Characteristic	Number (%) of subjects					
	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Daytime Doses (%)						
< 80%	-	4 (3.3)	5 (4.1)	-	3 (2.6)	8 (2.2)
80% - 120%	120 (99.2)	111 (91.0)	116 (95.1)	116 (97.5)	111 (96.5)	343 (96.3)
>120%	-	2 (1.6)	1 (0.8)	-	-	1 (0.3)
Not assessable	1 (0.8)	5 (4.1)	-	3 (2.5)	1 (0.9)	4 (1.1)
Bedtime Doses (%)						
<80%	1 (0.8)	3 (2.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.6)	6 (1.7)
80% - 120%	119 (98.3)	114 (93.4)	120 (98.4)	115 (96.6)	109 (94.8)	344 (96.6)
>120%	-	-	-	-	2 (1.7)	2 (0.6)
Not assessable	1 (0.8)	5 (4.1)	-	3 (2.5)	1 (0.9)	4 (1.1)

Source: Table 14.8.1.
OPC=opicapone
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 15］

Safety Set を対象とした，二重盲検期の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.35-9 に示した．

二重盲検期の治験薬の平均投与期間（二重盲検期の治験薬の投与期間は，二重盲検期の治験薬の最終投与日－二重盲検期の治験薬の初回投与日＋1 として算出）は，プラセボ群 92.7 日～オピカポン 50 mg 群 94.8 日と，投与群間で同程度であり，治験実施計画書で規定された二重盲検期の期間である 14～15 週間（98～105 日間）と概ね一致していた．

オピカポン群の被験者は，オピカポンを 1 日 1 回就寝前（1 日の最終のレボドパ/DDCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後）に投与された．エンタカポン群の被験者は，エンタカポンをレボドパ/DDCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与された．プラセボ群の被験者は，プラセボをレボドパ/DDCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時及び 1 日 1 回就寝前（1 日の最終のレボドパ/DDCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後）に投与された．

表 2.7.6.35-9　治験薬の曝露状況（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Safety Set

Characteristic	Statistic	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Treatment Duration (days)	n	121	122	122	119	115	356
	Mean	92.7	93.0	93.1	94.3	94.8	94.1
	SD	22.66	25.25	23.81	22.86	19.66	22.17
Total Dose (mg)	n		121	122	119	115	356
	Mean		81748.8	458.9	2323.3	4683.0	2446.6
	SD		31086.85	119.20	564.12	1011.79	1850.02
Mean Daily Dose (mg)	n		121	122	119	115	356
	Mean		906.1	4.9	24.7	49.2	25.8
	SD		611.26	0.18	2.03	3.02	18.21

Source: Table 14.7.1.
OPC=opicapone; SD=standard deviation
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 24］

2.7.6.35.3　有効性の結果

1）　主要評価項目

（1）　最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量

FAS 又は PP Set を対象とした，最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量について，ANCOVA による主たる解析の要約を表 2.7.6.35-10 に示した．

FAS を対象とした最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，オピカポン 50 mg 群で-116.8 分と最も大きく，次いでエンタカポン群-96.3 分，オピカポン 5 mg 群-91.3 分，25 mg 群-85.9 分であり，プラセボ群で-56.0 分と最も小さかった．PP Set を対象とした場合にも，同様の結果が得られた［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.9.3］．

Gatekeeping procedure では，FAS を対象に優越性検定を行い，PP Set を対象に非劣性検定を行った．Gatekeeping procedure の各検定順序の結果を以下に示す．

・ ステップ 1：最小 p 値は，FAS を対象としたオピカポン 50 mg 群とプラセボ群の比較で認められたため，オピカポン 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性検定「$H_{03}: \mu_{50\ mg} =$

μ_{Plac} vs. H_{13}: $\mu_{50\ mg} > \mu_{Plac}$」から検定手順を開始した．その結果，統計学的に有意であったことから（調整済み p=0.0015），オピカポン 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された．

- ステップ 2：次に，PP Set を対象にオピカポン 50 mg 群のエンタカポン群に対する非劣性検定「H_{06}: $\mu_{50\ mg} \leq \mu_{entacapone} - \delta$ vs. H_{16}: $\mu_{50\ mg} > \mu_{entacapone} - \delta$」を行った．非劣性マージン（$\delta$）は 30 分とした．その結果，統計学的に有意であったことから（調整済み p=0.00518），オピカポン 50 mg 群のエンタカポン群に対する非劣性が確認された．オピカポン 50 mg 群とエンタカポン群との投与群間差の調整済み平均値は-26.2 分（未調整 95%信頼区間の上限値：11.4 分）であったことから，エンタカポン群に比べてオピカポン 50 mg 群で OFF 時間の減少量が大きい傾向が示された．
- ステップ 3：次に，FAS を対象にオピカポン 5 mg 群のプラセボ群に対する優越性検定「H_{01}: $\mu_{5\ mg} = \mu_{Plac}$ vs. H_{11}: $\mu_{5\ mg} > \mu_{Plac}$」を行い，その結果は統計学的に有意ではなかった（調整済み p=0.0558）．
- ステップ 4：同時に，FAS を対象にオピカポン 25 mg 群のプラセボ群に対する優越性検定「H_{02}: $\mu_{25\ mg} = \mu_{Plac}$ vs. H_{12}: $\mu_{25\ mg} > \mu_{Plac}$」を行い，その結果は統計学的に有意ではなかった（調整済み p=0.0796）．
- ステップ 5：ステップ 3 及び 4 の結果が有意ではなかったため，gatekeeping procedure では，残りの 2 つの非劣性検定（オピカポン 5 及び 25 mg 群のエンタカポン群に対する非劣性）を実施できなかった．

表 2.7.6.35-10　最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量：主たる解析の要約（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS 又は PP Set

Treatment comparison	N	LS mean (SE)	Upper bound of CI [a]	Local p-value	Local significance level [b]	Adjusted p-value [b]
Full Analysis Set (FAS)						
Placebo	120	-56.0 (13.38)	-29.7	-	-	-
OPC 5 mg	119	-91.3 (13.46)	-64.8	-	-	-
OPC 25 mg	116	-85.9 (13.69)	-59.1	-	-	-
OPC 50 mg	115	-116.8 (13.97)	-89.4	-	-	-
Entacapone 200mg	120	-96.3 (13.40)	-70.0	-	-	-
Test for superiority (FAS):						
OPC 5 mg – Placebo		-35.2 (18.38)	0.9	0.0279	0.01250	0.0558
OPC 25 mg – Placebo		-29.9 (18.54)	6.5	0.0536	0.01250	0.0796
OPC 50 mg – Placebo		-60.8 (18.52)	-24.4	0.0005	0.00833	0.0015
Test for non-inferiority (PP set):						
OPC 5 mg – Entacapone		-3.2 (18.92)	33.9	0.0398	-	0.07993
OPC 25 mg – Entacapone		-4.4 (19.15)	33.2	0.0366	-	0.07993
OPC 50 mg – Entacapone		-26.2 (19.13)	11.4	0.0017	0.00833	0.00518

Source: Table 14.9.1, 14.9.2, and Table 14.9.3

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis set; LS mean=least squares mean; N=number of non-missing values; OPC=opicapone; PP=Per-protocol; SE=standard error

Note: p-values are 1-sided and based on Type III sums of squares. Non-inferiority margin = 30 minutes.

a　Upper bound of the 2-sided unadjusted 95% CI.

b　Calculated using Graph Based Multiple Comparison Procedure gMCP (from CRAN, see Bretz 2011)

単位［分］

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 16］

FAS 及び PP Set を対象に行った ANCOVA では，地域間で統計学的に有意な差が認められ（FAS：p=0.0012，PP Set：p=0.0044），また，解析結果はベースラインの OFF 時間に強く依存していた（FAS 及び PP Set ともに p<0.0001）．したがって，モデルの仮説の下でバイアスのない投与群間比較を確実に行うため，平均値の投与群間差の推定値をこれらの効果で調整した．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.9.2，Table 14.9.3］

FAS を対象とした，最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量について，エンタカポン群のプラセボ群との比較結果を表 2.7.6.35-11 に示した．

エンタカポン群をプラセボ群と比較した結果，エンタカポン群とプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は-40.3 分で，エンタカポン群でもプラセボ群に対する優越性が認められており，本治験の分析感度が証明された（p=0.0141，探索的，未調整，有意水準 2.5%の片側 t 検定）．

表 2.7.6.35-11　最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量：エンタカポン群のプラセボ群との比較（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Treatment comparison	LS mean (SE)	Upper bound of CI [a]	p-value
Entacapone - Placebo	-40.3 (18.29)	-4.3	0.0141

Source: Table 14.9.2
CI=confidence interval; LS mean=least squares mean; SE=standard error
Note: p-values are 1-sided and based on Type III sums of squares. Non-inferiority margin = 30 minutes.
[a] Upper bound of the 2-sided unadjusted 95% CI.

単位［分］
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 17］

主要評価項目について，主たる解析である LOCF 法に対する感度分析として，FAS 及び PP Set の両方を対象に，欠測データ及び治験中止を考慮した MMRM 解析を実施した．その結果，FAS 及び PP Set の両方で，様々な MMRM 解析のすべての結果は，LOCF 法による主たる解析の結果と同様で，一貫していた．また，主たる解析の頑健性を検定するため，副次的な解析として，様々な組み合わせを因子及び共変量とした探索的な ANCOVA モデルを実施した．これらの結果は，効果量の方向性及び大きさの点で主たる解析と同様であり，全体として主たる解析の結果を支持するものであった．

2）　副次評価項目

FAS を対象とした副次評価項目の結果を以下に示した．

（1）　最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合

OFF 時間レスポンダーは，OFF 時間がベースラインから最終評価時点までに 1 時間以上減少した被験者と定義した．ON 時間レスポンダーは，ON 時間がベースラインから最終評価時点までに 1 時間以上増加した被験者と定義した．

最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合を表 2.7.6.35-12 に示した．

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

表 2.7.6.35-12　最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Characteristic	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
OFF-time Reduction						
Responders	n (%)	57 (47.5%)	70 (58.3%)	71 (59.7%)	70 (60.3%)	80 (69.6%)
Non-responders	n (%)	63 (52.5%)	50 (41.7%)	48 (40.3%)	46 (39.7%)	35 (30.4%)
Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Difference with placebo						
CMH-test vs. Placebo	p-value	-	0.0938	0.0650	0.0464	0.0011
Breslow-Day test	p-value	-	0.6600	0.7738	0.0789	0.8330
Difference with entacapone						
CMH test vs. Entacapone	p-value	-	-	0.8206	0.7386	0.0626
Breslow-Day test	p-value	-	-	0.7951	0.2284	0.8134
ON-time Increase						
Responders	n (%)	55 (45.8%)	69 (57.5%)	65 (54.6%)	66 (56.9%)	75 (65.2%)
Non-responders	n (%)	65 (54.2%)	51 (42.5%)	54 (45.4%)	50 (43.1%)	40 (34.8%)
Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Difference with placebo						
CMH-test vs. Placebo	p-value	-	0.0672	0.1690	0.0947	0.0028
Breslow-Day test	p-value	-	0.5320	0.7654	0.5339	0.4686
Difference with entacapone						
CMH test vs. Entacapone	p-value	-	-	0.6587	0.9293	0.1479
Breslow-Day test	p-value	-	-	0.6973	0.3315	0.7515

Source: Table 14.11.1.1.
CMH=Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratified by region; OPC=opicapone
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 19］

OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合について評価時点別の解析を行った結果，オピカポン 50 mg 群及びエンタカポン群では，レスポンダーの割合はベースラインから V4 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．オピカポン 5 及び 25 mg 群では，レスポンダーの割合は V5 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．プラセボ群では，レスポンダーの割合は低値を維持し，V3～V6 は同程度で，V6 にわずかに増加し，その値は V7 と同程度であった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.1.3］

（2）　最終評価時点の様々な ON 時間のベースラインからの変化量

最終評価時点の様々な ON 時間のベースラインからの変化量について，ANCOVA による解析結果（LOCF）を表 2.7.6.35-13 に示した．

最終評価時点の合計 ON 時間（すべての ON 時間の合計）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，オピカポン 50 mg 群で 119.0 分と最も大きく，エンタカポン群の 99.7 分，オピカポン 5 mg 群の 90.3 分及び 25 mg 群の 86.1 分は同程度であり，プラセボ群で 47.1 分と最も小さかった．オピカポンの 3 群すべてで，変化量のプラセボ群との投与群間差は統計学的に有意であった（$p<0.05$）が，エンタカポン群との投与群間差は統計学的に有意ではなかった．

ON 時間の増加の大部分は，いずれの投与群でも，日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加によるものであった．オピカポン群では，日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間について，最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は 25 mg 群の 84.7 分から 50 mg 群の 109.1 分の範囲であり，プラセボ群との投与群間差はオピカポン 5 及び 50 mg 群で統計学的に有意であった（$p<0.05$）．日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間については，最終評価時点でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群の 0.6 分に対して，エンタカポン群で 5.6 分，オピカポン群で 25 mg 群の 1.4 分から 50 mg 群の 9.9 分の範囲であり，プラセボ群との投与群間差はいずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．

表 2.7.6.35-13　最終評価時点の様々な ON 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Parameter	Placebo (N=120)	Entacapone (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
Total ON-time (Sum of All ON-times)					
Summary Statistics					
Mean	35. 6	98.8	86.9	90.3	110.7
Median	50.0	100.0	75.0	75.0	100.0
Min/Max	-440/470	-360/505	-340/460	-495/670	-210/440
ANCOVA analysis					
LS Mean	47.1	99.7	90.3	86.1	119.0
Difference with placebo					
LS Mean	-	52.6	43.2	39.0	71.9
95% CI	-	(16.1, 89.1)	(6.7, 79.8)	(2.1, 75.9)	(35.0, 108.8)
p-value	-	0.0048	0.0205	0.0383	0.0001
Difference with entacapone					
LS Mean	-	-	-9.4	-13.6	19.3
95% CI	-	-	(-45.9, 27.1)	(-50.4, 23.1)	(-17.6, 56.2)
ON-time Without Troublesome Dyskinesia					
Summary Statistics					
Mean	35.0	93.3	82.3	88.8	100.5
Median	40.0	90.0	70.0	75.0	100.0
Min/Max	-440/510	-360/505	-470/460	-495/670	-400/425
ANCOVA analysis					
LS Mean	46.5	94.1	85.9	84.7	109.1
Difference with placebo					
LS Mean	-	47.6	39.4	38.2	62.6
95% CI	-	(9.3, 86.0)	(1.0, 77.8)	(-0.6, 77.0)	(23.8, 101.4)
p-value	-	0.0150	0.0442	0.0535	0.0016
Difference with entacapone					
LS Mean	-	-	-8.2	-9.4	15.0
95% CI	-	-	(-46.6, 30.1)	(-48.0, 29.1)	(-23.8, 53.7)
ON-time With Troublesome Dyskinesia					
Summary Statistics					
Mean	0.6	5.5	4.7	1.4	10.2
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min/Max	-405/560	-410/240	-240/255	-270/355	-205/480
ANCOVA analysis					
LS Mean	0.6	5.6	4.4	1.4	9.9
Difference with placebo					
LS Mean	-	5.0	3.8	0.8	9.3
95% CI	-	(-11.2, 21.2)	(-12.4, 20.0)	(-15.5, 17.2)	(-7.0, 25.7)
p-value	-	0.5436	0.6436	0.9219	0.2635
Difference with entacapone					
LS Mean	-	-	-1.2	-4.2	4.3
95% CI	-	-	(-17.4, 15.0)	(-20.5, 12.1)	(-12.0, 20.7)

Source: Tables 14.11.1.13, 14.11.1.15, 14.11.1.25, 14.11.1.27, 14.11.1.37, and Table 14.11.1.39.
ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last post-baseline observation carried forward; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; OPC=opicapone

単位［分］
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 20］

（3）　各評価時点の ON 時間のベースラインからの変化量

各評価時点の合計 ON 時間のベースラインからの変化量は，OFF 時間の減少と反比例の関係にあった．オピカポン 50 mg 群及びエンタカポン群では，合計 ON 時間の平均値はベース

ラインから V4 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．オピカポン 5 及び 25 mg 群では，合計 ON 時間の平均値は V5 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．プラセボ群では，合計 ON 時間の平均値は初めにわずかに増加し，その後の治験期間は比較的一定であった．

日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間（ジスキネジアを伴わない 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 時間の合計）並びにジスキネジアを伴わない ON 時間でも，各評価時点の変化は合計 ON 時間で認められたパターンと同様であった．オピカポン 50 mg 群及びエンタカポン群では，これらの ON 時間の平均値はベースラインから V4 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．オピカポン 5 及び 25 mg 群では，これらの ON 時間の平均値は V5 まで増加し続け，その後は比較的一定であった．

日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間については，ベースラインからの変化量（平均値）に投与群間及び各評価時点間でわずかな変動が認められた．その変化量は，いずれの投与群でもすべての評価時点で小さかった．また，日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間は，V4 と最終評価時点で同程度であった．

日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間については，各評価時点のベースラインからの変化量（平均値，以下同様）に投与群間で違いが認められた．オピカポン 50 mg 群の変化量は，すべての評価時点で 16.3～31.4 分の範囲であり，最終評価時点では 18.4 分であった．エンタカポン群の変化量は，大部分の評価時点で 13.0～20.4 分の範囲であったが，最終評価時点では 11.0 分であった．オピカポン 50 mg 群及びエンタカポン群に比べてその他の投与群の変化量は変動が大きかったが概ね大部分の評価時点で小さく，最終評価時点ではプラセボ群で 0.4 分，オピカポン 5 mg 群で-7.0 分，25 mg 群で 20.5 分であった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.1.23b，Table 14.11.1.25b］

（4） OFF 時間及び ON 時間の割合の変化量

OFF 時間及び ON 時間の割合は，症状日誌に基づき，各時間状態の合計覚醒時間に対する割合（%）として算出した．合計覚醒時間は，「睡眠」以外のいずれかの状態として被験者が記録した時間（30 分間隔で評価）の 1 日合計として算出した．

最終評価時点の OFF 時間の割合のベースラインからの変化量について，ANCOVA による解析結果（LOCF）を表 2.7.6.35-14 に示した．

最終評価時点の OFF 時間の割合のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，オピカポン 50 mg 群で-12.1%と最も大きく，次いでエンタカポン群が-10.3%，オピカポン 5 mg 群が-9.1%，25 mg 群が-8.8%であり，プラセボ群で-5.6%と最も小さかった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，オピカポン 50 mg 群及びエンタカポン群で統計学的に有意であっ

た（それぞれ p=0.0007 及び p=0.013）．最小二乗平均値の標準誤差，及び平均値の標準偏差は，すべての投与群で一貫していた．

合計 ON 時間の割合のベースラインからの変化量について，ANCOVA による解析結果は合計 ON 時間（絶対値）（2.7.6.35.3 2）（2）最終評価時点の様々な ON 時間のベースラインからの変化量）と一致していた．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 5 mg 群で 4.1%及び 50 mg 群で 6.2%であり，統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0306 及び p=0.0012）が，エンタカポン群との投与群間差はいずれのオピカポン群でも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.1.21］

日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間（ジスキネジアを伴わない 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 時間の合計）の割合，並びにジスキネジアを伴わない ON 時間の割合についても，合計 ON 時間の割合と同様の結果が認められた［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.1.34，Table 14.11.1.29a，Table 14.11.1.31a］．日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間の割合は，いずれの評価時点でも 3%以下と非常に低く，ベースラインからの変化量はごくわずかであり，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.1.45］．日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の割合は，投与群間で同程度であり，すべての評価時点で 10%未満であった［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.1.29b，Table 14.11.1.31b］．

表 2.7.6.35-14　最終評価時点の OFF 時間の割合（合計覚醒時間に対する割合）のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Parameter	Placebo (N=120)	Entacapone (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
Summary Statistics					
Mean	-4.6	-10.0	-9.4	-9.5	-11.1
Median	-3.7	-9.4	-8.9	-7.7	-11.4
Min/Max	-51/42	-54/50	-54/27	-58/51	-57/19
ANCOVA analysis					
LS Mean	-5.6	-10.3	-9.1	-8.8	-12.1
Difference with placebo					
LS Mean	-	-4.7	-3.4	-3.2	-6.5
95% CI	-	(-8.3, -1.0)	(-7.1, 0.2)	(-6.9, 0.5)	(-10.2, -2.7)
p-value	-	0.0130	0.0675	0.0940	0.0007
Difference with entacapone					
LS Mean	-	-	1.2	1.5	-1.8
95% CI	-	-	(-2.5, 4.9)	(-2.2, 5.2)	(-5.5, 1.9)

Source: Table 14.11.1.7 and 14.11.1.9.
ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last post-baseline observation carried forward; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; OPC=opicapone

単位［%］
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 21］

（5）　UPDRS

a）　UPDRS 合計（Ⅰ，ON 時のⅡ，及びⅢの合計）

最終評価時点の UPDRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-5.4，エンタカポン群で-6.1，オピカポン 5 mg 群で-7.3，25 mg 群で-7.0，50 mg 群で-6.1 であり，すべての投与群で同程度であった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，いずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.2］

b）　UPDRS Ⅰ

最終評価時点の UPDRS Ⅰスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-0.2，エンタカポン群で-0.3，オピカポン 5 mg 群で-0.3，25 mg 群で-0.4，50 mg 群で-0.1 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，いずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.4］

c）　OFF 時の UPDRS Ⅱ

最終評価時点の OFF 時の UPDRS Ⅱスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-2.4，エンタカポン群で-3.1，オピカポン 5 mg 群で-2.8，25 mg 群で-3.1，

50 mg 群で-3.0 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，いずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.7］

d） ON 時の UPDRS Ⅱ

最終評価時点の ON 時の UPDRS Ⅱスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-1.4，エンタカポン群で-1.5，オピカポン 5 mg 群で-1.5，25 mg 群で-1.9，50 mg 群で-1.6 であり，すべての投与群で同程度であった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，いずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.10a］

e） ON 時の UPDRS Ⅲ

最終評価時点の ON 時の UPDRS Ⅲスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-3.7，エンタカポン群で-4.4，オピカポン 5 mg 群で-5.5，25 mg 群で-5.0，50 mg 群で-4.5 であり，すべての投与群で同程度であった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，オピカポン 5 mg 群で統計学的に有意であったが（p=0.0497），その他の実薬群では統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.10b］

f） ON 時の UPDRS Ⅱ及びⅢ合計

最終評価時点の ON 時の UPDRS Ⅱ及びⅢ合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-5.1，エンタカポン群で-5.8，オピカポン 5 mg 群で-7.0，25 mg 群で-6.9，50 mg 群で-6.0 であり，すべての投与群で同程度であった．変化量のプラセボ群との投与群間差は，いずれの実薬群でも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.10］

g） UPDRS サブスコア（ジスキネジア，振戦，固縮，動作緩慢，姿勢反射障害及び歩行障害，並びにすくみ）

UPDRS サブスコアについて，オピカポン群とプラセボ群又はエンタカポン群との間で重要な違いは認められなかった．また，最終評価時点の UPDRS サブスコアのベースラインからの変化量の投与群間差は，いずれも統計学的に有意ではなかった．

h） ON 時の UPDRS Ⅴ（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類）

ON 時の UPDRS Ⅴスコアは，ベースライン時及び最終評価時点に，すべての投与群の大部分の被験者で 2～3 であった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.2.11］

i） ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅵ（Schwab and England ADL Scale）

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

（6） PDSS

PDSS 合計スコアは，ベースライン後にすべての投与群で増加した．最終評価時点の PDSS スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群の 1.0 に比べて，エンタカポン群の 2.9，オピカポン 5 mg 群の 5.2，25 mg 群の 5.5 及び 50 mg 群の 2.9 で大きかったが，変化量の投与群間差はいずれも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.3.1，Table 14.11.3.2，Table 14.11.3.3］

（7） PDQ-39

PDQ-39 合計スコアは，ベースライン後にすべての投与群で減少した．最終評価時点の PDQ-39 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-2.6，エンタカポン群で-4.0，オピカポン 5 mg 群で-4.1，25 mg 群で-2.5，50 mg 群で-2.8 であった．変化量の投与群間差はいずれも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.4.1，Table 14.11.4.2，Table 14.11.4.3］

（8） NMSS

NMSS 合計スコアは，ベースライン後にすべての投与群で減少した．最終評価時点の NMSS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で-5.7，エンタカポン群で-4.7，オピカポン 5 mg 群で-5.6，25 mg 群で-4.2，50 mg 群で-2.0 であった．変化量の投与群間差はいずれも統計学的に有意ではなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.5.1，Table 14.11.5.2，Table 14.11.5.3］

NMSS の各ドメインでは，悪化傾向や顕著な投与群間差は認められなかったが，例外として，エンタカポン群で認められた性機能スコアのベースラインからの減少は，プラセボ群との投与群間差が統計学的に有意であった（p=0.0246）［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.5.27］．睡眠／疲労スコアの平均値は，ベースライン後にす

べての投与群でわずかに減少した（最終評価時点でのベースラインからの変化量は-1.2～-2.1）［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 14.11.5.8］．また，気分／認知スコアの平均値は，オピカポン 50 mg 群では最終評価時点でベースラインからの変化が認められなかったが，その他の投与群ではベースライン後に減少した．

（9） 全般症状の変化（治験担当医師の評価）

最終評価時点の全般症状の変化（治験担当医師の評価）を表 2.7.6.35-15 に示した．

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

表 2.7.6.35-15 最終評価時点の全般症状の変化（治験担当医師の評価）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Category of change	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone 200mg (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
(0) Not Assessed	n (%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
(1) Very much improved	n (%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	7 (5.9%)	4 (3.4%)	3 (2.6%)
(2) Much improved	n (%)	22 (18.3%)	21 (17.5%)	18 (15.1%)	30 (25.9%)	29 (25.2%)
(3) Minimally improved	n (%)	37 (30.8%)	38 (31.7%)	49 (41.2%)	36 (31.0%)	52 (45.2%)
(4) No change	n (%)	49 (40.8%)	48 (40.0%)	38 (31.9%)	34 (29.3%)	23 (20.0%)
(5) Minimally worse	n (%)	7 (5.8%)	5 (4.2%)	4 (3.4%)	8 (6.9%)	2 (1.7%)
(6) Much worse	n (%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	1 (0.9%)	3 (2.6%)
(7) Very much worse	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Missing	n (%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
	p-value vs. placebo [a]	-	0.6075	0.0838	0.0339	0.0005
	p-value vs. entacapone	-	-	0.2387	0.1384	0.0070

Source: Tables 14.11.6.1 and 14.11.6.2.
OPC=opicapone
a Van Elteren's test with region as the stratification factor

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 22］

（10） 全般症状の変化（被験者の評価）

最終評価時点の全般症状の変化（被験者の評価）を表 2.7.6.35-16 に示した．

最終評価時点に改善（軽度改善，中等度改善及び著明改善の合計）と評価された被験者の割合は，プラセボ群の 50.9%及びエンタカポン群の 52.5%と比べて，オピカポン群（5 mg 群

64.7%，25 mg 群 63.7%及び 50 mg 群 72.1%）で高かった．プラセボ群との比較では，オピカポン 5，25 及び 50 mg 群で統計学的に有意な差が認められ（それぞれ p=0.0177，p=0.0055 及び p=0.0008），エンタカポン群との比較では，オピカポン 25 及び 50 mg 群で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0370 及び p=0.0091）．

表 2.7.6.35-16　最終評価時点の全般症状の変化（被験者の評価）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

Assessment	Statistic	Placebo (N=120)	Entacapone 200mg (N=120)	OPC 5 mg (N=119)	OPC 25 mg (N=116)	OPC 50 mg (N=115)
(0) Not Assessed	n (%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
(1) Very much improved	n (%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)	7 (5.9%)	4 (3.4%)	2 (1.7%)
(2) Much improved	n (%)	21 (17.5%)	22 (18.3%)	27 (22.7%)	37 (31.9%)	33 (28.7%)
(3) Minimally improved	n (%)	38 (31.7%)	39 (32.5%)	43 (36.1%)	33 (28.4%)	48 (41.7%)
(4) No change	n (%)	43 (35.8%)	43 (35.8%)	31 (26.1%)	28 (24.1%)	22 (19.1%)
(5) Minimally worse	n (%)	7 (5.8%)	5 (4.2%)	8 (6.7%)	7 (6.0%)	4 (3.5%)
(6) Much worse	n (%)	7 (5.8%)	6 (5.0%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)	2 (1.7%)
(7) Very much worse	n (%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
Missing	n (%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
	p-value vs. placebo [a]	-	0.4740	0.0177	0.0055	0.0008
	p-value vs. entacapone	-	-	0.1208	0.0370	0.0091

Source: Tables 14.11.6.3 and 14.11.6.4.
OPC=opicapone
a　Van Elteren's test with region as the stratification factor
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 23］

3)　サブグループ解析

最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量について，年齢別（70 歳未満，70 歳以上），性別，ベースライン時の UPDRS V スコア別（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類）（2.5 未満，2.5 以上），組入れ時の罹病期間別（パーキンソン病と診断されてからの期間）（8 年未満，8 年以上），ベースライン時のレボドパの 1 日用量別（700 mg 未満，700 mg 以上），ベースライン時のレボドパ製剤別（即放性製剤，徐放性製剤，又はその両方），地域別，ベースライン時のドパミンアゴニストの併用の有無別，並びにベースライン時の MAO 阻害薬及びドパミンアゴニストの併用の有無別によるサブグループ解析を行った．

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

2.7.6.35.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集期間は，同意取得時から後観察来院までとした.

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 14.0 を用いて読み替えた.

二重盲検期では，非盲検期に移行しない被験者については治験薬初回投与後から二重盲検期での治験薬最終投与後 2 週間まで，非盲検期に移行する被験者については二重盲検期終了時までに発現又は悪化したすべての有害事象を治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Definite）」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」若しくは「明らかに関連あり」と判定された場合又は因果関係がデータ欠測（missing）の場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した.

（1） 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.35-17 に示した.

二重盲検期では，各投与群で約半数の被験者に TEAE が発現した．TEAE の発現頻度は，プラセボ群の 49.6%並びにオピカポン群（5 mg 群 51.6%，25 mg 群 54.6%及び 50 mg 群 53.9%）に比べて，エンタカポン群で 56.6%と最も高かった．治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は，プラセボ群で 24.0%，エンタカポン群で 33.6%，オピカポン群で 27.9～32.2%であった.

死亡は認められなかった．重篤な TEAE の発現頻度はすべての投与群で低かったが，オピカポン群の 0.8～3.5%に比べて，プラセボ群で 5.0%及びエンタカポン群で 6.6%と高かった．TEAE により投与中止に至った被験者はすべての投与群で少なく，オピカポン 50 mg 群で 4.3%と最も発現頻度が低かった.

表 2.7.6.35-17　TEAE の要約（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Safety Set

Type of event	Number (%) of subjects					
	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Subjects with any TEAE	60 (49.6)	69 (56.6)	63 (51.6)	65 (54.6)	62 (53.9)	190 (53.4)
Subjects with any related TEAE	29 (24.0)	41 (33.6)	34 (27.9)	35 (29.4)	37 (32.2)	106 (29.8)
Subjects with any serious AE	6 (5.0)	9 (7.4)	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.5)	9 (2.5)
Subjects with any TESAE	6 (5.0)	8 (6.6)	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.5)	9 (2.5)
Deaths	-	-	-	-	-	-
Subjects who prematurely discontinued study medication due to a TEAE	8 (6.6)	8 (6.6)	7 (5.7)	8 (6.7)	5 (4.3)	20 (5.6)
Subjects with any severe TEAE	6 (5.0)	2 (1.6)	5 (4.1)	4 (3.4)	7 (6.1)	16 (4.5)

Source: Table 14.12.1
AE=adverse event; OPC=opicapone; TEAE=treatment-emergent AE; TESAE=treatment-emergent serious adverse event
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 25］

（2）　有害事象の分析

a）　比較的よくみられた有害事象

すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.40-1 に示した．

SOC 別で発現頻度が高かった TEAE は「神経系障害」及び「胃腸障害」であった．「神経系障害」の発現頻度は，プラセボ群で 20.7%，エンタカポン群で 18.9%，オピカポン 5 mg 群で 23.0%，25 mg 群で 21.0%，50 mg 群で 23.5%であった．「胃腸障害」の発現頻度は，プラセボ群で 11.6%，エンタカポン群で 16.4%，オピカポン 5 mg 群で 8.2%，25 mg 群で 13.4%，50 mg 群で 16.5%であった．

いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度を表 2.7.6.35-18 に示した．

プラセボ群を除くすべての投与群で発現頻度が最も高かった TEAE は，ジスキネジーであり，その発現頻度は，オピカポン 5 mg 群の 13.9%及び 50 mg 群の 15.7%で他の投与群よりも高かった．いずれの投与群でも，二重盲検期に認められたジスキネジーの大部分は，新たに発現したものではなく，ベースライン時に合併していたジスキネジーが悪化したものであった．新たに発現したジスキネジー（UPDRS 項目 32 でベースライン時にジスキネジアがなかった被験者が，TEAE として発現したジスキネジー）の発現頻度は，プラセボ群で 0.8%，エンタカポン群で 1.6%，オピカポン 5 mg 群で 3.3%，25 mg 群で 1.7%，50 mg 群で 2.6%であった．

その他に，プラセボ群と比べてオピカポン群及びエンタカポン群で発現頻度が高かった TEAE は，不眠症，便秘，浮動性めまい及び体重減少であったが，これらの TEAE の発現頻度はいずれの投与群でも 7%未満であった．また，悪心の発現頻度は，プラセボ群の 1.7%又はオピカポン群の 1.6～2.6%と比べてエンタカポン群で 6.6%とかなり高かった．

その他の留意すべき TEAE の発現頻度を以下に要約した．

- 「貧血」に分類される事象（PT として，貧血）を発現した被験者はほとんどおらず，その発現頻度はすべての投与群間で同程度であり，プラセボ群で 0.8%，オピカポン群で 0.8～1.7%であった．
- 転倒の発現頻度は，エンタカポン群で 4.1%と最も高く，オピカポン 50 mg 群で 0.9%と最も低かった．
- 「幻覚」に分類される事象（PT として，幻覚，幻聴，幻視，混合性幻覚及び錯覚）の発現頻度は，エンタカポン群の 0.8%及びプラセボ群の 1.7%と比べてオピカポン群で 2.5～7.6%と高かった．
- 起立性低血圧は，エンタカポン群の 2 名（1.6%）及びオピカポン 50 mg 群の 1 名（0.9%）のみに認められた．
- 「睡眠障害」に分類される事象について，傾眠，睡眠発作，又は「異常な夢及び睡眠行動障害」に分類される事象（PT として，異常な夢，悪夢及び睡眠障害）の発現頻度は，プラセボ群とオピカポン群の間で大きな違いが認められなかった．各事象の発現頻度は，傾眠がプラセボ群で 1.7%，全オピカポン群で 2.0%，睡眠発作がプラセボ群で 1.7%，全オピカポン群で 0.3%，「異常な夢及び睡眠行動障害」に分類される事象がプラセボ群で 3.3%，全オピカポン群で 1.7%であった．エンタカポン群では，「睡眠障害」に分類される事象は認められなかった．
- 「衝動制御障害」に分類される事象（PT として，気晴らし食い，性的興奮障害及び性欲過剰）は，全オピカポン群の 0.8%のみに認められた．
- 「皮膚癌」に分類される事象を発現した被験者は，いずれの投与群でもほとんどいなかった．メラノーマ（PT として，「表在拡大型黒色腫、病期不明」）は，プラセボ群の 1 名（0.8%）のみに認められた．基底細胞癌は，プラセボ群の 1 名（0.8%）及びオピカポン 5 mg 群の 1 名（0.8%）のみに認められた．ボーエン病は，オピカポン 25 mg 群の 1 名（0.8%）のみに認められた．
- 「うつ病」に分類される事象（PT として，抑うつ気分，うつ病及び抑うつ症状）の発現頻度は，オピカポン 25 mg 群で 2.5%及び 50 mg 群で 2.6%と，他の投与群の各 0.8%よりもやや高かった．

・ 「尿変色」に分類される事象（PT として，着色尿）は，プラセボ群では認められず，オピカポン群では 25 mg 群の 1 名（0.8%）のみに認められたのに対し，エンタカポン群では 3 名（2.5%）に認められた．なお，すべてのプラセボカプセルは，エンタカポンによる尿変色を模倣するためリボフラビンを含有した．

表 2.7.6.35-18　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

Preferred Term	Number (%) of subjects					
	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Subjects with at least one TEAE	60 (49.6)	69 (56.6)	63 (51.6)	65 (54.6)	62 (53.9)	190 (53.4)
ジスキネジー	5 (4.1)	10 (8.2)	17 (13.9)	9 (7.6)	18 (15.7)	44 (12.4)
不眠症	1 (0.8)	7 (5.7)	2 (1.6)	7 (5.9)	7 (6.1)	16 (4.5)
便秘	3 (2.5)	5 (4.1)	4 (3.3)	-	7 (6.1)	11 (3.1)
浮動性めまい	1 (0.8)	5 (4.1)	2 (1.6)	6 (5.0)	3 (2.6)	11 (3.1)
幻覚	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (0.9)	8 (2.2)
高血圧	3 (2.5)	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	8 (2.2)
悪心	2 (1.7)	8 (6.6)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.6)	8 (2.2)
背部痛	6 (5.0)	1 (0.8)	4 (3.3)	3 (2.5)	-	7 (2.0)
転倒	3 (2.5)	5 (4.1)	2 (1.6)	4 (3.4)	1 (0.9)	7 (2.0)
頭痛	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (3.5)	7 (2.0)
鼻咽頭炎	5 (4.1)	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (1.7)	1 (0.9)	7 (2.0)
傾眠	2 (1.7)	-	1 (0.8)	4 (3.4)	2 (1.7)	7 (2.0)
筋痙縮	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.4)	1 (0.9)	6 (1.7)
不安	4 (3.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	5 (1.4)
体重減少	-	2 (1.6)	1 (0.8)	-	4 (3.5)	5 (1.4)
多汗症	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	-	3 (0.8)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 26］

b） 程度

TEAE の程度は，いずれの投与群でも大部分が軽度又は中等度であった．高度の TEAE の発現頻度は，プラセボ群で 5.0%，エンタカポン群で 1.6%，オピカポン 5 mg 群で 4.1%，25 mg 群で 3.4%，50 mg 群で 6.1%であった．高度の TEAE の PT 別発現頻度は，ジスキネジーを除き，いずれの投与群でも 1%未満であった．高度のジスキネジーは，オピカポン 5 mg 群の 1.6%及び 50 mg 群の 1.7%に認められた．各投与群で認められた高度の TEAE を以下に要約した．

・ プラセボ群：口内乾燥，流涎過多，溺水，肝酵素上昇，ジスキネジー，すくみ現象，筋緊張低下，運動機能障害，振戦及び多汗症が各 1 名（0.8%）

・ エンタカポン群：下痢及びジスキネジーが各 1 名（0.8%）
・ オピカポン 5 mg 群：ジスキネジーが 2 名（1.6%），嚥下障害，筋肉痛及び錯感覚がが各 1 名（0.8%）
・ オピカポン 25 mg 群：嘔吐，疲労，筋力低下，ボーエン病及び不眠症が各 1 名（0.8%）
・ オピカポン 50 mg 群：ジスキネジーが 2 名（1.7%），動悸，悪心，嘔吐，体重減少，舞踏病，幻聴，混合性幻覚及び不眠症が各 1 名（0.9%）

c） 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.40-2 に，いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT 別発現頻度を表 2.7.6.35-19 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は，プラセボ群の 24.0%と比べてエンタカポン群の 33.6%及びオピカポン群（全オピカポン群：29.8%；オピカポン 5 mg 群 27.9%，25 mg 群 29.4%，50 mg 群 32.2%）で高かった．SOC 別で，発現頻度が最も高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は「神経系障害」であり，その発現頻度はプラセボ群で 11.6%，エンタカポン群で 12.3%，オピカポン 5 mg 群で 19.7%，25 mg 群で 16.0%，50 mg 群で 19.1%であった．

PT 別で，すべての投与群で発現頻度が最も高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE はジスキネジーであり，その発現頻度はプラセボ群の 4.1%及びエンタカポン群の 7.4%と比べて，オピカポン群（5 mg 群 13.1%，25 mg 群 7.6%，50 mg 群 14.8%）で高かった．その他に，プラセボ群と比べてオピカポン群及びエンタカポン群で発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，不眠症，浮動性めまい及び便秘であった．また，悪心の発現頻度は，プラセボ群の 1.7%又はオピカポン群の 1.6～2.6%と比べてエンタカポン群で 4.9%と高かった．

表 2.7.6.35-19　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

Preferred Term	Number (%) of subjects					
	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)	Total OPC (N=356)
Number of Subjects with at least one related TEAE	29 (24.0)	41 (33.6)	34 (27.9)	35 (29.4)	37 (32.2)	106 (29.8)
ジスキネジー	5 (4.1)	9 (7.4)	16 (13.1)	9 (7.6)	17 (14.8)	42 (11.8)
不眠症	-	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.4)	6 (5.2)	11 (3.1)
浮動性めまい	1 (0.8)	4 (3.3)	2 (1.6)	4 (3.4)	2 (1.7)	8 (2.2)
悪心	2 (1.7)	6 (4.9)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.6)	8 (2.2)
幻覚	1 (0.8)	1 (0.8)	-	6 (5.0)	1 (0.9)	7 (2.0)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）Table 27］

d） 発現時期

V4 まで（V2～V4）の TEAE の発現頻度はプラセボ群で 28.9%，エンタカポン群で 35.2%，オピカポン 5 mg 群で 29.5%，25 mg 群で 31.1%，50 mg 群で 32.2%であり，V4 以降（V4～V7/治験中止来院）の TEAE の発現頻度はプラセボ群で 32.2%，エンタカポン群で 43.4%，オピカポン 5 mg 群で 34.4%，25 mg 群で 37.8%，50 mg 群で 39.1%であった.

V4 までと V4 以降との間で，発現頻度が最も顕著に変化した TEAE はジスキネジーであり，その発現頻度は，オピカポン 50 mg 群で V4 までの 12.2%から V4 以降の 4.3%へ，5 mg 群で 12.3%から 1.6%へ，25 mg 群で 6.7%から 3.4%へ減少した．プラセボ群では 3.3%から 0.8%へ，エンタカポン群では 5.7%から 4.1%へ減少した．その他の TEAE の発現時期別発現頻度は，悪心を除き，これら 2 期間の間でほとんど違いが認められなかった．悪心の発現頻度は，主にエンタカポン群で減少した（V4 までの 6.6%から V4 以降の 1.6%へ減少）.

週別のジスキネジーの発現件数（平均累積関数）について解析した結果，ジスキネジーの大部分が治験薬投与後 2 週間に発現しており，それ以降では，いずれの投与群でも新たなジスキネジーの発現がほとんど認められなかった.

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

二重盲検期に発現した重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.35-20 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.40-3 に，治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の詳細を 2.7.6.41 に示した．

重篤な TEAE の発現頻度はすべての投与群で低かったが，オピカポン群（5 mg 群 3.3%，25 mg 群 0.8%，50 mg 群 3.5%）に比べて，プラセボ群の 5.0%及びエンタカポン群の 6.6%で高かった．いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上であった重篤な TEAE は，エンタカポン群の 1.6%に発現した転倒のみであった．重篤なジスキネジーは，オピカポン 50 mg 群の 0.9%のみに発現した．重篤な肝酵素上昇は，プラセボ群及びオピカポン 5 mg 群の各 1 名に発現した．このうち，オピカポン 5 mg 群の 1 名では，γ-グルタミルトランスフェラーゼが基準値上限の 6.6 倍に，AST が基準値上限の 2.0 倍に，ALT が基準値上限の 1.6 倍に上昇したが，高ビリルビン血症は認められず，臨床症状もなかった．また，別のプラセボ群 1 名で重篤な急性肝炎が発現し，Hy’s Law の基準に該当する ALT 及び総ビリルビンの上昇が認められた．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は，プラセボ群で急性膵炎及び急性肝炎が同一被験者 1 名，「表在拡大型黒色腫、病期不明」，視力障害及び肝酵素上昇が各 1 名，エンタカポン群で肺塞栓症，不安定狭心症及び急性肺性心が同一被験者 1 名，失神が 1 名，オピカポン 5 mg 群で基底細胞癌及び肝酵素上昇が各 1 名，50 mg 群でジスキネジーが 1 名であり，25 mg 群では認められなかった．

表 2.7.6.35-20　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

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

表 2.7.6.35-20　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 1）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

表 2.7.6.35-20　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 2）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

表 2.7.6.35-20　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 3）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

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

（3） 他の重要な有害事象

a） 妊娠

二重盲検期では，妊娠の報告はなかった.

b） 投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.35-21 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.40-4 に示した.

投与中止に至った TEAE の発現頻度は，プラセボ群で 6.6%，エンタカポン群で 6.6%，オピカポン 5 mg 群で 5.7%，25 mg 群で 6.7%，50 mg 群で 4.3%であり，発現被験者数はすべての投与群で同程度であったが，発現頻度はオピカポン 50 mg 群で他の投与群よりもやや低かった.

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した投与中止に至った TEAE は，ジスキネジー［オピカポン 5 mg 群 2 名（1.6%）］，「幻覚」に分類される事象（PT として幻覚，幻聴，幻視）［オピカポン 5 mg 群 1 名（0.8%），25 mg 群 2 名（1.7%），50 mg 群 2 名（1.7%）］及び下痢［プラセボ群 1 名（0.8%），エンタカポン群 2 名（1.6%）］であった.

表 2.7.6.35-21　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

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

表 2.7.6.35-21　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 1）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

表 2.7.6.35-21　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 2）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

表 2.7.6.35-21　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（続き 3）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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

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

3)　臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査のすべての項目で，平均値及び異常変動に投与群間でわずかな違いが認められたが，いずれの項目でも，二重盲検期の評価時点を通して意味のある変化は認められず，投与群間で重要な違いは認められなかった．

血中 CPK 濃度の平均値は，エンタカポン群では大きく上昇し（最終評価時点のベースラインからの変化量，以下同様：22.0 U/L），プラセボ群ではごくわずかに上昇した（2.9 U/L）のに対し，オピカポン群では最終評価時点にベースラインからわずかに上昇した（5 mg 群 9.2 U/L，25 mg 群 0.8 U/L，50 mg 群 9.0 U/L）．

治験担当医師の評価に基づく臨床的に問題となる異常値について，臨床的に問題となる臨床検査値が認められた被験者の割合，及びベースライン時に「臨床的に問題とならない異常」で最終評価時点に「臨床的に問題となる異常」となった被験者の割合は，いずれの臨床検査項目でも，すべての投与群で低く，投与群間で重要な違いは認められなかった．

治験依頼者が事前に規定した臨床検査異常値が認められた被験者の割合は，すべての投与群で低く，同程度であった．治験依頼者が事前に規定したヘモグロビン値の異常（男性 115 g/L 以下，女性 95 g/L 以下）が認められた被験者の割合は，プラセボ群の 2.5%と比べて実薬群でやや高かった（エンタカポン群 4.9%，オピカポン 5 mg 群 2.5%，25 mg 群 5.0%，50 mg 群 7.0%）．ただし，ヘモグロビン値がベースライン時に正常で，最終評価時点に低値となった被験者の割合は，すべての投与群で低く，同程度であった．ヘマトクリット値の結果もヘモグロビン値と同様であった．治験依頼者が事前に規定した血中 CPK 濃度の異常（血中 CPK 濃度が基準値上限の 3 倍以上上昇）が認められた被験者の割合は，プラセボ群で 0.8%，エンタカポン群で 1.6%，オピカポン 5 mg 群で 1.6%，25 mg 群で 1.7%，50 mg 群で 1.7%であり，投与群間で同程度であった．

肝機能検査の重要な異常が認められた被験者の割合は低く，実薬群とプラセボ群との間に違いは認められなかった．総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上，又は ALT が基準値上限の 3 倍以上であった被験者は，プラセボ群で 2 名であったのに対して，オピカポン群では 3 名であった．これらのオピカポン群 3 名について以下に要約する．

- オピカポン 5 mg 群の 1 名は，V6 に総ビリルビン値が最大で基準値上限の 2.0 倍に上昇した．アミノトランスフェラーゼは正常であった．当該被験者は慢性肝炎の合併症及び膵炎の既往を有していた．
- オピカポン 5 mg 群の別の 1 名は，V4 に総ビリルビン値が基準値上限の 2.0 倍に上昇した．アミノトランスフェラーゼは正常であった．当該被験者はベースライン時に既に総ビリルビン値が基準値上限の 2.4 倍に上昇していた．

・ オピカポン 25 mg 群の 1 名は，規定の V7 に，ALT が基準値上限の 8.8 倍に，AST が基準値上限の 3.4 倍に，γ-グルタミルトランスフェラーゼが基準値上限の 4.4 倍に，それぞれ一過性に上昇し，一方でビリルビン及び ALP は正常であった．この評価時点は，当該被験者で食中毒が原因の可能性がある下痢が TEAE として報告された 2 日後であった．治験薬（非盲検期）の投与は継続されたものの，翌週にはアミノトランスフェラーゼが基準値となった．

プラセボ群の 1 名で急性肝炎及び膵炎が発現し，Hy's Law の基準に該当する肝機能検査異常が認められた．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数）について，重要な経時的変化又は投与群間の違いは認められなかった．すべての投与群の大部分の被験者は，ベースライン時及び最終評価時点でバイタルサインが正常であった．

起立性低血圧（起立後，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下）が認められた被験者の割合は，実薬群とプラセボ群との間で違いが認められなかった．起立性低血圧の TEAE は，エンタカポン群の 2/122 名（1.6%）及びオピカポン 50 mg 群の 1/115 名（0.9%）のみで認められた．

（2） 体重

体重の平均値の変化量について，治験期間中に重要な経時的変化又は投与群間の違いは認められなかった．体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合は，全オピカポン群で 1.1%，エンタカポン群で 1.7%であり，プラセボ群では認められなかった．

（3） 理学的検査

治験期間中に，すべての理学的検査所見でベースラインからのわずかな変化が認められたが，投与群間で違いは認められなかった．

臨床的に問題となる皮膚科学的所見の TEAE として，「皮膚癌」に分類される事象が 4 名に認められた．その内訳は，メラノーマ（PT として，「表在拡大型黒色腫、病期不明」）がプラセボ群の 1 名，基底細胞癌がプラセボ群及びオピカポン 5 mg 群の各 1 名，ボーエン病がオピカポン 25 mg 群の 1 名であった．

（4） 神経学的検査

治験期間中に神経学的検査でわずかな所見が認められたが，投与群間で重要な違いは認められなかった．

（5） 心電図

全体として，心電図中央解析に基づく心電図パラメータ（軸，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB 間隔，QTcF 間隔及び RR 間隔）の経時推移に重要な傾向は認められず，投与群間で重要な違いは認められなかった．

心電図異常が認められた被験者の割合は，いずれの投与群でも，ベースラインと最終評価時点で同程度であった．ベースライン時に正常で，最終評価時点に異常となった被験者は少なく，プラセボ群では認められず，エンタカポン群で 2 名（1.7%），オピカポン 5 mg 群で 1 名（0.8%），25 mg 群で 1 名（0.9%），50 mg 群で 2 名（1.8%）であった．

治験依頼者が事前に規定した心電図パラメータの異常の割合，及びベースライン時に正常で，最終評価時点に異常又は重大な異常となった被験者の割合は，投与群間で同程度であった．

QTcB 又は QTcF がベースラインから 30 msec 以上又は 60 msec 以上延長した被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった．最終評価時点で QTcB 間隔が 500 msec 超であった被験者は，エンタカポン群の 1 名（0.9%）のみであった．

（6） C-SSRS

C-SSRS を用いた評価では，ベースライン後に自殺傾向（自殺念慮又は自殺行動）が認められた被験者は少なく，エンタカポン群で 2 名（2.6%），オピカポン 25 mg 群で 3 名（4.1%），50 mg 群で 1 名（1.4%）であった．これら 6 名はいずれも軽度の自殺念慮［スコアが 1 以下（最大スコア 5）］であり，自殺，自殺企図及びその他の自殺行動は認められなかった．自殺傾向が認められた 6 名のうち，オピカポン 25 mg 群の 2 名はベースライン時に自殺念慮が認められており，オピカポン 25 mg 群の残り 1 名及び 50 mg 群の 1 名では，ベースライン時に自殺念慮が認められなかった．エンタカポン群 2 名は C-SSRS のベースライン評価が欠測であった．

自殺傾向に関連する TEAE は認められなかった．

（7） mMIDI

mMIDI を用いた評価では，ベースライン後に衝動制御障害が認められた被験者（V2 に認められていた被験者を除く）の割合は，プラセボ群の 4.1%に比べて，実薬群のエンタカポ

ン群の 8.2%及び全オピカポン群の 6.2%で高かった．これらの被験者の大部分はベースラインの情報がなかったが（治験期間中に，治験実施計画書の改訂により mMIDI を評価指標として導入した），ベースラインが欠測であった被験者を除外したデータの解析でも同様の傾向が認められ，プラセボ群の 1.7%に対してエンタカポン群で 4.1%及び全オピカポン群で 3.9%であった．最もよく認められた衝動制御障害は，いずれの投与群でも購買障害であった．

衝動制御障害に関連する TEAE として，性欲過剰がオピカポン 5 mg 群 1 名，性的興奮の増加（PT：性的興奮障害）がオピカポン 50 mg 群 1 名，気晴らし食いがオピカポン 25 mg 群 1 名に認められた．

2.7.6.35.5 結論

オピカポンは，運動症状の日内変動のあるパーキンソン病患者に対して，OFF 時間の減少に有効であった．オピカポン 50 mg 群では，最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量について，プラセボ群に対する優越性及びエンタカポン群に対する非劣性が検証され，有効性の主要な目的が達成された．この結果は，有効性の副次評価項目（最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合，最終評価時点の OFF 時間及び ON 時間の割合のベースラインからの変化量，並びに治験担当医師及び被験者の評価による全般症状の変化）の解析からも確認された．オピカポンの安全性及び忍容性はエンタカポンと比べて良好であり，運動症状の日内変動のあるパーキンソン病患者に対するオピカポンの投与について，概ね良好なリスク・ベネフィットが示された．