2.7.6.36 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 (Part Ⅱ - open-label extension phase) （BIA-91067-301 試験，非盲検期）（評価資料）

本治験は，二重盲検期及び非盲検期から成り，本項では非盲検期の結果を示す．

2.7.6.36.1 試験方法の概要

表 2.7.6.36-1 試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

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 (Part Ⅱ - open-label extension phase)
治験実施計画書番号	BIA-91067-301
治験実施施設	18 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，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 92 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の非盲検期移行日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の非盲検期完了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	運動症状の日内変動のあるパーキンソン病患者で，本治験のパートⅠ（二重盲検期）を完了した患者を対象に，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 又は 50 mg を臨床反応に基づき用量調節し，52 週間にわたって 1 日 1 回併用投与したときの安全性，忍容性及び治療効果の維持を検討する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，継続投与
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［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）図 2.7.6.35-1］に示した． スクリーニング期［Visit（V）1～V2］及び二重盲検期（V2～V7 又は治験中止来院）： ［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）表 2.7.6.35-1］参照 非盲検期（V7～V14 又は治験中止来院）： 二重盲検期終了時に，被験者は非盲検期へ移行できることとした．すべての被験者に，オピカポン 5，25 又は 50 mg を，服用中のレボドパ/DDCI 配合剤の併用下で投与した．V7～V8（非盲検期開始後の 1 週間）では，すべての被験者にオピカポン 25 mg を投与した．V8～V13 では，オピカポンの 1 日用量の変更を可とし，オピカポン 5，25 又は 50 mg を投与した．また，V7～V13 では，レボドパ/DDCI 配合剤の用量調節を可とした．V13～V14（非盲検期終了前の 6 週間）では，レボドパ/DDCI 配合剤及びオピカポンの用量を一定とした． 後観察期： 非盲検期に移行した被験者では，V14 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．非盲検期に移行しない被験者については，［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）表 2.7.6.35-1］参照

表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き 1）

被験者数	計画時：二重盲検期で無作為割付された被験者数として約 550 名（各群 110 名） 非盲検期の解析時：非盲検期に移行した被験者数 495 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／除外基準	二重盲検期の選択基準／除外基準は［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）表 2.7.6.35-1］参照 非盲検期への移行では，二重盲検期の V7 を完了した被験者を適格とした．
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 5，25 及び 50 mg カプセル バッチ番号 5 mg：[redacted] 25 mg：[redacted] 50 mg：[redacted]
投与方法	二重盲検期： ［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）表 2.7.6.35-1］参照 非盲検期： 非盲検期では，すべての被験者にオピカポン 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した． V7～V8（非盲検期開始後の 1 週間）では，二重盲検期に投与された治験薬に関係なく，すべての被験者でオピカポンの 1 日用量を 25 mg とした．その後，被験者の wearing-off 現象が十分にコントロールされず，忍容性が認められた場合には，50 mg への増量を可とした．許容できないドパミン作動性の有害事象が発現した場合は，まずレボドパ/DDCI 配合剤の 1 日用量のみを調節し，それでも十分でない場合に，オピカポンの減量を可とした．オピカポンを減量する場合には，50 mg を服用していた被験者では，初めに 25 mg へ減量し，必要な場合，その後に 5 mg へ減量することとし，25 mg を服用していた被験者では，5 mg へ減量することとした．ドパミン作動性以外の有害事象が発現した場合は，レボドパ/DDCI 配合剤の用量変更に依存することなく，ドパミン作動性の有害事象の発現時と同様のオピカポンの用量調節を行った．レボドパ/DDCI 配合剤及びオピカポンの用量調節は，オピカポンを投与したときの被験者の反応及び忍容性に基づいて行った．V13～V14 では，レボドパ/DDCI 配合剤及びオピカポンの用量を一定とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.36-2 に示した．
前治療及び併用療法	［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）表 2.7.6.35-1］参照 レボドパ/DDCI 配合剤の用法・用量： 二重盲検期： ［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）表 2.7.6.35-1］参照 非盲検期： V7～V13 では，オピカポンを投与したときの被験者の反応に応じて 1 日用量の調節を可としたが，V13～V14 では，用量を一定とした．
評価基準	［2.7.6.35（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）表 2.7.6.35-1］参照
統計的手法	非盲検期の解析では，以下のベースライン及び最終評価時点（endpoint）を定義した． ・　二重盲検期ベースライン：二重盲検期の解析で用いたベースライン ・　二重盲検期最終評価時点／非盲検期ベースライン：非盲検期ベースラインは二重盲検期最終評価時点と同一とし，二重盲検期のベースライン後に得られた最後の値と定義した．

表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き 2）

統計的手法（続き）	・　非盲検期最終評価時点：統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）及び OFF 時間/ON 時間を除き，非盲検期間中に得られた最後の値［V14（治験終了来院）又は治験中止来院］とした．UPDRS では，非盲検期のオピカポン投与期間中に実施した最後の評価とした．OFF 時間/ON 時間では，非盲検期のオピカポン投与期間中に得られた，最後から 3 日分の症状日誌の平均値（症状日誌が得られた日数が 3 日未満の場合は，得られた日数分の平均値）とした． 有効性： すべての有効性の解析は OL Full Analysis Set（OL-FAS）を対象に実施した．OFF 時間（絶対値）については，OL Per-protocol（OL-PP）Set での解析も実施した． 各評価項目について，非盲検期の各評価時点での絶対値，並びに二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインからの変化量を，要約統計量を用いて示した． 二重盲検期及び非盲検期の両期間中の有効性評価項目の推移を用いて，二重盲検期にオピカポンを投与された被験者での有効性の維持，及び二重盲検期のプラセボ又はエンタカポンから切り替えた被験者での有効性を評価した． OFF 時間及び ON 時間（合計 ON 時間，ジスキネジアを伴わない ON 時間，日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない 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，日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）の各評価項目について，要約統計量［絶対値（分）及び割合（合計覚醒時間に対する%）］を用いて評価時点ごとに解析し，二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインからの変化量を示した． また，OFF 時間の変化量について，複数の反復測定混合モデル（MMRM）を用いて解析し，本治験の二重盲検期及び非盲検期の両期間中の OFF 時間の経時推移，並びに治験薬切り替え後の付加的治療効果を評価した．評価時点別及び二重盲検期の投与群別の OFF 時間の推定平均値（MMRM の各モデルから推定した周辺平均値），標準誤差の推定値，推定値の 95%信頼区間並びに p 値（二重盲検期のオピカポン群 vs プラセボ群及びエンタカポン群）を示した．各 ON 時間についても，MMRM の各モデルを用いた解析を実施した．OFF 時間レスポンダー（OFF 時間が二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインから非盲検期最終評価時点までに 1，1.5，2 及び 2.5 時間以上減少した被験者）並びに ON 時間レスポンダー（ON 時間が二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインから非盲検期最終評価時点までに 1，1.5，2 及び 2.5 時間以上増加した被験者）に分類された被験者数及び割合を示した．ON から OFF への 1 日平均変動回数について，評価時点別に要約統計量を示した． UPDRS，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）及び非運動症状スケール（NMSS）について，絶対値の要約統計量を示し，該当する場合には，二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインからの変化量を示した．UPDRS の各項目について，各スコアの被験者数及び割合を示した． 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各カテゴリーについて，評価時点ごとに被験者数及び割合を示した．また，レスポンダー（著明改善及び中等度改善の合計）と判断された被験者数及びその割合を示した． 安全性： すべての安全性の解析は，OL Safety Set（OL-SAF）を対象に，非盲検期に得られたデータのみについて，記述的に解析して示した．OL Enrolled Set を対象に非盲検期の一覧表を示し，該当する場合は二重盲検期ベースラインの観察値も含めた． 有害事象の解析は，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）を中心に行い，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，並びに投与中止に至った 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．

表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き 3）

統計的手法（続き）	また，二重盲検期の各投与群から非盲検期のオピカポンへ切り替えた治療効果を評価するため，非盲検期の最初の 4 週間及び非盲検期の残りの期間に発現した TEAE を評価し，非盲検期の治験薬最終投与までの期間に発現したジスキネジアを評価した．特定の有害事象は，ジスキネジー，精神病および精神病性障害，うつ病および自殺／自傷，衝動制御障害，睡眠障害，悪性症候群，事故および損傷，起立性低血圧，虚血性心疾患，CPK 増加，非溶血性貧血と骨髄抑制，悪性皮膚腫瘍，薬剤に関連する肝障害とした． 臨床検査値は，各評価時点の測定値，並びにベースライン後の各評価時点の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量について，要約統計量を示した．バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，測定値並びに二重盲検期及び非盲検期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．理学的検査及び神経学的検査は，V11，V14 及び後観察来院に異常所見が認められた被験者数を集計した．コロンビア自殺重症度評価尺度（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非盲検期の評価時点別に要約した．また，自殺念慮の非盲検期ベースラインからの変化をシフトテーブルに示した．改訂 Minnesota Impulsive Disorders Interview（mMIDI）では，病的賭博，性欲及び購買行動が認められた被験者数及び割合を非盲検期の評価時点別に示した．

表 2.7.6.36-2　治験スケジュール（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

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[c]	X		X[d]						X				X		X	X	X
Pregnancy test[e]	X[f]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]
Safety laboratory tests[h]	X[i]		X			X	X	X	X[i]	X	X	X	X[i]	X	X	X[i]	X[i]
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[j]	X	X	X	X	X	X	X[j]	
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[j]	X	X	X	X	X	X	X[j]	
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[k]	X	X[k]	X		X[k]	X[k]	X	X[k]	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; mMIDI=modified Minnesota Impulsive Disorders Interview; NMSS=Non-motor Symptoms Scale; OL=open-label; 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 OL phase), and between V14-PSV; [c] In France, 12-lead ECG was to be obtained at all visits except Pre-V2, as specified by a local amendment; [d] 12-lead ECG reading in triplicate; [e]Only in females of child-bearing potential and can be more often if required by local law; [f] Serum β-human chorionic gonadotropin; [g] Urine pregnancy test; [h] Blood and urine for haematology, biochemistry, and urinalysis; [i] Including coagulation; [j] Only if subject continues into subsequent extension and OL medication intake should start on the evening of this visit; [k] Only C-SSRS

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

2.7.6.36.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.36-1 に，非盲検期の中止理由を表 2.7.6.36-3 に示した．

二重盲検期を完了した被験者は 542 名であり，このうち 495 名（91.3%）が非盲検期に移行した．非盲検期に移行した被験者の二重盲検期の投与群別の内訳は，プラセボ群 99 名（20.0%），エンタカポン群 100 名（20.2%），オピカポン 5 mg 群 100 名（20.2%），25 mg 群 98 名（19.8%），50 mg 群 98 名（19.8%）であり，概ね均等であった．非盲検期に移行した 495 名のうち，非盲検期を完了した被験者は 432 名（87.3%），中止した被験者は 63 名（12.7%）であった．最も多かった非盲検期の中止理由は，有害事象の 30 名（6.1%）であった．この 30 名のほかに，有害事象のために治験中止を申し出た被験者 3 名は，投与中止に至った有害事象を発現した被験者としては集計せず（2.7.6.36.4 2）（3）b）投与中止に至った TEAE），治験中止の申し出により治験を中止した被験者 29 名（5.9%）に含めた．安全性又は倫理的理由が中止理由として報告された被験者は 4 名であり，これら 4 名すべてで，有害事象も中止理由とされた．治験依頼者の判断が中止理由として報告された被験者は 2 名であり，治験実施施設での治験薬の不足により治験が中止された．

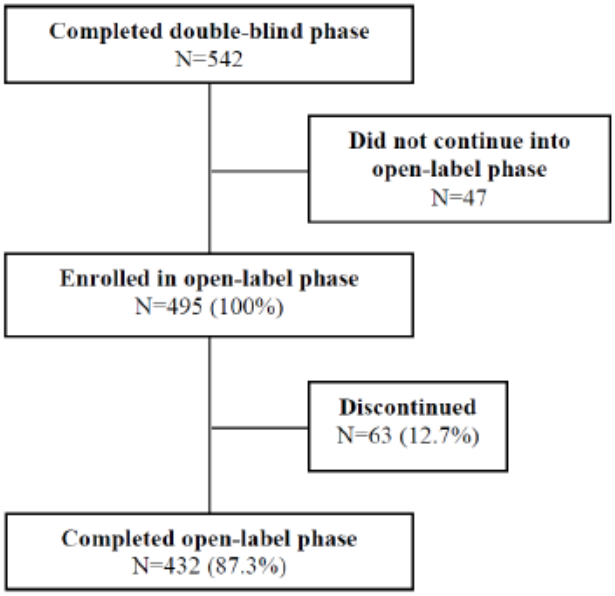
OL Enrolled Set は，非盲検期に移行したすべての被験者と定義し，495 名が採用された．

OL-SAF は，非盲検期に移行し，非盲検期に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者と定義し，OL Enrolled Set の 495 名すべての被験者が採用された．

OL-FAS は，非盲検期に移行し，非盲検期に治験薬が 1 回以上投与され，非盲検期に 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．OL Enrolled Set 495 名のうち，非盲検期に OFF 時間の有効性評価が行われなかった 1 名が除外され，494 名（99.8%）が OL-FAS に採用された．

OL-PP Set は，OL-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．OL Enrolled Set 495 名のうち，重大な治験実施計画書の逸脱が認められた 30 名が除外され，465 名（93.9%）が OL-PP Set に採用された．

図 2.7.6.36-1　被験者の内訳（BIA-91067-301 試験，非盲検期）



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

表 2.7.6.36-3　非盲検期の中止理由（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL Enrolled Set

Reason for discontinuation	Number (%) of subjects (N=495) Primary reason	All reasons [a]
Adverse events [b]	22 (4.4)	30 (6.1) [c]
Withdrawal of consent	23 (4.6)	29 (5.9)
Subject's non-compliance	5 (1.0)	8 (1.6)
Sponsor's discretion	2 (0.4)	2 (0.4)
Safety or ethical reasons	1 (0.2)	4 (0.8)
Significant protocol violations	0	0
Other reason	10 (2.0)	11 (2.2)
Total number of subjects who discontinued the study prematurely	63 (12.7)	

Source: Table 14.2.1
N=total number of subjects in the OL Enrolled Set; OL=open-label
a Multiple reasons for discontinuation could be specified for a given subject.
b This includes 3 subjects who had an adverse event with onset in the double-blind phase (subjects #[redacted], #[redacted], and #[redacted]) (Listing 14.12.21).
c In addition to these 30 subjects, 3 subjects (#[redacted], #[redacted], and #[redacted]) who discontinued from the study withdrew consent due to adverse events, and are counted in the 29 subjects who discontinued due to withdrawal of consent (see Appendix 16.1.9.4).
Notes: Percentages are based on the number of subjects in the OL Enrolled Set.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 7］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

OL-SAF を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.36-4 に示した．

OL-SAF では，60.4%が男性，平均年齢は 63.7 歳，70.5%が 70 歳未満，平均体格指数は 26.9 kg/m^2 で，すべての被験者が白人であった．

表 2.7.6.36-4　人口統計学的特性（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-SAF

Characteristic	Statistic	Total population (N=495)
Age (years)	Mean	63.7
	SD	8.78
	Min	34
	Max	83
Age group		
<70 years	n (%)	349 (70.5)
≥70 years	n (%)	146 (29.5)
Sex		
Male	n (%)	299 (60.4)
Female	n (%)	196 (39.6)
Race/Ethnicity		
Caucasian	n (%)	495 (100)
Height (cm)	Mean	168.0
	SD	8.92
Weight (kg)	Mean	75.9
	SD	13.43
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean	26.9
	SD	4.42
Body Mass Index Group		
<18 kg/m^2	n (%)	2 (0.4)
18 - 30 kg/m^2	n (%)	386 (78.0)
>30 kg/m^2	n (%)	107 (21.6)

Source: Table 14.3.1

DB=double-blind; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in the OL-SAF; n=number of subjects within a given criterion; OL=open-label; OL-SAF=OL Safety Set; SD=standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 10］

OL-SAF を対象とした，二重盲検期及び非盲検期ベースライン時のパーキンソン病の特性を表 2.7.6.36-5 に示した．

非盲検期ベースラインでは，パーキンソン病の平均罹病期間は 7.7 年，運動症状の日内変動の発現からの平均期間は 2.6 年であった．非盲検期ベースラインでは，二重盲検期ベースラインと比べてベースラインの疾患特性の値が良好であった．OFF 時間の平均値は，二重盲検期ベースラインで 6.5 時間であったのに対し，非盲検期ベースラインでは 4.9 時間であった．非盲検期ベースラインでの ON 時間の大部分はジスキネジアを伴わないものであった（平均値 9.7 時間）．

非盲検期ベースラインでは，ジスキネジアが認められた被験者の割合は 41.8%であった．平均 UPDRS 合計スコアは 31.1，OFF 時の平均 UPDRS Ⅱスコアは 15.5，ON 時の平均 UPDRS Ⅲスコアは 22.9 であった．

表 2.7.6.36-5　二重盲検期及び非盲検期ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-SAF

Disease characteristic	Statistic	DB baseline (N=495)	OL baseline (N=495)
OFF-time			
Absolute time (hours)	Mean	6.5	4.9
	SD	1.95	2.58
% of total awake time	Mean	40.0	30.4
	SD	11.61	15.68
Total ON-time			
Absolute time (hours)	Mean	9.7	11.2
	SD	2.10	2.70
% of total awake time	Mean	60.0	69.6
	SD	11.61	15.68
ON-time without dyskinesia			
Absolute time (hours)	Mean	8.3	9.7
	SD	2.76	3.44
% of total awake time	Mean	51.5	59.9
	SD	16.39	20.62
ON-time with non-troublesome dyskinesia			
Absolute time (hours)	Mean	1.0	1.2
	SD	1.81	2.26
% of total awake time	Mean	6.4	7.5
	SD	10.99	14.08
ON-time with troublesome dyskinesia			
Absolute time (hours)	Mean	0.3	0.4
	SD	0.96	1.02
% of total awake time	Mean	2.0	2.2
	SD	6.03	6.32
Total UPDRS (Part I, II ON and III)	Mean	38.5	31.1
	SD	17.95	16.64
UPDRS Part II (OFF)	Mean	18.9	15.5
	SD	6.90	6.65
UPDRS Part III (ON)	Mean	28.2	22.9
	SD	12.75	12.02
Modified Hoehn and Yahr (ON)	Mean	2.4	2.3
	SD	0.51	0.54
Schwab and England ADL (ON)	Mean	82.1	84.2
	SD	11.41	10.76
Presence of dyskinesia [a]	n (%)	216 (43.6)	207 (41.8)

Source: Tables 14.4.3, 14.4.5, and 14.4.7, and Supportive Table 14.4.13

ADL=activites of daily living; DB=double-blind; N=total number of subjects in the OL-SAF; n=number of subjects within a given criterion; OL=open-label; OL-SAF=OL Safety Set; SD=standard deviation; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale

a　From UPDRS IV - Item 32 at baseline.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 11］

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

OL-SAF を対象とした，非盲検期ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況を表 2.7.6.36-6 に示した．

非盲検期ベースラインでは，レボドパ治療の開始からの平均期間は 6.14 年，レボドパの平均 1 日用量は 650.3 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及びレボドパ／ベンセラジドを服用していた被験者の割合は，それぞれ 51.5%及び 53.5%であり，同程度であった．大部分の被験者（66.7%）がドパミンアゴニストを服用していた．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 2.7.6.36-6　非盲検期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，非盲検期）

解析対象集団：OL-SAF

	Statistic	Total population (N=495)
Time since start of L-DOPA (years)	Mean	6.14
	SD	3.882
L-DOPA mean daily dose (mg/day)	Mean	650.3
	SD	308.18
Subjects taking carbidopa with L-DOPA	n (%)	255 (51.5)
Subjects taking benserazide with L-DOPA	n (%)	265 (53.5)
Subjects taking dopamine agonists	n (%)	330 (66.7)
Subjects taking MAO inhibitors	n (%)	96 (19.4)
Subjects taking anticholinergics	n (%)	26 (5.3)
Subjects taking amantadine	n (%)	118 (23.8)

Source: Tables 14.4.1, 14.6.3, and 14.5.3

L-DOPA=levodopa; MAO=monoamine oxidase; N=total number of subjects in the OL-SAF; OL=open-label; OL-SAF=OL Safety Set; SD=standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 12］

非盲検期間中，大半の被験者（73.7%）はレボドパの用法・用量を変更しなかった．レボドパの平均 1 日用量は，二重盲検期ベースラインの 673.2 mg から，非盲検期ベースラインの 650.3 mg へ減少し，更に V14 の 637.6 mg へ減少した．非盲検期間中のレボドパの用量調節は，主に最初の 1 週間に実施され，レボドパの平均 1 日用量は V8 で 646.8 mg，V9 で 633.8 mg であり，その後は一定のままであった．

レボドパ以外の抗パーキンソン病薬について，用量の変更又は新規使用を行った被験者は 5.9%とほとんどいなかった．新規の抗パーキンソン病薬を使用した被験者の割合は 2.0%であり，最も多く併用された薬剤はアマンタジン（1.0%）で，次いでプラミペキソール及びラサギリン（各 0.6%）であった．

4）　治験薬の投与状況

OL-SAF を対象とした，非盲検期の治験薬の服薬率を表 2.7.6.36-7 に示した．

OL-SAF の治験薬の平均服薬率（服薬率は，治験薬を服薬していた期間の日数を分母，被験者が実際に服薬したカプセル数を分子として算出）は 100.3%であった．大部分の被験者（97.0%）は，服薬率が 80%以上 120%以下であった．服薬率が 120%超であった被験者は 3 名であった．

被験者はいずれもオピカポンを 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．

表 2.7.6.36-7　治験薬の服薬率（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-SAF

Compliance level	Number (%) of subjects (N=495)
<80%	4 (0.8)
80% - 120%	480 (97.0)
>120%	3 (0.6)
Not assessable	8 (1.6)

Source: Table 14.9.5.
N=total number of subjects in the OL-SAF; OL=open-label; OL-SAF=OL Safety Set
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 15］

OL-SAF を対象とした，非盲検期の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.36-8 に，オピカポンの各用量を服用した被験者の割合を評価時点別に表 2.7.6.36-9 に示した．

非盲検期の治験薬の平均投与期間（非盲検期の治験薬の投与期間は，非盲検期の治験薬の最終投与日－非盲検期の治験薬の初回投与日＋1 として算出）は 341.7 日（範囲 3～420 日）であった．非盲検期のオピカポンの用量は，V7～V8 では 25 mg とし，その後は V13～V14 を除き，オピカポンを投与したときの被験者の反応に基づいて 5，25 又は 50 mg に用量調節可能とした．V8 にオピカポンの用量を 50 及び 5 mg へ変更した被験者の割合はそれぞれ 27.9%及び 3.8%であり，V8 から非盲検期最終評価時点までの間にオピカポンの用量を変更しなかった被験者の割合は 65.9%であった．オピカポン 50 mg を投与された被験者の割合は，V11 に 41.2%まで増加し，本治験の残りの評価時点でもほぼ一定のままであった．オピカポン 5 mg を投与された被験者の割合は，いずれの評価時点でも約 5%であった．非盲検期のオピカポンの平均 1 日用量は 34.4 mg であった．

表 2.7.6.36-8　治験薬の曝露状況（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-SAF

Characteristic	Statistic	Total population (N=495)
Total treatment duration (days)	Mean	441.1
	SD	73.68
Treatment duration during the DB period (days)	Mean	100.3
	SD	6.07
Treatment duration during the OL period (days)	Mean	341.7
	SD	73.56
Mean daily dose during the OL period (mg)	Mean	34.4
	SD	13.17
Stable regimen [a] throughout the OL period	n (%)	326 (65.9)

Source: Table 14.9.1
DB=double-blind; N=total number of subjects in the OL-SAF; n=number of subjects within a given criterion; OL=open-label; OL-SAF=OL Safety Set; SD=standard deviation
a　Stable regimen: Dose dispensed remained unchanged from Visit 8 till OL endpoint
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 23］

表 2.7.6.36-9　オピカポンの各用量を服用した被験者の割合（評価時点別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-SAF

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

Source: Table 14.9.3
N=total number of subjects in the OL-SAF; OL=open-label; OL-SAF=OL Safety Set
a　At Visit 11, information was missing for 1 (0.2%) subject.
b　At Visit 12, information was missing for 2 (0.4%) subjects.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 24］

2.7.6.36.3　有効性の結果

OL-FAS を対象とした有効性の結果を以下に示した．

1）　非盲検期最終評価時点の OFF 時間及び ON 時間の変化量

非盲検期最終評価時点の OFF 時間及び ON 時間のベースライン（二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースライン）からの変化量を表 2.7.6.36-10 に示した．

二重盲検期最終評価時点で認められた OFF 時間の減少（V7 の OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの変化量の平均値：-93.1 分）は非盲検期を通して持続しており，二重盲検期

最終評価時点と比べてもわずかに減少していた．非盲検期最終評価時点では，OFF 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は-33.8 分であり，二重盲検期ベースラインからの変化量は 2 時間を超えた（-126.9 分）．

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

睡眠時間で調整した OFF 時間の割合についても同様の結果が認められ，非盲検期最終評価時点では，OFF 時間の割合の非盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は-3.3%，二重盲検期ベースラインからの変化量は-13.0%であった．

表 2.7.6.36-10　非盲検期最終評価時点の OFF 時間及び ON 時間のベースラインからの変化量（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-FAS

Variable	Statistic	Absolute values		Percentage of awake time	
		DB baseline to OL endpoint (N=494)	OL baseline to OL endpoint (N=494)	DB baseline to OL endpoint (N=494)	OL baseline to OL endpoint (N=494)
OFF-time	Mean (SD)	-126.9 (149.13)	-33.8 (140.23)	-13.0 (15.17)	-3.3 (14.00)
	Median	-130.0	-25.0	-13.3	-2.3
	Min/Max	-605/340	-500/460	-67/36	-47/45
Total ON-time	Mean (SD)	119.7 (151.27)	28.1 (140.13)	13.0 (15.17)	3.3 (14.00)
	Median	115.0	20.0	13.3	2.3
	Min/Max	-380/710	-480/530	-36/67	-45/47
ON-time without dyskinesia	Mean (SD)	112.6 (189.37)	32.0 (178.86)	12.1 (19.39)	3.7 (18.28)
	Median	110.0	30.0	12.7	3.0
	Min/Max	-760/710	-720/1020	-82/68	-79/98
ON-time with non-troublesome dyskinesia	Mean (SD)	6.0 (115.18)	-3.6 (115.40)	0.7 (11.71)	-0.4 (11.87)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min/Max	-605/720	-700/580	-58/72	-73/56
ON-time with troublesome dyskinesia	Mean (SD)	1.1 (62.64)	-0.3 (54.77)	0.1 (6.54)	0.0 (5.74)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min/Max	-415/365	-335/265	-45/38	-39/28

Source: Tables 14.10.1, 14.10.3, 14.11.1.5, 14.11.1.8, 14.11.1.9, 14.11.1.12, 14.11.1.13, 14.11.1.16, 14.11.1.33, 14.11.1.36, 14.11.1.37, 14.11.1.40, 14.11.1.17, 14.11.1.20, 14.11.1.21, and 14.11.1.24, Supportive Tables 14.11.1.60, 14.11.1.61, 14.11.1.62 and 14.11.1.63

DB=double-blind; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in the OL-FAS; OL=open-label; OL-FAS=OL Full Analysis Set; SD=standard deviation

単位［absolute values：分，percentage of awake time：%］
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 16］

2） 各評価時点の OFF 時間及び ON 時間の変化量

各評価時点の OFF 時間及び ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.36-11 に，非盲検期間中の OFF 時間の推移を図 2.7.6.36-2 に示した．

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

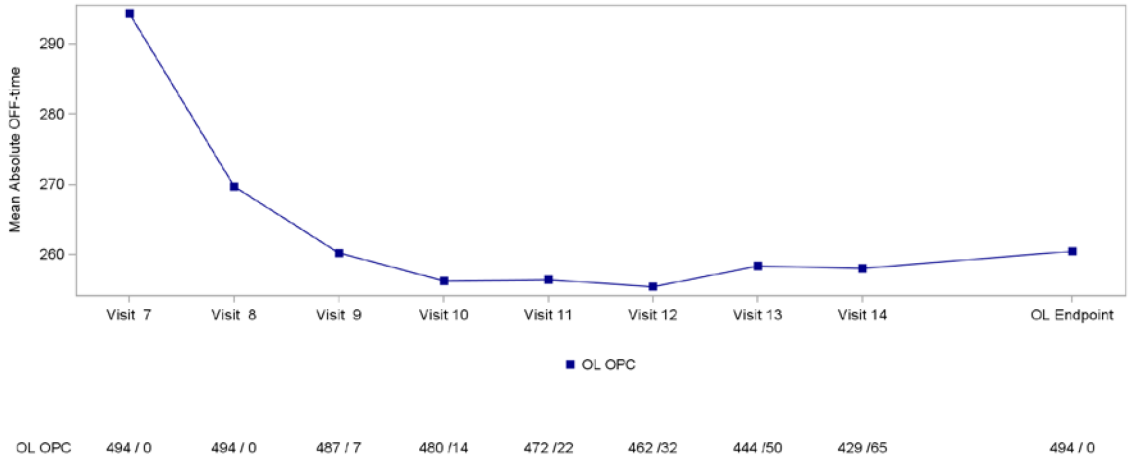
表 2.7.6.36-11　各評価時点の OFF 時間及び ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-FAS

Variable	V8 (N=494)	V9 (N=487)	V10 (N=480)	V11 (N=472)	V12 (N=462)	V13 (N=444)	V14 (N=429)
OFF-time							
Mean	-24.6	-34.1	-36.8	-39.3	-38.7	-33.4	-33.9
SD	105.28	119.35	123.36	123.21	125.32	134.80	136.72
Median	-10.0	-20.0	-25.0	-22.5	-30.0	-30.0	-30.0
Min/Max	-600/450	-640/510	-540/580	-580/510	-500/518	-520/480	-480/460
Total ON-time							
Mean	27.3	35.2	33.5	38.8	37.6	30.9	26.4
SD	105.12	117.79	123.99	126.34	122.89	129.72	138.10
Median	20.0	20.0	30.0	30.0	30.0	20.0	25.0
Min/Max	-530/620	-450/690	-580/635	-410/660	-380/530	-515/500	-480/520
ON-time without dyskinesia							
Mean	23.4	26.8	36.2	32.5	35.7	35.6	30.0
SD	126.34	156.39	149.92	154.49	147.65	165.97	179.13
Median	10.0	10.0	25.0	27.5	30.0	30.0	30.0
Min/Max	-530/ 1010	-1070/ 1070	-540/ 1030	-790/ 1420	-480/ 1060	-670/ 1010	-720/ 1020
ON-time with non-troublesome dyskinesia							
Mean	-1.1	6.0	-5.2	4.5	3.5	-3.5	-3.0
SD	74.70	114.08	95.11	92.16	99.97	106.12	114.34
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min/Max	-700/280	-770/1010	-770/350	-700/590	-700/445	-770/540	-700/580
ON-time with troublesome dyskinesia							
Mean	5.0	2.4	2.5	1.8	-1.5	-1.2	-0.6
SD	44.18	51.67	60.06	55.19	49.88	55.19	56.23
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min/Max	-190/500	-295/415	-335/705	-335/480	-315/305	-335/500	-335/265

Source: Tables 14.10.9, 14.11.1.12, 14.11.1.36, and 14.11.1.20, and Supportive Table 14.11.1.61
Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in the OL-FAS; OL=open-label; OL-FAS=OL Full Analysis Set; SD=standard deviation; V=visit

単位［分］
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 17］

図 2.7.6.36-2　非盲検期間中の OFF 時間の推移（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-FAS



Source: Figure 14.5 and Table 14.10.5
OL=open-label; OL-FAS=Full Analysis Set; OPC=opicapone
Note: numbers below the plot are the numbers of subjects with/without data. Endpoint is imputed by the last available measurement.

OFF 時間の単位：分
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Figure 3］

3）　二重盲検期の投与群別の OFF 時間及び ON 時間の変化量

地域を因子，各評価項目のベースライン値を共変量とした MMRM 解析に基づいて解析した，非盲検期最終評価時点（V14）の OFF 時間及び ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（二重盲検期の投与群別）を表 2.7.6.36-12 に，非盲検期間中の OFF 時間の推移（二重盲検期の投与群別）を図 2.7.6.36-3 に示した．

非盲検期ベースラインの OFF 時間（最小二乗平均値）は，二重盲検期の結果と一致して，二重盲検期の投与群がプラセボの被験者（以下，二重盲検期のプラセボ）で 311.7 分と最も高く，次いで二重盲検期のオピカポン 5 mg が 297.3 分，二重盲検期のオピカポン 25 mg が 294.6 分，二重盲検期のエンタカポンが 294.3 分であり，二重盲検期のオピカポン 50 mg が 266.3 分と最も低かった．

非盲検期のオピカポンへ切り替え後，V8 には二重盲検期の投与群間での OFF 時間（最小二乗平均値，以下同様）の差が小さくなった．二重盲検期のプラセボ，エンタカポン，オピカポン 5 及び 25 mg では，V8 以降の非盲検期の OFF 時間は，二重盲検期のオピカポン 50 mg で認められた改善値付近を推移した．非盲検期最終評価時点では，OFF 時間は，二重盲検期の投与群間で同程度であり，243.5～267.8 分の範囲であった．非盲検期最終評価時点の OFF 時間の非盲検期ベースラインからの変化量は，二重盲検期のプラセボ及びエンタカポンでそれぞれ-64.9 分及び-39.3 分と大きく，次いで二重盲検期のオピカポン 5 mg が-27.5 分，二重盲検期のオピカポン 25 mg が-23.0 分であり，二重盲検期のオピカポン 50 mg では-1.8 分とわ

ずかであった．このうち，変化量が統計学的に有意であったのは，二重盲検期のプラセボ（95％信頼区間：-93.9～-35.9）及び二重盲検期のエンタカポン（95％信頼区間：-67.6～-11.1）であった．

ON 時間の変化量は，OFF 時間の減少と反比例の関係にあった．非盲検期最終評価時点で非盲検期ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）が最も大きかったのは，二重盲検期のプラセボ及びエンタカポンのジスキネジアを伴わない ON 時間であり，それぞれ 43.1 分（95％信頼区間：5.4～80.7）及び 45.7 分（95％信頼区間：8.9～82.4）であった．二重盲検期のオピカポン 5 mg では，ON 時間の増加の大部分が日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間によるものであったのに対し，二重盲検期のオピカポン 25 及び 50 mg ではジスキネジアを伴わない ON 時間によるものであった．重要なことに，二重盲検期のオピカポン 50 mg では，非盲検期最終評価時点の合計 ON 時間が比較的一定のままであったものの，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間（非盲検期ベースラインからの変化量の最小二乗平均値，以下同様：-16.0 分）及び日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間（-11.6 分）から，ジスキネジアを伴わない ON 時間（+21.1 分）への顕著なシフトが認められた．このことから，非盲検期では，二重盲検期に禁止されていたオピカポン又はレボドパの用量調節を行うことにより，一部のジスキネジアが管理可能であったことが示唆された．

表 2.7.6.36-12　非盲検期最終評価時点（V14）の OFF 時間及び ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（二重盲検期の投与群別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-FAS

Variable	DB PLC/ OL OPC (N=81)	DB ENT/ OL OPC (N=87)	DB OPC 5/ OL OPC (N=88)	DB OPC 25/ OL OPC (N=89)	DB OPC 50/ OL OPC (N=84)
OFF-time					
LS Mean	-64.9	-39.3	-27.5	-23.0	-1.8
SE	14.7653	14.3752	14.3410	14.3717	14.6130
95% CI	[-93.9, -35.9]	[-67.6, -11.1]	[-55.7, 0.6]	[-51.3, 5.2]	[-30.5, 26.9]
Total ON-time					
LS Mean	66.9	30.1	20.2	12.0	-6.1
SE	14.8422	14.4596	14.4144	14.4416	14.6837
95% CI	[37.7, 96.0]	[1.7, 58.5]	[-8.2, 48.5]	[-16.4, 40.3]	[-35.0, 22.8]
ON-time without dyskinesia					
LS Mean	43.1	45.7	5.6	25.9	21.1
SE	19.1607	18.6950	18.6456	18.6844	18.9783
95% CI	[5.4, 80.7]	[8.9, 82.4]	[-31.1, 42.2]	[-10.9, 62.6]	[-16.2, 58.4]
ON-time with non-troublesome dyskinesia					
LS Mean	18.4	-7.1	13.6	-23.0	-16.0
SE	12.1846	11.8817	11.8516	11.8679	12.0529
95% CI	[-5.5, 42.4]	[-30.5, 16.2]	[-9.7, 36.9]	[-46.3, 0.3]	[-39.6, 7.7]
ON-time with troublesome dyskinesia					
LS Mean	7.0	-7.3	1.4	6.9	-11.6
SE	6.1436	5.9557	5.9216	5.9131	6.0483
95% CI	[-5.1, 19.1]	[-19.0, 4.4]	[-10.3, 13.0]	[-4.7, 18.5]	[-23.5, 0.2]

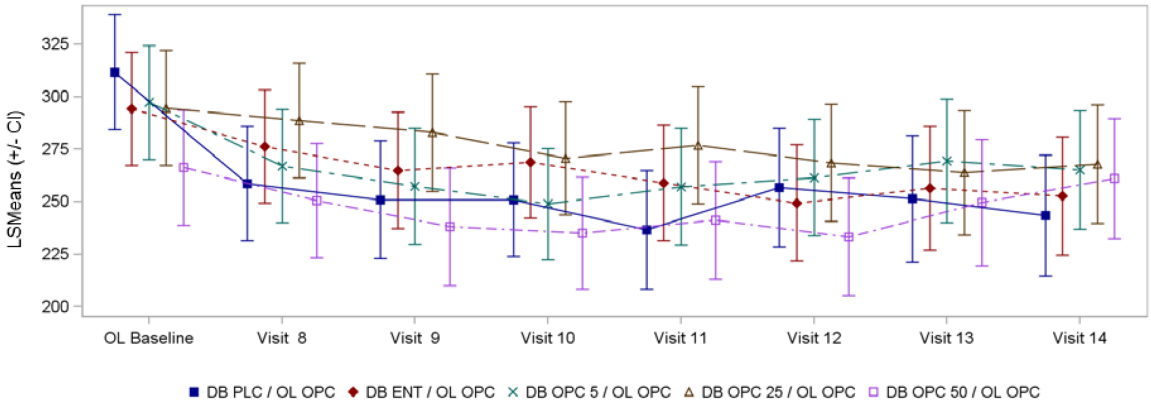
Source: Tables 14.10.13, 14.11.1.45, 14.11.1.57, and 14.11.1.49, and Supportive Table 14.11.1.64

CI=confidence interval; DB=double-blind; ENT=entacapone; LS mean=least squares mean (marginal mean as estimated from the MMRM); MMRM=mixed model for repeated measurements; N=number of non-missing values; OL=open-label; OL-FAS=Full Analysis Set; OPC=opicapone; PLC=placebo; SE=standard error the LS mean; V=visit

単位［分］
地域を因子，各評価項目のベースライン値を共変量とした MMRM（反復測定混合モデル）解析に基づく結果を示した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 18］

図 2.7.6.36-3　非盲検期間中の OFF 時間の推移（二重盲検期の投与群別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-FAS



Source: Figure 14.7
CI=confidence interval; DB=double-blind; ENT=entacapone; LS mean=marginal mean as estimated from the MMRM; OL=open-label; OL-FAS=Full Analysis Set; OPC=opicapone; PLC=placebo
OFF 時間の単位：分
地域を因子，ベースラインの OFF 時間を共変量とした MMRM（反復測定混合モデル）解析に基づく最小二乗平均値を示した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Figure 4］

4）　非盲検期最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合

非盲検期最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーを表 2.7.6.36-13 に示した．

非盲検期最終評価時点では，OFF 時間レスポンダー（OFF 時間が二重盲検期ベースラインから 1 時間以上減少した被験者）及び ON 時間レスポンダー（ON 時間が二重盲検期ベースラインから 1 時間以上増加した被験者）の割合は，それぞれ 69.2%及び 67.0%であり，二重盲検期最終評価時点のオピカポン 25 及び 50 mg 群の割合と同程度であった［2.7.6.35］．二重盲検期ベースラインに比べて，OFF 時間が 2 時間以上減少した被験者の割合は 55.1%（ON 時間が 2 時間以上増加した被験者の割合：50.0%）であり，OFF 時間が 2.5 時間以上減少した被験者の割合は 44.9%（ON 時間が 2.5 時間以上増加した被験者の割合：42.3%）であった．

表 2.7.6.36-13　非盲検期最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダー（二重盲検期ベースラインに基づく）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-FAS

Characteristic	Number (%) of subjects (N=494)
OFF-time reduction	
≥1 hour	342 (69.2)
≥1.5 hours	308 (62.3)
≥2 hours	272 (55.1)
≥2.5 hours	222 (44.9)
ON-time increase	
≥1 hour	331 (67.0)
≥1.5 hours	281 (56.9)
≥2 hours	247 (50.0)
≥2.5 hours	209 (42.3)

Source: Table 14.11.1.1
DB=double-blind; N=total number of subjects in the OL-FAS; OL=open-label; OL-FAS=Full Analysis Set
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 19］

5）　ON から OFF への 1 日平均変動回数

非盲検期最終評価時点の ON から OFF への 1 日平均変動回数を表 2.7.6.36-14 に示した．

非盲検期最終評価時点の ON から OFF への 1 日平均変動回数について，二重盲検期ベースラインからの変化量は-0.7 回であった．この減少の大部分は二重盲検期間中に認められたものであり，非盲検期ベースラインからの変化量は-0.2 回であった．

表 2.7.6.36-14　非盲検期最終評価時点の ON から OFF への 1 日平均変動回数（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-FAS

Time point	Mean (SD) (N=494)
DB baseline	2.9 (1.02)
OL baseline	2.4 (1.31)
Change from DB baseline to OL endpoint	-0.7 (1.25)
Change from OL baseline to OL endpoint	-0.2 (1.13)

Source: Tables 14.11.1.41, 14.11.1.42, and 14.11.1.43
DB=double-blind; N=total number of subjects in the OL-FAS; OL=open-label; OL-FAS=Full Analysis Set; SD=standard deviation
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 20］

6）　UPDRS

（1）　UPDRS 合計（Ⅰ，ON 時のⅡ，及びⅢの合計）

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

インから非盲検期最終評価時点までの変化量が-2.3 であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.3，Table 14.11.2.4］

（2） UPDRS Ⅰ

UPDRS Ⅰスコアは，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）が-0.3 とわずかに減少しており，二重盲検期最終評価時点（-0.3）と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.7］

（3） OFF 時の UPDRS Ⅱ

OFF 時の UPDRS Ⅱスコアは，非盲検期間中もわずかに減少した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-3.4，V11 で-4.9，非盲検期最終評価時点で-4.4 であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.11］

（4） ON 時の UPDRS Ⅱ

ON 時の UPDRS Ⅱスコアは，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）が-2.2 とわずかに減少しており，二重盲検期最終評価時点（-1.8）と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.15］

（5） ON 時の UPDRS Ⅲ

ON 時の UPDRS Ⅲスコアは，非盲検期間中もわずかに減少した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-5.3，V11 で-7.7，非盲検期最終評価時点で-7.4 であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.23］

（6） ON 時の UPDRS Ⅱ及びⅢ合計

ON 時の UPDRS Ⅱ及びⅢスコア合計は，非盲検期間中もわずかに減少した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-7.1，V11 で-10.0，非盲検期最終評価時点で-9.6 であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.19］

（7） 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（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）について，固縮及び動作緩慢以外のサブスコアは全体的に非盲検期間中に変化しなかった．固縮及び動作緩慢の平均値は非盲検期間中もわずかに減少した．固縮の二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-1.1，非盲検期最終評価時点で-1.8 であった［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.51］．動作緩慢の二重盲検期ベースラインからの変化量は，二重盲検期最終評価時点で-2.1，非盲検期最終評価時点で-3.1 であった［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.55］．

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

ON 時の UPDRS Ⅴ（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類）スコアの平均値は，治験期間を通して一定であり，二重盲検期ベースラインで 2.4，非盲検期最終評価時点で 2.3 であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.25］

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

OFF 時の UPDRS Ⅵ（Schwab and England ADL Scale）は，非盲検期間中もわずかに増加した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は，二重盲検期最終評価時点で 4.3%，V11 で 5.8%，非盲検期最終評価時点で 5.2%であった．ON 時の UPDRS Ⅵについては，二重盲検期ベースラインからの変化量は V11 で 2.8%と最大となり，非盲検期最終評価時点でも 2.3%とまだ増加が認められた．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.2.31，Table 14.11.2.35］

7） PDSS

PDSS 合計スコアの平均値は，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が+4.0 と増加しており，二重盲検期最終評価時点（+5.0）と同程度の増加であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.3.3］

8） PDQ-39

PDQ-39 合計スコアの平均値は，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）が-3.4 と減少しており，二重盲検期最終評価時点（-3.9）と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.4.3］

9） NMSS

NMSS 合計スコアの平均値は，非盲検期間中もわずかに減少した．二重盲検期ベースラインからの変化量（平均値）は，二重盲検期最終評価時点で-6.9，V13 で-8.9，非盲検期最終評価時点で-8.1 であった［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.11.5.3］．NMSS の 9 つの各ドメインのサブスコアは，非盲検期間中概ね一定であり，非盲検期最終評価時点でもまだ，二重盲検期ベースラインと比べて全体的に減少していた．

10） 全般症状の変化（治験担当医師の評価）

非盲検期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 2.7.6.36-15 に示した．

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

表 2.7.6.36-15 非盲検期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，非盲検期）

解析対象集団：OL-FAS

Category of change	Number (%) of subjects (N=494)
Responder at DB endpoint [a]	122 (24.7)
Responder at OL endpoint [a]	191 (38.7)
(0) Not Assessed	1 (0.2)
(1) Very much improved	39 (7.9)
(2) Much improved	152 (30.8)
(3) Minimally improved	167 (33.8)
(4) No change	107 (21.7)
(5) Minimally worse	24 (4.9)
(6) Much worse	2 (0.4)
(7) Very much worse	1 (0.2)
Missing	1 (0.2)

Source: Tables 14.11.6.1 and 14.11.6.2
DB=double-blind; N=total number of subjects in the OL-FAS; OL=open-label; OL-FAS=Full Analysis Set
a A responder was defined as being assessed as “much improved” or “very much improved”.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 21］

11） 全般症状の変化（被験者の評価）

非盲検期最終評価時点の全般症状の変化（被験者の評価）を表 2.7.6.36-16 に示した．

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

表 2.7.6.36-16　非盲検期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，非盲検期）

解析対象集団：OL-FAS

Category of change	Number (%) of subjects (N=494)
Responder at DB endpoint [a]	142 (28.7)
Responder at OL endpoint [a]	192 (38.9)
(0) Not Assessed	1 (0.2)
(1) Very much improved	33 (6.7)
(2) Much improved	159 (32.2)
(3) Minimally improved	171 (34.6)
(4) No change	93 (18.8)
(5) Minimally worse	27 (5.5)
(6) Much worse	8 (1.6)
(7) Very much worse	1 (0.2)
Missing	1 (0.2)

Source: Tables 14.11.6.3 and 14.11.6.4
DB=double-blind; N=total number of subjects in the OL-FAS; OL=open-label; OL-FAS=Full Analysis Set
a　A responder was defined as being assessed as “much improved” or “very much improved”.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 22］

2.7.6.36.4　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．

非盲検期では，非盲検期間中及び治験薬最終投与後 2 週間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

非盲検期に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.36-17 に示した．

非盲検期では，TEAE は 68.1%に，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 35.8%に認められた．重篤な有害事象は 51 名（10.3%）に認められ，死亡した被験者は 11 名（2.2%）であった．有害事象により治験中止に至った被験者は 30 名（6.1%）であった．なお，この 30 名のほかに，有害事象のために治験中止を申し出た被験者 3 名は，投与中止に至った有害

事象を発現した被験者としては集計せず，治験中止の申し出により治験を中止した被験者29名に含めた（表 2.7.6.36-3）．

表 2.7.6.36-17　有害事象の要約（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-SAF

Type of event	Number (%) of subjects (N=495)
Subjects with at least 1 TEAE	337 (68.1)
Subjects with at least 1 related TEAE	177 (35.8)
Subjects with at least 1 serious AE	51 (10.3)
Subjects with at least 1 serious TEAE	48 (9.7)
Deaths	11 (2.2)
Subjects with at least 1 AE leading to premature discontinuation [a,b]	30 (6.1) [a,b]
Subjects with at least 1 severe TEAE	48 (9.7)
Subjects without any TEAE	158 (31.9)
Subjects with any AE with onset in the DB phase that was ongoing in the OL phase	131 (26.5)

AE = adverse event; DB = double-blind; N = total number of subjects the OL-SAF; OL = open-label; OL-SAF = OL Safety Set; TEAE = treatment-emergent AE
a　This includes 3 subjects who had an AE with onset in the DB phase (subjects #[redacted], #[redacted], and #[redacted]).
b　Three additional subjects (#[redacted], #[redacted] and #[redacted]) withdrew consent due to AEs, but are captured in the database as discontinuing due to withdrawal of consent and not AEs.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）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 別の発現頻度を表 2.7.6.40-5 に示した．

SOC 別で発現頻度が 10.0%以上の TEAE は，「神経系障害」（30.3%），「感染症および寄生虫症」（16.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.8%），「精神障害」（14.5%），「胃腸障害」（13.1%），「筋骨格系および結合組織障害」（11.7%）及び「臨床検査」（10.9%）であった．

発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度を表 2.7.6.36-18 に示した．

発現頻度が最も高かった TEAE は，ジスキネジー（14.5%）であった．発現頻度が 4%以上であったその他の TEAE は，薬効低下，パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病），背部痛及び不眠症であった．この結果は，二重盲検期の安全性の結果と一致していた．パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）は，非盲検期でより多く報告されたが，治験薬の投与よりも疾患の進行が原因である可能性が高いと考えられた．

特定の TEAE の発現頻度を以下に示した．

・　「ジスキネジー」に分類される事象（PT として，ジスキネジー）は非盲検期で発現頻度が最も高かった TEAE であった（14.5%）．ジスキネジーの発現頻度は，最初の 2 週間が最も高く，週別の発現頻度は最高で 3%であった．非盲検期 Week 6 以降では，週

別の発現頻度は1%未満で維持された．ジスキネジーの程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度のジスキネジーの発現頻度は 1.0%であった．

- 「精神病および精神病性障害」に分類される事象（PT として，異常行動，精神緩慢，幻覚，幻聴及び幻視）の発現頻度は 3.2%であった．発現頻度が最も高かった TEAE は幻覚（1.6%）であった．
- 「うつ病および自殺／自傷」に分類される事象（PT として，抑うつ気分，うつ病，抑うつ症状，記憶障害及び自殺念慮）の発現頻度は 3.4%であった．発現頻度が最も高かった TEAE はうつ病（2.2%）であった．
- 「衝動制御障害」に分類される事象（PT として，強迫性購買，衝動制御障害，衝動行為及び病的賭博）の発現頻度は 0.8%であった．発現頻度が最も高かった TEAE は衝動制御障害（0.4%）であった．
- 「睡眠障害」に分類される事象（PT として，異常な夢，不眠症，悪夢，レム睡眠異常，睡眠発作，睡眠障害及び夢遊症）の発現頻度は 8.5%であった．発現頻度が高かった TEAE は不眠症（4.6%），悪夢（1.8%）及び睡眠障害（1.8%）であった．
- 非盲検期では，「悪性症候群」に分類される事象は認められなかった．
- 「事故および損傷」に分類される事象（PT として，足関節部骨折，挫傷，椎骨脱臼，眼の貫通性外傷，顔面損傷，転倒，頭部損傷，上腕骨骨折，関節損傷，関節捻挫，裂傷，外傷後疼痛，肋骨骨折，皮膚損傷，脊椎圧迫骨折，歯牙損傷，手首関節骨折）の発現頻度は 4.2%であった．発現頻度が最も高かった TEAE は転倒（2.6%）であった．
- 「起立性低血圧」に分類される事象（PT として，起立性低血圧）の発現頻度は 3.2%であった．
- 「虚血性心疾患」に分類される事象（PT として，狭心症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，冠動脈疾患，心筋梗塞及び心筋虚血）の発現頻度は 3.8%であった．その内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.4%），心筋虚血（0.8%），冠動脈疾患（0.4%），心筋梗塞（0.2%）及び狭心症（0.2%）であった．
- 「CPK 増加」に分類される事象（PT として，血中クレアチンホスホキナーゼ増加）の発現頻度は 2.4%であった．
- 「非溶血性貧血と骨髄抑制」に分類される事象（PT として，貧血，巨赤芽球性貧血及び鉄欠乏性貧血）の発現頻度は 2.2%であった．
- 「悪性皮膚腫瘍」に分類される事象（PT として，基底細胞癌，悪性黒色腫及び表皮内悪性黒色腫）は 6 名（1.2%）に認められた．メラノーマ（PT として，悪性黒色腫及び表皮内悪性黒色腫）は 3 名（0.6%），基底細胞癌は 4 名（0.8%）に認められた．

・「薬剤に関連する肝障害」に分類される事象（PT として，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇）の発現頻度は 2.2%であった．発現頻度が最も高かった TEAE はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.4%）であった．

表 2.7.6.36-18　発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-SAF

Preferred term	Number (%) of subjects (N=495)
Subjects with at least 1 TEAE	337 (68.1)
ジスキネジー	72 (14.5)
薬効低下	60 (12.1)
パーキンソン病	33 (6.7)
背部痛	23 (4.6)
不眠症	23 (4.6)
鼻咽頭炎	16 (3.2)
起立性低血圧	16 (3.2)
振戦	16 (3.2)
便秘	15 (3.0)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
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 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 26］

b） 程度

TEAE の程度は，大部分が軽度（54.9%）又は中等度（35.8%）であった．高度の TEAE の発現頻度は 9.7%であった．2 名以上に認められた高度の TEAE は，ジスキネジー及び薬効低下が各 5 名（1.0%），振戦及び腸閉塞が各 3 名（0.6%），肺炎，心房細動，良性前立腺肥大症及び高血圧クリーゼが各 2 名（0.4%）であった．高度の下痢又は高度の肝障害は認められなかった．

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 別の発現頻度を表 2.7.6.40-6 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 177 名（35.8%）に認められた．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」（20.8%）であり，次いで「精神障害」（7.3%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（5.3%）であった．PT 別で，発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できな

いTEAEは，ジスキネジー（13.1%），薬効低下（4.4%）及びパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）（4.0%）であった．

d） 発現時期

非盲検期 Week 1～3 では，すべての TEAE の発現頻度は 30.1%と高く，発現頻度が高かったTEAEはジスキネジー（5.7%）及び薬効低下（3.0%）であった．その後，すべてのTEAEの発現頻度は低下し，概ね一定となった．治験期間を通しての TEAE の種類及び発現頻度から，その他の傾向は認められなかった．

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

非盲検期に発現した死亡の原因となったTEAEのSOC・PT別発現頻度を表2.7.6.36-19に，死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.36-20 に，詳細を 2.7.6.41 に示した．

非盲検期に死亡した被験者は 11 名（2.2%）であり，いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された．死亡の内訳は，気道感染に関連する事象が3名［肺障害（医師報告名：Acute pneumopathy），死亡（医師報告名：Death possibly influenza-related）及び肺炎が各 1 名］，心障害に関連する事象が 2 名［心血管不全（医師報告名：Death (acute cardiovascular insufficiency)）及び心筋梗塞が各 1 名］，塞栓症に関連する事象が 2 名［塞栓症（医師報告名：Possible post-surgery thromboembolism）及び肺塞栓症（医師報告名：Secondary pulmonary embolism）が各 1 名］，悪性腫瘍に関連する事象が 2 名［脊椎転移（医師報告名：Metastatic cancer in the spine (L3). Primary tumor not identified (TxNxM3)）及び「小細胞肺癌、病期不明」（医師報告名：Oat cell carcinoma）が各 1 名］，多臓器不全が 1 名，突然死が 1 名であった．

表 2.7.6.36-19　死亡の原因となった TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-SAF

Primary SOC PT	Statistic		OL OPC (N=495)
Number of subjects with at least one TEAE leading to death	n (%)		11 (2.2 %)
心臓障害	M n (%)	2	2 (0.4 %)
心血管不全	M n (%)	1	1 (0.2 %)
心筋梗塞	M n (%)	1	1 (0.2 %)
一般・全身障害および投与部位の状態	M n (%)	3	3 (0.6 %)
死亡	M n (%)	1	1 (0.2 %)
多臓器不全	M n (%)	1	1 (0.2 %)
突然死	M n (%)	1	1 (0.2 %)
感染症および寄生虫症	M n (%)	1	1 (0.2 %)
肺炎	M n (%)	1	1 (0.2 %)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	M n (%)	2	2 (0.4 %)
脊椎転移	M n (%)	1	1 (0.2 %)
小細胞肺癌、病期不明	M n (%)	1	1 (0.2 %)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	M n (%)	2	2 (0.4 %)
肺障害	M n (%)	1	1 (0.2 %)
肺塞栓症	M n (%)	1	1 (0.2 %)
血管障害	M n (%)	1	1 (0.2 %)
塞栓症	M n (%)	1	1 (0.2 %)

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

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；OL = 非盲検；IMP = 治験薬；SAE = 重篤な有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.15］

表 2.7.6.36-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL Enrolled Set

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

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

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

表 2.7.6.36-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：OL Enrolled Set

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

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

表 2.7.6.36-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：OL Enrolled Set

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

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

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

表 2.7.6.36-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き 3）

解析対象集団：OL Enrolled Set

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

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

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

表 2.7.6.36-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き 4）

解析対象集団：OL Enrolled Set

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

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

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

（2） その他の重篤な有害事象

非盲検期に発現した重篤な TEAE（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.36-21 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.40-7 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．

非盲検期では重篤な TEAE が 48 名（9.7%）に認められた．SOC 別で発現頻度が 1%超の重篤な TEAE は，「神経系障害」（2.2%），「感染症および寄生虫症」及び「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）」（各 1.8%），「胃腸障害」（1.6%），「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」（各 1.2%）であった．PT 別で，2 名以上に認められた重篤な TEAE は，腸閉塞，馬尾症候群及び悪性黒色腫（表皮内悪性黒色腫を含む）が各 3 名（0.6%），心房細動，気管支炎，足関節部骨折，良性前立腺肥大症，基底細胞癌，坐骨神経痛，高血圧及び肺炎が各 2 名（0.4%）であった．

胆道障害に関連する重篤な TEAE は 2 名に 5 件認められ，その内訳は，胆管結石，感染性胆嚢炎及び胆汁うっ滞性黄疸が同一被験者 1 名，胆嚢炎及び胆石症が同一被験者 1 名であった．心臓障害に関連する重篤な TEAE は 5 名に 9 件認められ，その内訳は，狭心症，心不全及び冠動脈疾患が同一被験者 1 名，心原性ショック，心筋梗塞及び心房細動が同一被験者 1 名，心臓性喘息，心血管不全及び心房細動が各 1 名であった．2 名以上に認められた心臓障害に関連する重篤な TEAE は心房細動のみであった．

悪性腫瘍に関連する重篤な TEAE はほとんど認められなかった．悪性黒色腫（表皮内悪性黒色腫を含む）は 3 名（0.6%），基底細胞癌は 2 名（0.4%）［非重篤な基底細胞癌は別の 2 名（0.4%）］に認められた．二重盲検期に発現し，非盲検期に継続していた重篤な有害事象（非盲検期の TEAE に該当しない）は 2 名に認められ，その内訳は，「表在拡大型黒色腫、病期不明」及び基底細胞癌が各 1 名 1 件であった．前立腺癌は 1 名（0.2%）に認められた．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 5 名（1.0%）に認められ，その内訳は，てんかん及び手首関節骨折が同一被験者 1 名，攻撃性及び認知症が同一被験者 1 名，並びに表皮内悪性黒色腫，悪性黒色腫及び嫉妬妄想が各 1 名であった．

表 2.7.6.36-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-SAF

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；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；OL = 非盲検；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬.

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

表 2.7.6.36-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

（続き 1）

解析対象集団：OL-SAF

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；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；OL = 非盲検；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬.

表 2.7.6.36-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

（続き 2）

解析対象集団：OL-SAF

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；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；OL = 非盲検；TESAE = 治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象；AE = 有害事象；IMP = 治験薬.

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

（3） 他の重要な有害事象

a） 妊娠

非盲検期では，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 2.7.6.36-22 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.40-8 に示した．

非盲検期では，投与中止に至った TEAE は 27 名（5.5%）に認められた．また，別の 3 名が二重盲検期に発現した有害事象のために中止に至った．これらのほかに，更に別の 3 名が有害事象［2 名がパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病），並びに 1 名が変色歯及び脂漏性角化症］のために治験中止を申し出たが，この 3 名の中止理由は治験中止の申し出として集計し，有害事象としては集計しなかった．

3 名以上に認められた投与中止に至った TEAE は，ジスキネジーのみであり，4 名（0.8%）に認められた．

治験薬との因果関係が否定できない，投与中止に至った有害事象は 12 名に 13 件認められ，その内訳は，ジスキネジーが 4 名に各 1 件，悪夢及び不眠症が同一被験者 1 名に各 1 件，並びに悪性黒色腫，認知症，幻覚，起立性低血圧，嫉妬妄想及び嘔吐が各 1 名 1 件であった．また，有害事象のために治験中止を申し出た 3 名［2 名がパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病），並びに 1 名が変色歯及び脂漏性角化症］では，3 件［パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）2 件及び変色歯］で治験薬との因果関係が否定されなかった．

表 2.7.6.36-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-SAF

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

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

M = number of events, n = number of subjects.
事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン；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；OL = 非盲検；AE = 有害事象；IMP = 治験薬.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.17］

表 2.7.6.36-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（続き）

解析対象集団：OL-SAF

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

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

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン；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；OL = 非盲検；AE = 有害事象；IMP = 治験薬.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（BIA-91067-301 試験，非盲検期）Table 14.12.17］

3)　臨床検査値

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

非盲検期で発現頻度が最も高かった臨床検査値に関連する TEAE は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，12 名（2.4%）に認められた．

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，非盲検期のすべての評価時点で低く，二重盲検期ベースラインと同程度であった．

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，非盲検期の各評価時点で 0～0.6%であり，二重盲検期ベースライン（0.2%）と同程度であった．血中 CPK 濃度が基準値上限の 5 倍を超えて上昇した被験者は 4 名と少なく，このうち 1 名では基準値上限の 10 倍を超えて上昇した（V10 に基準値上限の 10.3 倍に一過性上昇）．

治験依頼者が事前に規定したヘモグロビン値の異常（男性 115 g/L 以下，女性 95 g/L 以下）が認められた被験者の割合は，非盲検期の各評価時点で 1.4～3.2%であり，二重盲検期ベースライン（2.6%）と同程度であった．

治験依頼者が事前に規定した重炭酸イオンの異常（30 mmol/L 以上）が認められた被験者の割合は，二重盲検期ベースライン（1.4%）と比べて非盲検期の各評価時点でやや高かったが（2.2～4.2%；後観察来院では6.5%），二重盲検期最終評価時点のプラセボ群（3.3%）と同程度であった．更に，二重盲検期ベースラインで正常で，非盲検期最終評価時点で異常高値となった被験者の割合は，0.6%とわずかであった．

非盲検期では，肝機能検査の異常が認められた被験者の割合は低かった．ALT が基準値上限の 3 倍以上であった被験者は 4 名，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上であった被験者は 1 名であった．Hy's Law に該当する被験者は認められなかった．

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

全体として，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数）の平均値に各評価時点で明らかな違いは認められず，ベースラインからの変化量はわずかであった．各評価時点の異常値の割合及び各シフトテーブルに，重要な所見は認められなかった．

非盲検期最終評価時点の体重は，二重盲検期ベースラインから 1.4 kg（平均値）減少し，二重盲検期ベースラインから 10%以上増加した被験者の割合が 2.0%であったのに対し，10%以上減少した被験者の割合は 8.3%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，二重盲検期ベースラインでは 8.9%であったのに対し，非盲検期では 10.0%（V8）～13.4%（V11）であった．

発現頻度が高かったバイタルサインに関連する TEAE は，起立性低血圧（3.2%），高血圧（2.8%）及び体重減少（2.6%）であった．

（2） 理学的検査

理学的検査で問題となる所見はほとんどなく，治験期間のすべての評価時点を通して，大きな変化は認められなかった．

臨床的に問題となる皮膚科学的所見の TEAE は，「悪性皮膚腫瘍」に分類される事象が 6 名に認められ，その内訳は，1 名が悪性黒色腫及び基底細胞癌，1 名が表皮内悪性黒色腫，1 名が悪性黒色腫，残り 3 名が基底細胞癌であった．また，別の 1 名は，二重盲検期のプラセ