ボ投与時に発現した TEAE「表在拡大型黒色腫、病期不明」により，非盲検期に治験を中止した．

（3） 神経学的検査

神経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．

（4） 心電図

心電図中央解析に基づく心電図パラメータについて，非盲検期最終評価時点の二重盲検期ベースラインからの平均変化量は，心拍数が+2.1 bpm，PR 間隔が-1.9 ms，QRS 間隔が-0.4 ms，QT 間隔が-4.3 ms，QTcB が+1.9 ms，QTcF が-0.3 ms，軸が-0.2 であり，重要な変化は認められなかった．

各評価時点の心電図異常の割合は 26.3%（非盲検期ベースライン）～31.3%（非盲検期最終評価時点）であり，二重盲検期ベースラインの 28.9%と同程度であった．

非盲検期最終評価時点では，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は低く，二重盲検期ベースラインと同程度であった．いずれの心電図パラメータでも，二重盲検期ベースラインに正常で，非盲検期最終評価時点に重大な異常となった被験者は 2%未満とほとんどいなかった．異常の割合が最も高かった心電図パラメータは，QTcB の 1.8%であったが，QTcF は 0.6%と低かった（異常の基準：男性 450 msec 以上，女性 470 msec 以上，又は二重盲検期ベースラインからの変化量が 60 msec 以上）．非盲検期に QTc が 500 msec 超であった被験者は 1%未満であった（QTcB が 0.9%，QTcF が 0.4%）．

PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，心拍数又は軸では，重要な所見は認められなかった．

（5） C-SSRS

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

（6） mMIDI

mMIDI を用いた評価では，非盲検期の各評価時点に強迫行為が認められた被験者の割合は，購買障害が 4.7～5.9%，病的賭博が 0.2～0.5%，強迫性性行動が 1.1～1.5%であり，二重

盲検期 V7 のプラセボ群（購買障害が 5.8%，病的賭博が 0.0%，強迫性性行動が 1.7%）と同程度であった．1 年間の非盲検期全体では，強迫行為が認められた被験者は 54/483 名（11.2%）であり，購買障害が 45 名（9.3%）と最も多く，次いで強迫性性行動が 16 名（3.3%），病的賭博が 4 名（0.8%）であった．

衝動制御障害に関連する TEAE として，衝動制御障害が 2 名，強迫性購買が 1 名，衝動行為が 1 名，病的賭博が 1 名に認められた．

2.7.6.36.5 結論

レボドパ治療下で運動症状の日内変動があるパーキンソン病患者に対して，オピカポンを 5～50 mg の用量範囲で最大 52 週間，長期投与したとき，安全性が確認され，忍容性は良好であり，OFF 時間の減少及び ON 時間の増加について有効性の維持が確認された．

2.7.6.37 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-controlled, parallel-group, multicentre clinical study（BIA-91067-302 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.

2.7.6.37.1 試験方法の概要

表 2.7.6.37-1 試験方法の概要（BIA-91067-302 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-controlled, parallel-group, multicentre clinical study
治験実施計画書番号	BIA-91067-302
治験実施施設	12 カ国（アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，チリ，チェコ共和国，エストニア，インド，イスラエル，韓国，ロシア，南アフリカ及び英国）／計 71 施設
公表文献	Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017;74:197-206.
治験期間	（最初の被験者の初回来院日）：2011 年 3 月 18 日 （最後の被験者の二重盲検期での最終来院日）：2012 年 7 月 11 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）25 及び 50 mg を 1 日 1 回併用投与したときのオピカポンの各用量の有効性をプラセボと比較する. 副次目的： ・ 服用中のレボドパ/DDCI 配合剤に加え，オピカポンを併用投与したときのオピカポンの安全性及び忍容性をプラセボと比較する.
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群
治験方法	本治験は，1～2 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 2.7.6.37-1 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）前 14 日以内に行うこととした．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. 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 25 若しくは 50 mg 群又はプラセボ群の 3 群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付した（実施国を地域別にグループ化し，地域をブロックとした，ブロック無作為化）．被験者に，

表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 1）

治験方法（続き）	服用中のレボドパ/DDCI 配合剤に加えて，治験薬を 1 日 1 回併用投与した．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 から 2 週間後の来院時に，治験担当医師が用法・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）： ［2.7.6.38（BIA-91067-302 試験，非盲検期）表 2.7.6.38-1］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，［2.7.6.38（BIA-91067-302 試験，非盲検期）表 2.7.6.38-1］参照
被験者数	計画時：無作為割付された被験者数として 405 名（各群 135 名） 二重盲検期の解析時： 無作為割付された被験者数 427 名（オピカポン 25 mg 群 129 名，50 mg 群 154 名，プラセボ群 144 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	各時点に以下のすべての基準を満たす患者を選択した． <u>V1（スクリーニング時，V2 前 14 日以内）</u> 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 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的効果が認められている患者 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. 自身の運動状態を区別することができ，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と治験担当医師が判断した患者 10. スクリーニング期開始前 1 年以上無月経，又は 6 カ月以上前に不妊手術を実施した女性．妊娠する可能性のある女性の場合は，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患者 <u>V2（無作為化時，Day 0）</u> 11. V2 に先立つ 3 日間において日誌の記載ルールに従って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 日間症状日誌を記載し，そのうち 2 日間で覚醒時の 1 日合計 OFF 時間［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

表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 2）

除外基準	各時点に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］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，併用禁止薬であるエンタカポン，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. アポモルヒネをスクリーニング前 1 カ月以内に使用したか，又は治験期間中に使用することが予想される患者 6. 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 7. 深部脳刺激療法を以前に受けたことがあるか，又は今後（非盲検期を含む全治験期間中）受ける予定がある患者 8. パーキンソン病に対する定位脳手術（例：淡蒼球破壊術，視床破壊術）を以前に受けたことがあるか，又は治験期間中に受ける予定がある患者 9. 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 10. 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 11. 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 12. 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，アルコール若しくは物質乱用（カフェイン又はニコチンは除く），衝動制御障害（例：病的賭博），認知症若しくは摂食障害を合併している，又は既往歴（過去 1 年以内）がある患者 13. 臨床的に重要な（必要に応じて，心臓病専門医が判定する）心電図異常がある患者 14. 不安定な心血管系疾患を合併している患者．以下の例を含むがこれに限定するものではない：コントロール不能な高血圧，重大な収縮又は拡張機能障害を伴う心筋梗塞，不安定狭心症，うっ血性心不全［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［Mobitz Ⅱ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］ 15. 過去に腎移植を受けたことがあるか，又は現在腎臓透析を受けている患者 16. 褐色細胞腫，傍神経節腫又は他のカテコールアミン産生腫瘍を有している患者 17. 治験薬に用いられた成分に対して過敏反応を有している患者 18. 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 19. 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴があり，治験担当医師が治験参加に不適当と判断した患者．ただし，治療済みの基底細胞癌を除く 20. 不安定な活動性閉塞隅角緑内障又は不安定な開放隅角緑内障を合併している患者 21. 患者の安全性又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又は現病歴がある患者（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） 22. 妊娠中又は授乳中の患者

表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 3）

除外基準（続き）	V2（無作為化時，Day 0） 23. スクリーニング期の臨床検査で，肝酵素（ALT 及び／又は AST）に基準値上限の 2 倍を超える異常が認められた患者 24. 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 25. 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と治験担当医師が判断した患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 及び 50 mg カプセル バッチ番号［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Appendix 16.1.6］参照
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル（オピカポンカプセルと識別不能） バッチ番号［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Appendix 16.1.6］参照
投与方法	治験薬は，二重盲検期及び非盲検期のいずれでも，1 日 1 回夕，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（就寝前投与と考えられる）に経口投与した． 二重盲検期： 割り付けた投与群の治験薬（オピカポン 25 若しくは 50 mg 又はプラセボ）を投与した． 非盲検期： ［2.7.6.38（BIA-91067-302 試験，非盲検期）表 2.7.6.38-1］参照 治験薬投与前 1 時間及び治験薬投与後 1 時間以上は絶食とした． 疾患若しくは飲み忘れにより治験薬が投与されなかった場合，又は治験薬投与直後に嘔吐した場合，翌夕にスケジュールどおり治験薬を投与し，追加投与はしないこととした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.37-2 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．併用療法は，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実施可とした． 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： エンタカポン，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），抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンは除く），又はアポモルヒネ 治験期間中，以下の薬剤の併用を禁止した： アポモルヒネ，エンタカポン，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），α-メチルドパ若しくはレセルピン，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 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 日投与回数は変更せず，ベースライン時の 1 日用量を超えないこととした．減量後，治験担当医師が必要と判断した場合

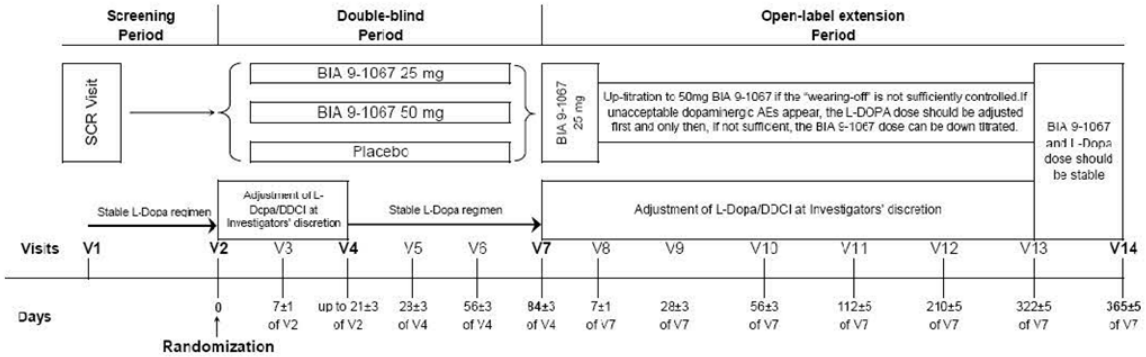
表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 4）

前治療及び併用療法（続き）	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： ［2.7.6.38（BIA-91067-302 試験，非盲検期）表 2.7.6.38-1］参照
評価基準	有効性： 主要評価項目 二重盲検期最終時点（V7）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分単位で算出した． 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 ・ レボドパ/DDCI 配合剤の用量の変化 ・ 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） ・ 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，Full Analysis Set（FAS）及び Per-protocol（PP）Set を対象に実施した．有意水準は 0.05（両側検定）とした． 主要評価項目 FAS を対象として，Last post-baseline observation carried forward（LOCF）法を適用し，投与群及び地域を固定効果，ベースラインの OFF 時間を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した．オピカポンの各用量群（25 及び 50 mg 群）とプラセボ群との比較では，Dunnett 型による有意水準の調整を行い，また，Type Ⅲの平方和を用いた． 主要評価項目に対する副次的な解析として，PP Set を対象とした解析，欠測データに対する感度解析及び地域の影響を評価するための探索的解析を行った． 副次評価項目 多項目検定による第 1 種の過誤を避けるため，重要性の高い順に主な副次評

表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 5）

統計的手法（続き）	価項目（key secondary endpoints）を定義し，あらかじめ規定した階層的検定手順を適用した（詳細は Statistical Analysis Plan［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Appendix 16.1.9］参照）．統計学的に有意ではない結果が得られた時点で，それ以降の結果は統計学的に有意ではないものとし，記述的及び探索的な解釈を行うこととした．最初に検定を行う主な副次評価項目は以下のとおりとした． ・二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間レスポンダーの割合 ・二重盲検期最終時点（V7）の ON 時間レスポンダーの割合 ・二重盲検期最終時点（V7）の UPDRS Ⅲ（ON 時）の合計スコアのベースラインからの変化量 ・二重盲検期最終時点（V7）の合計 ON 時間のベースラインからの変化量 ・二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間の割合のベースラインからの変化量 OFF 時間及び ON 時間レスポンダーの割合について，地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて二重盲検期の投与群間の比較を行い，プラセボ群に対するオピカポンの各用量群のオッズ比及び p 値を示した．二重盲検期最終時点（V7）での全般症状のスコアの変化（治験担当医師の評価，及び被験者の評価）の解析では，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． その他の副次評価項目では，主要評価項目と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した． サブグループ解析 様々な被験者集団に対する治療効果の一貫性を検討するため，FAS を対象としたサブグループ解析を実施した．サブグループ解析は，いずれも探索的に実施した．主要評価項目の主解析で用いたモデルに，サブグループ及び投与群－サブグループを交互作用項として加えて解析した．主解析で定義した取扱いを各サブグループで繰り返した． 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，要約統計量を用いて投与群別に示した．有害事象の解析は，TEAE を中心に行った．TEAE，治験薬との因果関係が否定できない TEAE，重篤な TEAE，死亡に至った TEAE，投与中止に至った TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し，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．治験依頼者が事前に規定した臨床検査の異常値に該当した被験者数及びその割合を示した．また，ベースライン後の評価時点での肝機能検査値について，各カテゴリー別に被験者数及びその割合を示した．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．異常値は，頻度表及び一覧表で示した．基準値範囲に基づき，低値，正常，高値をシフトテーブルで示した．皮膚科学的所見はすべて一覧表に示した．mMIDI では，病的賭博，性欲及び購買行動の陽性率を投与群及び評価時点別に示した．C-SSRS では，自殺傾向，自殺行動（全体及びタイプ別）並びに自殺念慮（全体及びタイプ別）が認められた被験者数及びその割合を投与群別に示した．また，自殺念慮について，ベースライン時とベースライン後の評価時点でのシフトテーブルを示した．

図 2.7.6.37-1　治験デザイン概略図（BIA-91067-302 試験）



BIA 9-1067＝ オピカポン；L-DOPA＝ レボドパ；DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；SCR＝ スクリーニング；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Figure 1］

表 2.7.6.37-2　治験スケジュール（BIA-91067-302 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 or EDV**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**	**V12**	**V13**	**V14 or EDV**	**PSV**
Day	**-14**	**-7**	**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 7**	**14±3 of EOS or EDV**
Informed consent	X																
Demographic characteristics	X																
Medical/neurological history	X																
Previous/concomitant therapies	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X[b]	X[b]	X[a]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Physical (height at V1 only) and neurological exams	X[c]		X						X[c]				X			X[c]	X
12-lead ECG	X		X[a]						X				X		X	X	X
Serum β-hCG[d]	X																
Urine pregnancy test[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Safety laboratory tests[e]	X[f]		X			X	X	X	X[f]	X	X	X	X[f]	X	X	X[f]	X[f]
Review of subject eligibility	X	X	X														
Randomization			X														
Record adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense study treatment			X	X	X	X	X	X	X[g]	X	X	X	X	X	X		
Medication accountability				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Record L-DOPA 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[g]	X	X	X	X	X	X		
Review and record diary charts		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
UPDRS I	X		X						X						X	X	
UPDRS II to VI	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PDQ-39, PDSS, NMSS, mMIDI, C-SSRS			X			X[h]	X	X[h]	X		X[h]	X[h]	X	X[h]	X	X	
Investigator and subject assessments of change						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for PK assay			X				X		X						X	X	

C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG: electrocardiogram; EDV: Early Discontinuation visit; EOS: End-of-Study visit; hCG = human chorionic gonadotropin; L-DOPA = Levodopa; mMIDI: modified Minnesota Impulsive Disorders Interview; NMSS = Non-Motor Symptoms Scale; PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire; PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale; PSV = Post-study visit: PK = pharmacokinetics; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; V = visit.

[a] Three sets of vital signs measurements (BP and pulse rate, both supine and standing) and 12-lead ECG reading in triplicate; [b] One set of vital signs measurements (BP and pulse rate); [c] Includes a skin examination by dermatologist for screening of melanoma (between V1 and V3, at V7 and between V14 and the PSV); [d] Only in females of childbearing potential; [e] Blood and urine for hematology, biochemistry and urinalysis; [f] Including coagulation; [g] Only if subject continues into subsequent extension; [h] Only C-SSRS.

BP = 血圧.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 2］

2.7.6.37.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.37-2 に示した．

スクリーニングを行った 485 名のうち，427 名が二重盲検期で各投与群に無作為割付され（オピカポン 25 mg 群 129 名，50 mg 群 154 名，プラセボ群 144 名），オピカポン 50 mg 群の 1 名を除く 426 名に二重盲検期の治験薬が投与された．無作為割付された 427 名のうち，二重盲検期を完了した被験者は 376 名（88.1%）［オピカポン 25 mg 群 118 名（91.5%），50 mg 群 128 名（83.1%），プラセボ群 130 名（90.3%）］，中止した被験者は 51 名であった．最も多かった二重盲検期の中止理由は，いずれの投与群でも有害事象であり，有害事象により中止した被験者の割合は，オピカポン 25 mg 群（3.9%）及びプラセボ群（6.3%）と比べて 50 mg 群（11.0%）で高かった．その他の中止理由は有効性の欠如，服薬不遵守及び治験中止の申し出であった．

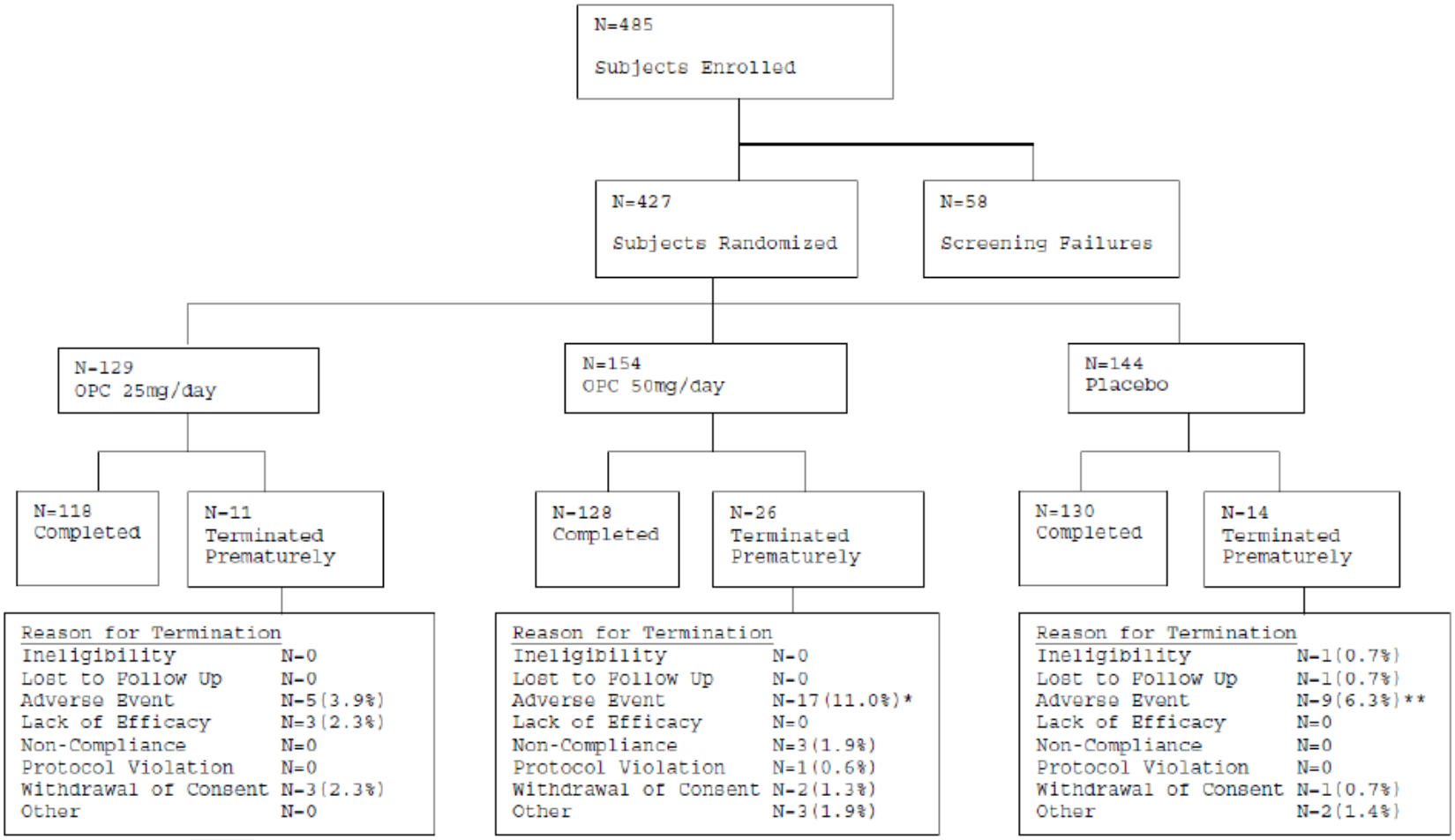
非盲検期に移行した被験者は 367 名であり，その内訳は，二重盲検期を完了した被験者が 365 名，二重盲検期に治験薬が不足したために二重盲検期を中止した被験者が 2 名であった．

Safety Set は，無作為割付された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与され，かつ治験実施施設 [redacted] から参加していない被験者と定義した（治験実施施設 [redacted] は，データの妥当性が疑わしいため，治験依頼者の判断で当該施設での治験が中止され，Safety Set からデータが除外された）．無作為割付された被験者 427 名のうち，治験実施施設 [redacted] の 15 名及び治験薬を投与されなかったオピカポン 50 mg 群の 1 名が除外され，411 名（オピカポン 25 mg 群 125 名，50 mg 群 150 名，プラセボ群 136 名）が Safety Set に採用された．

FAS は，Safety Set のうち，ベースライン後に OFF 時間の有効性評価が 1 回以上行われた被験者と定義した．Safety Set 411 名のうち，4 名（オピカポン 50 mg 群 3 名，プラセボ群 1 名）が除外され，407 名（オピカポン 25 mg 群 125 名，50 mg 群 147 名，プラセボ群 135 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被験者と定義した．FAS 407 名のうち，46 名（オピカポン 25 mg 群 11 名，50 mg 群 20 名，プラセボ群 15 名）が除外され，361 名（オピカポン 25 mg 群 114 名，50 mg 群 127 名，プラセボ群 120 名）が PP Set に採用された．

図 2.7.6.37-2　被験者の内訳（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）



*　Excludes subject #[redacted] with TEAE onset on DB but discontinuation on OL
** Excludes subject #[redacted] with TEAE onset on DB but discontinuation on OL
OPC＝ オピカポン；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象；DB＝ 二重盲検；OL＝ 非盲検.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Figure 2］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.37-3 に示した．

年齢，性別及び人種は，オピカポンの各用量群間で同様であり，本治験の対象患者集団を概ね反映していた．平均年齢はオピカポンの各用量群間で同程度であった（オピカポン 25 mg 群 62.5 歳，50 mg 群 65.5 歳，以下同順）．オピカポンのいずれの用量群でも，性別は男性（65.6%，60.5%）が多く，人種は白人（72.0%，78.2%），アジア人（23.2%，21.1%）の順に多かった．プラセボ群では，平均年齢（61.5 歳）はオピカポンの各用量群と同程度であったが，オピカポンの各用量群と比べて，男性の割合（52.6%）が低く，また人種構成もやや異なり，白人の割合（65.9%）が低く，アジア人の割合（31.1%）が高かった．黒人／アフリカ系アメリカ人は，いずれの投与群でもいなかった．

各投与群で，平均身長は 1.65～1.67 m，平均体重は 71.61～75.35 kg，平均体格指数は 25.79～26.79 kg/m^2 であり，投与群間で同程度であった．

表 2.7.6.37-3　人口統計学的特性（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147	Placebo N = 135
Age, years			
Mean (SD)	62.5 (8.50)	65.5 (8.41)	61.5 (8.87)
Min/Max	43/82	44/83	36/81
Age, n (%)			
<70 years	96 (76.8%)	96 (65.3%)	107 (79.3%)
≥70 years	29 (23.2%)	51 (34.7%)	28 (20.7%)
Gender, n (%)			
Male	82 (65.6%)	89 (60.5%)	71 (52.6%)
Female	43 (34.4%)	58 (39.5%)	64 (47.4%)
Race, n (%)			
White	90 (72.0%)	115 (78.2%)	89 (65.9%)
Asian	29 (23.2%)	31 (21.1%)	42 (31.1%)
American Indian/Alaska Native	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
Other	6 (4.8%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)
Weight, kg			
Mean (SD)	75.35 (16.794)	71.61 (15.100)	72.12 (16.989)
Min/Max	44.5/147.6	41.0/118.0	39.4/133.8
Height, m			
Mean (SD)	1.67 (0.102)	1.66 (0.101)	1.65 (0.103)*
Min/Max	1.4/2.0	1.4/1.9	1.4/1.9*
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	26.79 (4.903)	25.79 (4.342)	26.45 (5.175)*
Min/Max	17.1/52.8	15.8/37.9	15.6/49.2*

SD = standard deviation; *N=134
OPC = オピカポン；Min = 最小値；Max = 最大値；BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 6］

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 2.7.6.37-4 に示した.

ベースライン時のパーキンソン病の特性に，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 7.7～8.5 年，運動症状の日内変動の発現からの平均期間は 3.0～3.2 年であった．ベースライン時の OFF 時間の平均値は 6.12～6.32 時間であった．ジスキネジアが認められた被験者はいずれの投与群でも 50%を超えており，日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間の平均値は 0.53～0.58 時間であった．ON 時の平均 UPDRS Ⅲスコアは 21.5～22.5，平均 UPDRS 合計スコアは 30.8～31.7 であった．平均 UPDRS Ⅴ（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類）スコアは 2.3～2.4 であった.

表 2.7.6.37-4　ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147	Placebo N = 135
Time since PD diagnosis, years Mean (SD)	8.54 (4.417)	8.20 (4.543)	7.73 (3.685)
Time since start of motor fluctuations, years Mean (SD)	3.22 (2.752)*	3.21 (3.255)*	3.02 (2.338)*
OFF-time **Absolute time, hours** Mean (SD)	6.21 (2.24)	6.32 (2.22)	6.12 (2.32)
Percentage of Total Awake Time, % Mean (SD)	38.8 (13.24)	38.9 (12.81)	37.5 (13.82)
ON-time without or with non-troublesome dyskinesia **Absolute time, hours** Mean (SD)	9.20 (2.32)	9.37 (2.22)	9.61 (2.40)
Percentage of Total Awake Time, % Mean (SD)	57.4 (12.91)	57.9 (12.99)	59.0 (14.48)
ON-time with troublesome dyskinesia **Absolute time, hours** Mean (SD)	0.58 (1.25)	0.53 (1.21)	0.57 (1.40)
Percentage of Total Awake Time, % Mean (SD)	3.8 (8.53)	3.2 (7.14)	3.5 (8.69)
Total UPDRS (Part I, II [ON] and III) Mean (SD)	30.8 (16.88)	31.7 (17.55)	31.5 (17.00)
UPDRS Part II (OFF) Mean (SD)	17.1 (6.75)	17.3 (7.49)	17.4 (7.08)
UPDRS Part III (ON) Mean (SD)	21.5 (11.95)	22.5 (12.26)	22.5 (11.96)
Modified Hoehn and Yahr (ON) Mean (SD)	2.3 (0.67)	2.4 (0.53)	2.4 (0.61)
Schwab and England ADL (ON) Mean (SD)	84.7 (10.05)	82.8 (11.57)	83.1 (11.62)
Incidence of Dyskinesia (UPDRS item 32) n (%)	65 (52.0%)	80 (54.4%)	72 (53.3%)

ADL = activities of daily living; SD = standard deviation; UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale.
*N=110, 131 and 123 for OPC 25 mg, 50 mg and Placebo, respectively
OPC = オピカポン；PD = パーキンソン病.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 7］

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 2.7.6.37-5 に示した.

レボドパ治療の開始からの平均期間は，投与群間で同程度であった（オピカポン 25 mg 群 7.22 年，50 mg 群 7.10 年，プラセボ群 6.77 年）．ベースライン時のレボドパの平均 1 日用量

は，オピカポン 25 mg 群で 805.6 mg，50 mg 群で 700.3 mg，プラセボ群で 713.7 mg であった．レボドパの平均 1 日投与回数は，各投与群で 4.8～4.9 回であった．レボドパ以外の抗パーキンソン病薬の使用状況も，投与群間で同様であった．被験者の 2/3 以上が，ドパミンアゴニスト（66.4～72.6%）を服用しており，その他に MAO 阻害薬（18.4～21.8%），アマンタジン（19.0～23.2%）及び抗コリン薬（9.5～16.0%）を服用していた．

2 名（オピカポン 25 mg 群及びプラセボ群の各 1 名）がベースライン時にカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬を服用しており，治験実施計画書から逸脱していた．これらの被験者は PP Set から除外された．

表 2.7.6.37-5　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

Parameter	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147	Placebo N = 135
Time since start of L-DOPA, years Mean (SD)	7.22 (4.302)	7.10 (4.667)	6.77 (3.610)
L-DOPA mean daily dose, mg/day Mean (SD)	805.6 (398.18)	700.3 (311.93)	713.7 (337.54)
Number of L-DOPA intakes Mean (SD)	4.76 (1.567)	4.86 (1.709)	4.85 (1.431)
Subjects taking carbidopa/L-DOPA n (%)	87 (69.6%)	91 (61.9%)	83 (61.5%)
Subjects taking benserazide/L-DOPA n (%)	43 (34.4%)	65 (44.2%)	60 (44.4%)
Subjects taking both carbidopa and benserazide formulations n (%)	5 (4.0%)	9 (6.1%)	9 (6.7%)
Subjects taking IR formulations n (%)	118 (94.4%)	141 (95.9%)	126 (93.3%)
Subjects taking CR formulations n (%)	26 (20.8%)	27 (18.4%)	29 (21.5%)
Subjects taking both IR and CR formulations n (%)	19 (15.2%)	21 (14.3%)	21 (15.6%)
Subjects taking COMT inhibitors n (%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Subjects taking MAO inhibitors n (%)	23 (18.4%)	32 (21.8%)	26 (19.3%)
Subjects taking Dopamine Agonists n (%)	83 (66.4%)	102 (69.4%)	98 (72.6%)
Subjects taking Anticholinergics n (%)	20 (16.0%)	14 (9.5%)	13 (9.6%)
Subjects taking Amantadine n (%)	29 (23.2%)	28 (19.0%)	29 (21.5%)

Notes: Dopamine Agonists include bromocriptine, cabergoline, pergolide, piribedil, pramipexole, rotigotine, ropinirole; MAO inhibitors include rasagiline, selegiline. Anticholinergics: benzatropine, biperiden, procyclidine, trihexyphenidyl; IR = Immediate Release L-Dopa, CR = Controlled Release L-Dopa; SD = standard deviation. Subjects can be counted in more than one category.

L-DOPA = レボドパ；OPC = オピカポン；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；MAO = モノアミンオキシダーゼ.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 8］

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，ベースライン時，V4 及び V7 のレボドパ 1 日用量を表 2.7.6.37-6 に示した．

V4 では，レボドパの 1 日用量をベースライン（V2）から減量した被験者の割合は，プラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で高かった（オピカポン 25 mg 群 21.6%，50 mg 群 19.0%，プラセボ群 8.9%）．V4 のレボドパ 1 日用量のベースラインからの変化量の平均値は，オピカポン 25 mg 群で-47.2 mg，50 mg 群で-29.3 mg，プラセボ群で-9.4 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少なかった（オピカポン 25 mg 群 1.6%，50 mg 群 4.1%，プラセボ群 3.0%）．オピカポン 50 mg 群の 1 名は，V4 以降のレボドパの用法・用量が一定でなかったため，治験を中止した．

V7 のレボドパ 1 日用量のベースラインからの変化量の平均値は，オピカポン 25 mg 群で-43.1 mg，50 mg 群で-26.0 mg，プラセボ群で-6.0 mg であった．

二重盲検期間中，レボドパの平均 1 日投与回数は一定であり，各投与群で 4.7～4.9 回（Pre-V4 を除く）であった．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.108］

表 2.7.6.37-6　ベースライン時，V4 及び V7 のレボドパ 1 日用量（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

Visit	OPC 25 mg	OPC 50 mg	Placebo
Baseline (Visit 2)			
N	125	147	135
Mean (SD), mg/day	805.6 (398.18)	700.3 (311.93)	713.7 (337.54)
Visit 4			
N	124	142	131
Mean (SD), mg/day	754.8 (367.86)	664.6 (311.48)	695.2 (324.93)
Mean (SD) change from baseline, mg/day	-47.2 (121.35)	-29.3 (82.62)	-9.4 (53.65)
Visit 7			
N	125	145	132
Mean (SD), mg/day	762.5 (368.15)	674.3 (315.66)	713.3 (331.48)
Mean (SD) change from baseline, mg/day	-43.1 (116.79)	-26.0 (77.70)	-6.0 (47.69)

SD = standard deviation
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 11］

二重盲検期では，治験薬の投与開始後にレボドパ以外の抗パーキンソン病薬を使用開始した被験者はほとんどいなかった．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低く，各投与群で，V4 まででは 0.7～1.6%，V4 以降では 0.7～4.0%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 2.7.6.37-7 に示した．

二重盲検期での治験薬の平均服薬率（服薬率は，被験者が服薬すべきカプセル数を分母，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，いずれの投与群でも高く，各投与群で 96.7～96.9%であった．大部分の被験者（各投与群で 91.3～94.4%）では，服薬率が 80%以上 120%以下の許容範囲内であった．服薬率が 80%未満又は 120%超であった被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった．

表 2.7.6.37-7 治験薬の服薬率（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Safety Set

Overall compliance	Statistic	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 150	Placebo N = 136
<80%	n (%)	6 (4.8%)	9 (6.0%)	9 (6.6%)
≥80% and ≤120%	n (%)	118 (94.4%)	137 (91.3%)	127 (93.4%)
>120%	n (%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0
	n	125	147	136
	Mean (SD)	96.77 (6.767)	96.67 (8.558)	96.85 (8.338)
	Median	100.00	99.00	99.00
	Min/Max	70.5/121.4	64.6/134.9	53.8/117.1

Notes: Percentages are based on the number of subjects in the SS. Overall Compliance = (Total Tablets Taken/Total Days on IMP)*100.
SD = standard deviation
OPC = オピカポン；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 13］

Safety Set を対象とした，二重盲検期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.37-8 に示した．

二重盲検期の治験薬の平均投与期間は，投与群間で同程度であり（オピカポン 25 mg 群 97.3 日，50 mg 群 91.9 日，プラセボ群 94.0 日），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．

被験者はオピカポンを 1 日 1 回夕［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（就寝前投与と考えられる）］に経口投与された．

表 2.7.6.37-8　治験薬の曝露状況（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

	Statistic	OPC 25mg/day (N = 125)	OPC 50mg/day (N = 150)	Placebo (N = 136)
Treatment Duration (days)	n	125	150	135
	Mean (SD)	97.3 (14.64)	91.9 (24.40)	94.0 (20.86)
	Median	98.0	98.0	98.0
	Min/Max	5/115	1/121	3/133
Total Dose (mg)	n	125	147	
	Mean (SD)	2358.8 (403.38)	4540.5 (1104.94)	
	Median	2450.0	4900.0	
	Min/Max	100/3125	250/5800	
Mean Daily Dose (mg)	n	125	147	
	Mean (SD)	24.19 (1.691)	48.33 (4.278)	
	Median	25.00	49.52	
	Min/Max	17.6/30.3	32.3/67.4	

OPC = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.1.6］

2.7.6.37.3 有効性の結果

全体として，症状日誌の記載遵守率は高く，各評価時点で90%を超える被験者が情報を漏れなく記載していた.

1） 主要評価項目

（1） 二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間のベースラインからの変化量

FAS を対象とした，二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間のベースラインからの変化量について，ANCOVA による主解析の結果（LOCF）を表 2.7.6.37-9 に示した.

二重盲検期最終時点（V7）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，プラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-64.46 分，-101.67 分及び-118.77 分であった．プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は，オピカポン 25 mg 群で-37.21 分，50 mg 群で-54.31 分であり，50 mg 群では統計学的に有意であったが（調整済み p=0.0081），25 mg 群では統計学的に有意ではなかった（調整済み p=0.1061）.

表 2.7.6.37-9 二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

	Placebo N = 135	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147
Summary Statistics			
Mean (SD)	-64.5 (155.35)	-102.8 (159.42)	-124.0 (178.23)
ANCOVA Analysis			
LS Mean (SE)	-64.46 (14.35)	-101.67 (14.86)	-118.77 (13.81)
Difference in LS Mean (SE) with Placebo	-	-37.21 (19.64)	-54.31 (18.86)
95% CI for Difference with Placebo	-	(-80.82, 6.40)	(-96.18, -12.44)
Adjusted P-value for pairwise comparison with Placebo	-	0.1061	0.0081

ANCOVA = analysis of covariance, LOCF = last post-baseline observation carried forward, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
Note: Statistical analysis is based on an ANCOVA model with treatment group and pooled country as factors and baseline OFF-time as a covariate. Dunnett's alpha level adjustment is used for the comparison of each active dose group with placebo.
単位［分］
OPC = オピカポン；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14 修正版］

PP Set を対象として主要評価項目の解析を行った結果も FAS を対象とした主解析の結果と同様であり，二重盲検期最終時点（V7）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，プラセボ群で-67.58 分，オピカポン 25 mg 群で-98.06 分，50 mg 群で-128.17 分であった．プラセボ群との投与群間差の調整済み p 値は，オピカポン 25 mg 群で 0.2506，50 mg 群で 0.0062 であった．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 15］

主要評価項目について，主たる解析である LOCF 法（中止した被験者の中止後のデータは一定と仮定）で与えられる欠測データの非保守的な推定値の一貫性を確認するために，欠測データ及び治験中止に対する 3 種類の感度解析を実施した．また，欠測データに関する様々な仮定を想定した追加解析を実施した．その結果，感度解析の結果は，効果量の方向性及び大きさの点で LOCF 法による主解析の結果と同様であり，すべての感度解析で一貫した治療効果が認められた．

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） 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．

二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合（LOCF）を表 2.7.6.37-10 に示した．

OFF 時間レスポンダーの割合は，プラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 50.4%，62.4%及び 66.0%，ON 時間レスポンダーの割合は，それぞれ 45.2%，63.2%及び 61.9%であった．OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合のいずれでも，プラセボ群との投与群間差の p 値は，オピカポンのすべての用量群で 0.05 未満であった．

表 2.7.6.37-10　二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

	Placebo N = 135	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147
OFF-time Responders			
n (%)	68 (50.4%)	78 (62.4%)	97 (66.0%)
Odds Ratio (95%CI)	-	1.68 (1.02, 2.76)	1.91 (1.17, 3.09)
P-value	-	0.0405	0.0088
ON-time Responders			
n (%)	61 (45.2%)	79 (63.2%)	91 (61.9%)
Odds Ratio (95%CI)	-	2.07 (1.26, 3.41)	1.97 (1.21, 3.20)
P-value	-	0.0040	0.0061

CI = confidence interval; LOCF = last post-baseline observation carried forward
Note: Odds ratio (vs placebo) and P-value from Cochran-Mantel-Haenszel test with pooled country as the stratification factor.
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 16］

（2）　二重盲検期最終時点（V7）の様々な ON 時間のベースラインからの変化量

二重盲検期最終時点（V7）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 2.7.6.37-11 に示した．

合計 ON 時間について，二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 58.67 分，104.09 分及び 111.26 分であり，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で 45.42 分（p=0.0204），50 mg 群で 52.59 分（p=0.0051）であった．

ジスキネジアを伴わない ON 時間について，二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 47.36 分，49.13 分及び 46.51 分であり，プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．

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，二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-2.24 分，37.31 分及び 38.60 分であり，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で 39.55 分（p=0.0670），50 mg 群で 40.84 分（p=0.0480）であった．

ジスキネジアを伴わない又は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，二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 48.16 分，84.11 分及び 85.59 分であり，プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．

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，二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 11.20 分，19.40 分及び 25.61 分，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で 8.20 分，50 mg 群で 14.41 分であり，プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．

表 2.7.6.37-11　二重盲検期最終時点（V7）の様々な ON 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

Parameter	Placebo N = 135	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147
Total ON-time (Sum of All ON-times)			
Summary Statistics Mean (SD)	58.1 (143.21)	110.8 (164.93)	117.4 (177.13)
ANCOVA analysis LS Mean (SE)	58.67 (14.21)	104.09 (14.71)	111.26 (13.67)
Difference in LS Mean with Placebo (SE)	-	45.42 (19.51)	52.59 (18.69)
95% CI for difference with Placebo	-	(7.06,83.77)	(15.84, 89.34)
P-value for pairwise comparison with Placebo	-	0.0204	0.0051
ON-time Without Dyskinesia			
Summary Statistics Mean (SD)	49.4 (179.39)	46.4 (217.27)	48.6 (226.12)
ANCOVA analysis LS Mean (SE)	47.36 (18.43)	49.13 (19.09)	46.51 (17.77)
Difference in LS Mean with placebo (SE)	-	1.77 (25.27)	-0.85 (24.24)
95% CI for difference with Placebo	-	(-47.91, 51.45)	(-48.51, 46.81)
P-value for pairwise comparison with Placebo	-	0.9442	0.9721
ON-time With Non-troublesome Dyskinesia			
Summary Statistics Mean (SD)	0.4 (135.35)	49.0 (177.79)	45.7 (204.56)
ANCOVA analysis LS Mean (SE)	-2.24 (15.70)	37.31 (16.21)	38.60 (15.09)
Difference in LS Mean with placebo (SE)	-	39.55 (21.53)	40.84 (20.59)
95% CI for difference with Placebo	-	(-2.791, 81.88)	(0.35, 81.32)
P-value for pairwise comparison with Placebo	-	0.0670	0.0480
ON-time Without Dyskinesia or With Non-troublesome Dyskinesia			
Summary Statistics Mean (SD)	49.8 (164.76)	95.3 (177.10)	94.3 (187.70)
ANCOVA analysis LS Mean (SE)	48.16 (15.36)	84.11 (15.94)	85.59 (14.80)
Difference in LS Mean with Placebo (SE)	-	35.95 (21.13)	37.42 (20.23)

単位［分］
OPC = オピカポン；LOCF = Last post-baseline observation carried forward；SD = 標準偏差；ANCOVA = 共分散分析；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 17］

表 2.7.6.37-11　二重盲検期最終時点（V7）の様々な ON 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き）
解析対象集団：FAS

Parameter	Placebo N = 135	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147
95% CI for difference with Placebo	-	(-5.59, 77.48)	(-2.35, 77.20)
P-value for pairwise comparison with Placebo	-	0.0897	0.0651
ON-time With Troublesome Dyskinesia			
Summary Statistics Mean (SD)	8.3 (96.12)	15.5 (109.67)	23.1 (89.95)
ANCOVA analysis LS Mean (SE)	11.20 (8.65)	19.40 (8.97)	25.61 (8.33)
Difference in LS Mean with Placebo (SE)	-	8.20 (11.86)	14.41 (11.38)
95% CI for difference with Placebo	-	(-15.11, 31.51)	(-7.96, 36.78)
P-value for pairwise comparison with Placebo	-	0.4898	0.2060

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, LOCF = last post-baseline observation carried forward, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
単位［分］
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 17］

（3）　二重盲検期最終時点（V7）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

OFF/ON 時間の割合は，症状日誌に基づく OFF/ON 時間（30 分間隔で評価）の分単位の合計を総覚醒時間で除することにより算出した．総覚醒時間は，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．

二重盲検期最終時点（V7）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 2.7.6.37-12 に示した．

二重盲検期最終時点（V7）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，プラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-6.67％，-10.97％及び-12.12％であり，プラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）はオピカポン 25 mg 群で-4.31％（p=0.0297），50 mg 群で-5.46％（p=0.0042）であった．

二重盲検期最終時点（V7）の様々な ON 時間の割合のベースラインからの変化量は，ON 時間（絶対値）の変化量の解析結果（2.7.6.37.3 2）（2）二重盲検期最終時点（V7）の様々な ON 時間のベースラインからの変化量）と同様であった．

表 2.7.6.37-12　二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間の割合のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Parameter	Placebo N = 135	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147
Summary Statistics			
Mean (SD)	-6.6 (15.27)	-11.3 (16.17)	-12.6 (17.90)
ANCOVA Analysis LS Mean (SE)	-6.67 (1.44)	-10.97 (1.49)	-12.12 (1.39)
Difference in LS Mean with Placebo (SE)	-	-4.31 (1.97)	-5.46 (1.89)
95% CI for difference with Placebo	-	(-8.19, -0.43)	(-9.18, -1.73)
P-value for pairwise comparison with Placebo	-	0.0297	0.0042

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, LOCF = last post-baseline observation carried forward, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
単位［%］
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 18 修正版］

（4）　各評価時点の OFF 時間及び ON 時間のベースラインからの変化量

各評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量について，ANCOVA による解析結果（LOCF）を表 2.7.6.37-13 に示した.

OFF 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，V3 から V7 までのすべての評価時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で大きく，V3 ではプラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-29.94 分，-74.83 分及び-74.45 分であった．V4 ではすべての投与群で OFF 時間が更に減少し（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：それぞれ-56.94 分，-99.41 分及び-105.23 分），その後は V7 まで継続してわずかに減少した．V4 以降のすべての評価時点で，用量に依存した効果が認められた．オピカポンの各用量群とプラセボ群との対比較の p 値は，オピカポン 25 mg 群の V5（p=0.1307）及び V7（p=0.1061）を除き，すべての評価時点で 0.05 未満であった.

各評価時点の OFF 時間の割合のベースラインからの変化量は，OFF 時間（絶対値）の変化量の解析結果と概ね同様であった.

各評価時点の合計 ON 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，全体的に OFF 時間の減少と反比例の関係にあり，すべての評価時点でプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群でベースラインからの増加量が大きかった．オピカポンの各用量群とプラセボ群との対比較の p 値は，オピカポン 25 mg 群の V5（p=0.1446）及び 50 mg 群の V3（p=0.0595）

を除き，すべての評価時点で 0.05 未満であった．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.3.6］

各評価時点の ON 時間の割合のベースラインからの変化量は，ON 時間（絶対値）の変化量の解析結果と概ね同様であった．

表 2.7.6.37-13　各評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Placebo					
LS Mean (SE)	-29.94 (10.57)	-56.94 (12.46)	-69.26 (13.27)	-61.94 (13.65)	-64.46 (14.35)
OPC 25 mg					
LS Mean (SE)	-74.83 (10.95)	-99.41 (12.80)	-96.68 (13.62)	-115.60 (14.15)	-101.67 (14.86)
Difference in LS Mean with Placebo (SE)	-44.89 (14.48)	-42.47 (16.99)	-27.42 (18.11)	-53.67 (18.69)	-37.21 (19.64)
95% CI for difference with Placebo	(-73.37, -16.42)	(-75.88, -9.06)	(-63.02, 8.18)	(-90.41, -16.93)	(-80.82, 6.40)
P-value for pairwise comparison with Placebo	0.0021	0.0129	0.1307	0.0043	0.1061
OPC 50 mg					
LS Mean (SE)	-74.45 (10.24)	-105.23 (12.10)	-130.14 (12.87)	-116.51 (13.27)	-118.77 (13.81)
Difference in LS Mean with Placebo (SE)	-44.51 (13.94)	-48.28 (16.43)	-60.88 (17.50)	-54.58 (18.02)	-54.31 (18.86)
95% CI for difference with Placebo	(-71.91, -17.11)	(-80.59, -15.98)	(-95.29, -26.46)	(-90.01, -19.15)	(-96.18, -12.44)
P-value for pairwise comparison with Placebo	0.0015	0.0035	0.0006	0.0026	0.0081

CI = confidence interval, LOCF = last post-baseline observation carried forward, LS = least square, SE = standard error

単位［分］

OPC = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 19］

（5） 二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間及び ON 時間のレボドパ用量調節期終了時（V4）からの変化量

OFF 時間のベースラインからの減少は，大部分が V3 及び V4 に認められ，V4 から二重盲検期最終時点（V7）までの減少はわずかであった．様々な ON 時間について，ジスキネジアを伴わない ON 時間は，V4 から二重盲検期最終時点（V7）までにプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で減少したのに対し（変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との投与群間差：オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-28.12 分及び-10.40 分），ジスキネジアを伴う ON 時間は，プラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で増加した（変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との投与群間差：日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間でそれぞれ 30.19 分及び 26.47 分，日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間でそれぞれ 8.75 分及び 11.69 分）．V4 以降にレボドパの用量を調節不可としたことが，この結果に寄与しているものと考えられた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.3.8～14.2.3.13］

（6） ON から OFF への 1 日平均変動回数

ON から OFF への 1 日平均変動回数は，各日の ON から OFF への変動回数を計数し，来院前 3 日分の平均値として算出した．

二重盲検期最終時点（V7）での ON から OFF への 1 日平均変動回数について，ANCOVA による解析結果（LOCF）を表 2.7.6.37-14 に示した．

ON から OFF への 1 日平均変動回数（最小二乗平均値）は，投与期間を通してプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で少なく，二重盲検期最終時点（V7）では，プラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 2.47 回（95%信頼区間：2.25 回，2.69 回），1.98 回（95%信頼区間：1.75 回，2.21 回）及び 2.06 回（95%信頼区間：1.85 回，2.28 回）であった．

表 2.7.6.37-14　二重盲検期最終時点（V7）での ON から OFF への 1 日平均変動回数（LOCF）
（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Parameter	Placebo N = 135	OPC 25 mg N = 125	OPC 50 mg N = 147
Baseline – Summary Statistics			
Mean (SD)	3.02 (1.129)	3.03 (1.331)	2.98 (1.155)
Visit 7 – Summary Statistics			
Mean (SD)	2.43 (1.278)	1.95 (1.463)	2.01 (1.377)
Visit 7 – ANCOVA Analysis			
LS Mean	2.47	1.98	2.06
95% CI	(2.25, 2.69)	(1.75, 2.21)	(1.85, 2.28)

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, LS = least square; SD = standard deviation
OPC = オピカポン；LOCF = Last post-baseline observation carried forward.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 20 修正版］

（7）　ベースラインから V4 にレボドパを減量した被験者

ベースラインから V4 にレボドパを減量した被験者の割合は，プラセボ群で 8.9%であったのに対し，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 21.6%及び 19.0%であった［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.53］．V4 のレボドパ 1 日用量のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で-9.4 mg であったのに対し，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-47.2 mg 及び-29.3 mg であった［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.55］．詳細は 2.7.6.37.2 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参照.

（8）　UPDRS

a）　UPDRS 合計（Ⅰ，ON 時のⅡ，及びⅢの合計）

二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-3.51，-4.39 及び-2.80 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.10］

b）　UPDRS Ⅰ（精神機能，行動及び気分）

二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-0.25，-0.07 及び-0.24 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカ

ポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.12］

c） OFF 時の UPDRS Ⅱ（日常生活動作）

二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-1.90，-2.48 及び-2.18 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.14］

d） ON 時の UPDRS Ⅱ（日常生活動作）

二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-0.98，-1.11 及び-0.54 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.16］

e） ON 時の UPDRS Ⅲ（運動能力検査）

二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-2.12，-2.94 及び-1.95 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.18］

f） 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 のジスキネジアスコアは，ベースライン後の評価時点で，プラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で増加した．二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-0.19，0.36 及び 0.23 であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポン 25 mg 群で 0.0007，50 mg 群で 0.0061 であった．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.20］

その他の UPDRS サブスコア（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）では，オピカポンの各用量群とプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった．

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

二重盲検期最終時点（V7）の ON 時の UPDRS Ⅴスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，すべての投与群でごくわずかであり，プラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 0.02，-0.07 及び 0.02 であった．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.32］

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

二重盲検期最終時点（V7）の ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅵスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，ON 時ではプラセボ群，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1.37，1.41 及び 0.75，OFF 時ではそれぞれ 1.77，2.14 及び 2.22 であり，すべての投与群で小さく，同程度であった．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.34，Table 14.2.36］

（9） PDSS

PDSS 合計スコアは，ベースライン後にすべての投与群でわずかに増加した．二重盲検期最終時点（V7）の PDSS 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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 5.10，2.49 及び 2.26 であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.40］

（10） 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わずかに減少した．二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-4.65，-2.38 及び-4.18 であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.38］

（11） NMSS

NMSS 合計スコアは，ベースライン後にすべての投与群でわずかに減少した．二重盲検期最終時点（V7）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，オピカポン 25 及び 50 mg 群でそれぞれ-5.20，-2.02 及び-4.90 であった．プラセボ群との投与群間差の p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.2.42.1］

NMSS の各領域でも，悪化傾向は認められなかった．心血管系，睡眠／疲労，気分／認知，泌尿器系，性機能及びその他の領域のスコアの平均値は，ベースライン後にすべての投与群でわずかに減少した．

（12） 全般症状の変化（治験担当医師の評価）

二重盲検期最終時点（V7）での全般症状の変化（治験担当医師の評価）を表 2.7.6.37-15 に示した．

二重盲検期最終時点（V7）での治験担当医師の評価による全般症状の変化の評価スコア（平均値）は，各投与群で 3.2～3.5 と同程度であり，プラセボ群との比較では，p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.1 を超えていた．しかし，中等度改善又は著明改善と評価された被験者の割合は，プラセボ群の 18.6%に比べてオピカポン 25 mg 群で 27.4%及び 50 mg 群で 23.2%と高かった．

表 2.7.6.37-15　二重盲検期最終時点（V7）での全般症状の変化（治験担当医師の評価）
（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：FAS

Visit 7	Statistic	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
	N	134	124	146
	Mean (SD)	3.4 (1.02)	3.2 (1.17)	3.5 (1.16)
Category				
(1) Very much improved	n (%)	3 (2.2%)	8 (6.4%)	4 (2.7%)
(2) Much improved	n (%)	22 (16.3%)	26 (20.8%)	30 (20.4%)
(3) Minimally improved	n (%)	40 (29.6%)	37 (29.6%)	38 (25.9%)
(4) No change	n (%)	57 (42.2%)	37 (29.6%)	49 (33.3%)
(5) Minimally worse	n (%)	8 (5.9%)	13 (10.4%)	20 (13.6%)
(6) Much worse	n (%)	3 (2.2%)	2 (1.6%)	4 (2.7%)
(7) Very much worse	n (%)	0	0	1 (0.7%)
(0) Not assessed	n (%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
	P-value vs. placebo*	-	0.1091	0.8310
*Van Elteren's test with pooled country as the stratification variable				

SD = standard deviation
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 21］

（13） 全般症状の変化（被験者の評価）

二重盲検期最終時点（V7）での全般症状の変化（被験者の評価）を表 2.7.6.37-16 に示した.

二重盲検期最終時点（V7）での被験者の評価による全般症状の変化の評価スコア（平均値）は，各投与群で 3.2～3.5 と同程度であり，プラセボ群との比較では，p 値はオピカポンのすべての用量群で 0.05 を超えていた．しかし，中等度改善又は著明改善と評価された被験者の割合は，プラセボ群の 20.1%と比べてオピカポン 25 mg 群で 29.8%及び 50 mg 群で 25.3%と高かった.

表 2.7.6.37-16　二重盲検期最終時点（V7）での全般症状の変化（被験者の評価）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：FAS

Visit 7	Statistic	Placebo	OPC 25 mg	OPC 50 mg
	n	134	124	146
	Mean (SD)	3.4 (1.18)	3.2 (1.36)	3.5 (1.25)
Category				
(1) Very much improved	n (%)	6 (4.4%)	11 (8.8%)	8 (5.4%)
(2) Much improved	n (%)	21 (15.6%)	26 (20.8%)	29 (19.7%)
(3) Minimally improved	n (%)	42 (31.1%)	38 (30.4%)	34 (23.1%)
(4) No change	n (%)	47 (34.8%)	26 (20.8%)	44 (29.9%)
(5) Minimally worse	n (%)	11 (8.1%)	15 (12.0%)	25 (17.0%)
(6) Much worse	n (%)	5 (3.7%)	6 (4.8%)	6 (4.1%)
(7) Very much worse	n (%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
(0) Not assessed	n (%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
	P-value vs. placebo*	-	0.0835	0.8167
*Van Elteren's test with pooled country as the stratification variable				

SD = standard deviation
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 22］

3）　サブグループ解析

二重盲検期最終時点（V7）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，Day 1 時のレボドパ以外の抗パーキンソン病薬の使用の有無別，エンタカポン/tolcapone 使用歴の有無別，Hoehn & Yahr 重症度分類スコア別（2.5 未満，2.5 以上），罹病期間別（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），MAO 阻害薬（ラサギリン及びセレギリン）の治験期間中の併用の有無別，ドパミンアゴニストの治験期間中の併用の有無別，MAO 阻害薬及び／又はドパミンアゴニストの治験期間中の併用の有無別，並びにレボドパ製剤別（即放性製剤／徐放性製剤）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は，全体的に主解析の結果と同様であった．このことから，オピカポンは，年齢，性別，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，OFF 時間の減少に有効であることが示唆された．

2.7.6.37.4 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 16.0 を用いて読み替えた．

二重盲検期では，治験薬初回投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前から発現しており，非盲検期に移行しない被験者については治験薬最終投与 2 週間後まで，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より高い程度となった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損（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 2.7.6.37-17 に示した．

二重盲検期では，すべての投与群で 64.0%以上の被験者に TEAE が発現した．TEAE の発現頻度は，プラセボ群の 64.0%と比べて，オピカポン 25 mg 群で 69.6%及び 50 mg 群で 72.0%とわずかに高く，オピカポンの用量群間では同程度であった．治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は，プラセボ群の 33.8%と比べて，オピカポン 25 mg 群で 51.2%及び 50 mg 群で 50.7%と高かった．重篤な TEAE を発現した被験者は Safety Set 全体で 18 名（4.4%）と少なかった．重篤な TEAE の発現頻度は，プラセボ群の 3.7%及びオピカポン 25 mg 群の 3.2%と比べて，50 mg 群で 6.0%と高かった．二重盲検期の治験薬投与期間中に，プラセボ群の 1 名が肺炎により死亡した．TEAE により二重盲検期を中止した被験者は Safety Set 全体で 31 名（7.5%）であった．TEAE により二重盲検期中止に至った被験者の割合は，プラセボ群の 6.6%及びオピカポン 25 mg 群の 4.0%と比べて，50 mg 群で 11.3%と高かった．

表 2.7.6.37-17　TEAE の要約（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Safety Set

Number (%) of Subjects	OPC 25 mg N = 125 n (%)	OPC 50 mg N = 150 n (%)	Placebo N = 136 n (%)	Total OPC N = 275 n (%)
Subjects with any TEAE	87 (69.6%)	108 (72.0%)	87 (64.0%)	195 (70.9%)
Subjects with any Related TEAE	64 (51.2%)	76 (50.7%)	46 (33.8%)	140 (50.9%)
Subjects with any Serious TEAE	4 (3.2%)	9 (6.0%)	5 (3.7%)	13 (4.7%)
Subjects with any Severe TEAE	6 (4.8%)	10 (6.7%)	10 (7.4%)	16 (5.8%)
Subjects with TEAE leading to discontinuation	5 (4.0%)	18 (12.0%)	10 (7.4%)	23 (8.4%)
Subjects who prematurely terminated the DB period due to a TEAE	5 (4.0%)	17 (11.3%)*	9 (6.6%)**	22 (8.0%)
Deaths	0	0	1 (0.7%)	0

Percentages are based on the number of subjects in the SS.
*　Excludes subject #[redacted] with TEAE onset on DB but discontinuation on OL
** Excludes subject #[redacted] with TEAE onset on DB but discontinuation on OL
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；DB = 二重盲検；SS = Safety Set；OL = 非盲検.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 23］

(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 2.7.6.40-9 に示した.

SOC 別で，いずれかの投与群で発現頻度が 25%超の 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，プラセボ群の 26.5%と比べて，オピカポン 25 mg 群で 39.2%及び 50 mg 群で 42.7%と高かった．「胃腸障害」の発現頻度も同様に，プラセボ群の 16.2%と比べて，オピカポン 25 mg 群で 28.0%及び 50 mg 群で 20.7%と高かった.

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 2.7.6.37-18 に示した.

全オピカポン群（オピカポン 25 mg 群と 50 mg 群の合計）でプラセボ群と比べて発現頻度が 3%以上高かった TEAE は，ジスキネジー（全オピカポン群 24.0%，プラセボ群 8.1%，以下同順），便秘（8.0%，1.5%）及び口内乾燥（6.9%，0.7%）であった．その他に，全オピカポン群でプラセボ群と比べて発現頻度が高かった TEAE は（発現頻度の差が 3%未満），高血圧，尿路感染，関節痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加などであった．オピカポンの用量群間では，全般的に TEAE の発現頻度とオピカポンの用量との間に関連性は認められなかったが，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿路感染の発現頻度はオピカポン 25 mg 群と比べて 50 mg 群で高かった.

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．

転倒，悪心及び頭痛の発現頻度は，全オピカポン群と比べてプラセボ群で高かった．パーキンソン病患者で留意すべきその他の TEAE の発現頻度を以下に要約した．

- 「幻覚」に分類される事象（PT として，幻覚，幻視及び錯覚）を発現した被験者は少なかったが，その発現頻度はプラセボ群の 0.7%と比べてオピカポン 25 mg 群で 3.2%及び 50 mg 群で 3.3%と高かった．
- 起立性低血圧は，プラセボ群では認められなかったのに対し，オピカポン 25 mg 群で 1.6%，50 mg 群で 2.0%に認められた．
- 傾眠の発現頻度は，全オピカポン群 3.3%とプラセボ群 2.2%で同程度であった．睡眠発作はいずれの投与群でも認められなかった．「睡眠障害」に分類されるその他の事象（異常な夢，悪夢及びレム睡眠異常など）を発現した被験者は少なく，これらの事象の発現頻度は，オピカポンの各用量群（25 mg 群 5.6%，50 mg 群 2.7%）とプラセボ群 2.9%で同程度であった．
- 「衝動制御障害」に分類される事象（PT として，衝動行為，病的賭博及び性欲過剰）はオピカポン 50 mg 群で 2 名（1.3%）に認められた．
- 「メラノーマ」に分類される事象は認められなかった．基底細胞癌は，Safety Set 全体で 4 名に認められた．投与群別の内訳は，オピカポン 25 mg 群で 1 名（0.8%），50 mg 群で 2 名（1.3%）及びプラセボ群で 1 名（0.7%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された．
- 「うつ病」に分類される事象（PT として，うつ病及び抑うつ気分）の発現頻度は低く，オピカポン 25 mg 群 2.4%，50 mg 群 0.7%及びプラセボ群 2.2%とすべての投与群で同程度であった．
- 「尿変色」に分類される事象（PT として，着色尿）は，オピカポン 25 mg 群で 1 名（0.8%）に認められた．

表 2.7.6.37-18　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-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

PT	OPC 25 mg N = 125 n (%)	OPC 50 mg N = 150 n (%)	Placebo N = 136 n (%)	Total OPC N = 275 n (%)
ジスキネジー	30 (24.0%)	36 (24.0%)	11 (8.1%)	66 (24.0%)
便秘	12 (9.6%)	10 (6.7%)	2 (1.5%)	22 (8.0%)
口内乾燥	13 (10.4%)	6 (4.0%)	1 (0.7%)	19 (6.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (4.0%)	12 (8.0%)	5 (3.7%)	17 (6.2%)
パーキンソン病	9 (7.2%)	6 (4.0%)	7 (5.1%)	15 (5.5%)
転倒	7 (5.6%)	7 (4.7%)	9 (6.6%)	14 (5.1%)
高血圧	8 (6.4%)	6 (4.0%)	3 (2.2%)	14 (5.1%)
悪心	8 (6.4%)	5 (3.3%)	8 (5.9%)	13 (4.7%)
頭痛	6 (4.8%)	6 (4.0%)	9 (6.6%)	12 (4.4%)
不眠症	10 (8.0%)	2 (1.3%)	3 (2.2%)	12 (4.4%)
尿路感染	3 (2.4%)	9 (6.0%)	2 (1.5%)	12 (4.4%)
浮動性めまい	4 (3.2%)	6 (4.0%)	2 (1.5%)	10 (3.6%)
四肢痛	6 (4.8%)	4 (2.7%)	2 (1.5%)	10 (3.6%)
関節痛	5 (4.0%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)	9 (3.3%)
傾眠	6 (4.8%)	3 (2.0%)	3 (2.2%)	9 (3.3%)
下痢	3 (2.4%)	5 (3.3%)	3 (2.2%)	8 (2.9%)
鼻咽頭炎	4 (3.2%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)	8 (2.9%)
異常な夢	4 (3.2%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	7 (2.5%)
体重減少	1 (0.8%)	6 (4.0%)	0	7 (2.5%)
低血圧	0	5 (3.3%)	1 (0.7%)	5 (1.8%)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).
事象名：MedDRA/J ver 16.0
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 14.3.1.9］

b） 程度

TEAE の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の TEAE を発現した被験者は少なく，その発現頻度はオピカポン 25 mg 群 4.8%，50 mg 群 6.7%及びプラセボ群 7.4%であり，すべての投与群で同程度であった．SOC 別で，発現頻度が最も高かった高度の TEAE は「神経系障害」で，その発現頻度はオピカポン 25 mg 群 4.0%，50 mg 群 2.7%及びプラセボ群 2.9%であり，すべての投与群で同程度であった．

高度のジスキネジーを発現した被験者は，オピカポン 25 mg 群で 3 名（2.4%），50 mg 群で 1 名（0.7%）及びプラセボ群で 1 名（0.7%）と少なく，すべての投与群で同程度であった．その他の高度の TEAE についても，投与群間で発現頻度に違いは認められなかった．なお，高度の下痢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 別発現頻度を表 2.7.6.40-10 に，いずれかの投与群で発現頻度が 2.5%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 2.7.6.37-19 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，Safety Set 全体で 186 名（45.3%）に認められ，その発現頻度はプラセボ群の 33.8%と比べて，オピカポン 25 mg 群で 51.2%及び 50 mg 群で 50.7%と高かった．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の 16.9%と比べて，オピカポン 25 mg 群で 29.6%及び 50 mg 群で 34.0%と高かった．PT 別で，いずれかの投与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，ジスキネジー，口内乾燥，便秘，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び悪心であった．これらの発現頻度は，ジスキネジーではオピカポン 25 mg 群 23.2%と 50 mg 群 23.3%で同程度であったが，プラセボ群の 8.1%と比べて高かった．血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び悪心ではいずれの投与群間でも同程度であり，口内乾燥及び便秘ではプラセボ群と比べてオピカポンの各用量群で高かった．その他の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度に，投与群間で明らかな違いは認められなかった．

表 2.7.6.37-19　いずれかの投与群で発現頻度が 2.5%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-91067-302 試験，二重盲検期）
解析対象集団：Safety Set

PT	OPC 25 mg N = 125 n (%)	OPC 50 mg N = 150 n (%)	Placebo N = 136 n (%)
Subjects with at least one related TEAE	64 (51.2%)	76 (50.7%)	46 (33.8%)
ジスキネジー	29 (23.2%)	35 (23.3%)	11 (8.1%)
口内乾燥	12 (9.6%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (4.0%)	7 (4.7%)	5 (3.7%)
悪心	6 (4.8%)	4 (2.7%)	6 (4.4%)
パーキンソン病	2 (1.6%)	3 (2.0%)	6 (4.4%)
便秘	4 (3.2%)	7 (4.7%)	1 (0.7%)
傾眠	5 (4.0%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)
不眠症	5 (4.0%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)
浮動性めまい	4 (3.2%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)
異常な夢	4 (3.2%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
低血圧	0	4 (2.7%)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set in each treatment group (N).
事象名：MedDRA/J ver 16.0
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）Table 26］

d） 発現時期

V2～V4 に TEAE を発現した被験者は，全オピカポン群で 50.2%，プラセボ群で 35.3%であった．V2～V4 に発現した TEAE のうち，全オピカポン群で発現頻度が 2.5%以上かつプラセボ群と比べて高かった TEAE は，ジスキネジー（全オピカポン群 17.8%，プラセボ群 6.6%，以下同順），悪心（4.4%，2.2%），口内乾燥（4.4%，0%），浮動性めまい（2.5%，1.5%）及び便秘（2.5%，0%）であった．これらの TEAE の発現頻度は，便秘を除き，V4～V7 で低下した．特に，全オピカポン群の発現頻度は，ジスキネジーが 9.5%へ，悪心が 0.7%へ，口内乾燥が 2.9%へ，浮動性めまいが 1.5%へ低下したことから，これらの事象の大部分は，レボドパの 1 日投与量の調節により，管理可能であることが示唆された．その他の TEAE では，発現時期別の発現頻度に明らかな違い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

二重盲検期での死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.37-20 に示した．

二重盲検期では，プラセボ群の 1 名が肺炎（TEAE）により死亡した．治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された．本事象の詳細を 2.7.6.41 に示した．

なお，スクリーニング期に 1 名が心筋梗塞（治験薬投与前に認められた有害事象）により死亡した．当該被験者はスクリーニング不適格例であり，Safety Set に採用されなかった．

表 2.7.6.37-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：RANDOMISED SET

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

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

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

（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（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.37-21 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.40-11 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．

二重盲検期では，重篤な TEAE は Safety Set 全体で 18 名（4.4%）に発現し，その内訳は，オピカポン 25 mg 群で 4 名（3.2%），50 mg 群で 9 名（6.0%），プラセボ群で 5 名（3.7%）であった．オピカポン 50 mg 群で発現頻度が高かったものの，発現した事象の種類に投与群間で明らかな違いは認められず，用量に関連した傾向も認められなかった．いずれの投与群でも，PT 別で 2 名以上に発現した重篤な TEAE はなかった．

心血管系若しくは脳血管系に関連する重篤な TEAE，又は肝毒性に関連する重篤な TEAE の発現はなかった．悪性腫瘍に関連する重篤な TEAE は 2 名に認められ，その内訳は，基底細胞癌 1 名（オピカポン 50 mg 群）及び卵巣癌 1 名（プラセボ群）であった．なお，基底細胞癌は，この他に 3 名（オピカポン 25，50 mg 群及びプラセボ群で各 1 名）に認められたが，いずれも非重篤であった．4 名に認められた基底細胞癌及び 1 名に認められた卵巣癌は，いずれも治験薬との因果関係が否定された．「メラノーマ」に分類される事象又は前立腺癌は認められなかった．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は，オピカポン 25 mg 群でジスキネジー 1 名，50 mg 群で悪心 1 名，プラセボ群で橈骨骨折及び認知障害，各 1 名であった．

表 2.7.6.37-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；SAE = 重篤な有害事象；IMP = 治験薬；AE = 有害事象.

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

表 2.7.6.37-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 1）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；SAE = 重篤な有害事象；IMP = 治験薬；AE = 有害事象.

表 2.7.6.37-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 2）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；SAE = 重篤な有害事象；IMP = 治験薬；AE = 有害事象.

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

（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 2.7.6.37-22 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.40-12 に示した．

投与中止に至った TEAE の発現頻度は，プラセボ群の 7.4%及びオピカポン 25 mg 群の 4.0%と比べて，50 mg 群で 12.0%と高かった．なお，このうちオピカポン 50 mg 群 1 名（活力増進）及びプラセボ群 1 名（ジスキネジー）は，二重盲検期に発現した TEAE により，非盲検期に投与を中止した被験者であった．

SOC 別で，発現頻度が最も高かった投与中止に至った TEAE は「神経系障害」であった．「神経系障害」のうち，PT 別で発現頻度が最も高かった二重盲検期の投与中止に至った TEAE はジスキネジーであり，オピカポン 25 mg 群で 1.6%，50 mg 群で 5.3%に認められ，プラセボ群では認められなかった（なお，上述のとおり，プラセボ群の 1 名は，二重盲検期に発現したジスキネジーにより，非盲検期に投与を中止した）．その他の投与中止に至った TEAE は，いずれも発現頻度が 2%以下であった．PT 別で，ジスキネジーの他に，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，悪心（オピカポン 25 mg 群 1 名，50 mg 群 2 名），嘔吐（50 mg 群 3 名，プラセボ群 1 名），筋痙縮（50 mg 群 2 名），及びパーキンソン病（プラセボ群 2 名）であった．下痢により投与を中止した被験者はいなかった．

オピカポンとの因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE の多くはドパミン作動性の事象（PT として，ジスキネジー，悪心，嘔吐，幻視，異常な夢）であり，用量依存性が認められた．

表 2.7.6.37-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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.

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

表 2.7.6.37-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 1）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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.

表 2.7.6.37-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 2）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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.

表 2.7.6.37-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 3）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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.

表 2.7.6.37-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（続き 4）

解析対象集団：Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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.

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

3)　臨床検査値

臨床検査値の大部分の項目では，二重盲検期の評価時点を通して，いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかったが，ヘモグロビン及び血中 CPK 濃度では，投与群間で注目すべき違いが認められた．

ヘモグロビン値の平均値は，オピカポン 25 及び 50 mg 群のいずれでも V7 又は治験中止来院時にベースラインからわずかに低下したのに対し（ベースラインからの変化量，以下同様：それぞれ-0.6 g/L 及び-2.5 g/L），プラセボ群では変化は認められなかった（-0.1 g/L）．この傾向は V5 から認められた．また，ヘモグロビン値がベースライン時に高値／正常で，最終評価時に低値となった被験者の割合は，オピカポン 25 mg 群で 9.6%，50 mg 群で 10.7%であったのに対し，プラセボ群では 3.7%であった．ヘマトクリット値及び赤血球数の変化もヘモグロビン値の結果と一致していた．

血中 CPK 濃度の平均値は，いずれの投与群でも全体的に上昇した．血中 CPK 濃度の上昇は，オピカポン 25 mg 群（10.0 IU/L，V7 又は治験中止来院）及びプラセボ群（18.5 IU/L，V5）と比べて，オピカポン 50 mg 群（55.3 IU/L，V7 又は治験中止来院）で大きかった．また，ベースライン時に低値／正常で，最終評価時に高値となった被験者の割合は，オピカポン 25 mg 群で 9.6%及びプラセボ群で 7.4%であったのに対し，オピカポン 50 mg 群では 14.0%であった．

肝機能検査では，関連する所見は認められなかった．

二重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，Safety Set 全体で 22 名（5.4%）に認められた．血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現頻度は，オピカポン 25 mg 群の 4.0%及びプラセボ群の 3.7%と比べて，50 mg 群で 8.0%と高かったが，このうち，治験薬との因果関係が否定できないものは，オピカポン 25 mg 群 4.0%，50 mg 群 4.7%及びプラセボ群 3.7%であり，投与群間で同程度であった．血中クレアチンホスホキナーゼ増加の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度は 2 件（オピカポン 50 mg 群及びプラセボ群で各 1 件）であった．

「貧血」に分類される事象（PT として，貧血，ビタミン B12 欠乏性貧血，低色素性貧血，鉄欠乏性貧血，ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少）を発現した被験者は少なく，その発現頻度はオピカポン 25 mg 群 0.8%，50 mg 群 2.7%及びプラセボ群 1.5%であり，投与群間で同程度であった．また，程度はいずれも軽度又は中等度であった．

尿検査に関連する TEAE では，オピカポンの各用量群で尿中結晶陽性及び尿中尿酸増加の発現頻度が高かった．しかし，これらの事象はいずれも 1 施設（治験実施施設 1305）のみから報告されたことから，その関連性は不明である．

二重盲検期最終時点（V7 又は治験中止来院）で，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，プラセボ群の 1.5%及びオピカポン 25 mg 群の 0.8%と比べて 50 mg 群で 4.0%と高く，血中 CPK 濃度の上昇により，すべての投与群で各 1 名が治験を中止した．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 0.7%と比べてオピカポン 25 mg 群で 1.6%及び 50 mg 群で 3.3%とわずかに高かった．ヘマトクリット値の結果もこれを裏付けた．

肝機能検査では，ベースライン後の評価時点で ALT が基準値上限の 3 倍以上であった被験者が 1 名（オピカポン 50 mg 群，V6 に基準値上限の 3.5 倍）認められた．総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上であった被験者，又は AST が基準値上限の 3 倍以上であった被験者はいなかった．また，AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超えて上昇し，その 1 週間以内に有害事象を発現した被験者はいなかった．重要なことに，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，拡張期血圧及び脈拍数）の平均値及びベースラインからの平均変化量について，評価時点を通して，オピカポンの各用量群とプラセボ群との間に明らかな違いは認められなかった．

バイタルサインに関連する TEAE は，高血圧（オピカポン 25 mg 群 6.4%，50 mg 群 4.0%及びプラセボ群 2.2%，以下同順），起立性低血圧（1.6%，2.0%及び 0%）及び低血圧（0%，3.3%及び 0.7%）であった．

（2） 体重

体重の平均値及びベースラインからの平均変化量は，評価時点を通して，オピカポンの各用量群とプラセボ群で同程度であった．治験依頼者が事前に規定した，ベースラインからの重要な体重変動は，12 名に認められた．このうち 8 名は，体重がベースラインから 10%以上減少した被験者であり，オピカポン 25，50 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 名（1.6%），5 名（3.3%）及び 1 名（0.7%）であった．残り 4 名は，体重がベースラインから 10%以上増加した被験者であり，オピカポン 25，50 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 名（1.6%），1 名（0.7%）及び 1 名（0.7%）であった．

（3） 理学的検査，神経学的検査及び皮膚検査

理学的検査，神経学的検査及び皮膚検査のいずれでも，治験期間中に認められた変化は小さく，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 は，基底細胞癌が Safety Set 全体で 4 名に認められた．投与群別の内訳は，オピカポン 25 mg 群で 1 名（0.8%），50 mg 群で 2 名（1.3%）及びプラセボ群で 1 名（0.7%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された．「メラノーマ」に分類される事象の発現はなかった．発疹に関連する事象を発現した被験者はいずれもプラセボ群であった．

（4） 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（心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF 間隔，QTcB 間隔，RR 間隔，軸及び ST 振幅）の平均値及びベースラインからの平均変化量について，評価時点を通して，オピカポンの各用量群とプラセボ群との間に明らかな違いは認められなかった．

12 誘導心電図の判定結果がベースライン時に正常で，最終評価時に異常となった被験者の割合は，オピカポン 25 mg 群で 6.3%，50 mg 群で 7.0%及びプラセボ群で 5.8%であり，投与群間で明らか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 QTc 変動（ベースラインからの変化量が 30 msec 以上）が認められた被験者は少なく，その割合は，QTcB ではオピカポン 25，50 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 5.1%，5.8%及び 5.6%，QTcF ではそれぞれ 4.2%，1.4%及び 0.8%であった．このうち，ベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は 2 名（オピカポン 25 及び 50 mg 群で各 1 名，いずれも QTcB）であった．QTc がベースライン時に正常で，最終評価時に重大な異常（男性 450 msec 以上，女性 470 msec 以上，又はベースラインから 60 msec 以上延長）となった被験者の割合は，QTcB ではオピカポン 25，50 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.4%，2.7%及び 0.7%であり，QTcF ではいずれの投与群でも認められなかった．QTc が 500 msec 超であった被験者はいなかった．

その他の心電図パラメータでは，ベースライン時に正常で，最終評価時に異常又は重大な異常となった被験者は少なく，オピカポンの各用量群とプラセボ群で同程度であった．

（5） 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，オピカポンの各用量群とプラセボ群で同程度であった（オピカポン 25 mg 群 1 名，50 mg 群 3 名及びプラセボ群 2 名）．これら 6 名はいずれも軽度の自殺念慮

［スコアが 2 以下（最大スコア 5）］であり，自殺，自殺企図及びその他の自殺行動は認められなかった．自殺傾向が認められた 6 名中 4 名は，ベースライン時に自殺念慮が認められていた．残りの 2 名（オピカポン 50 mg 群及びプラセボ群で各 1 名）は治験薬投与後に認められた自殺念慮であったが，このうちオピカポン 50 mg 群の 1 名は C-SSRS のベースライン評価が欠測であった．

関連する TEAE として，自殺傾向が認められた 6 名中 1 名（オピカポン 25 mg 群）で，二重盲検期最終時点（V7）に発現した軽度の自殺念慮が報告された（当該事象は，二重盲検期の TEAE ではなく，非盲検期の TEAE として集計された）．

（6） 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は少なく，オピカポン 50 mg 群で 3 名，プラセボ群で 2 名であった．オピカポン 50 mg 群の 3 名中 2 名は強迫性性行動，1 名は病的賭博であった．

なお，本治験では治験実施計画書の改訂により mMIDI を評価指標として使用することとしたが，それ以前にも衝動制御障害が認められており，オピカポン 50 mg 群の別の 2 名では TEAE として中等度の病的賭博，性欲過剰及び衝動行為（病的賭博及び性欲過剰は同一被験者で発現）が報告された．

2.7.6.37.5 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．有効性の主要評価項目について，オピカポン 50 mg ではプラセボに対して統計学的に有意な差が認められた．オピカポン 25 mg では，プラセボに対して統計学的に有意な差は認められなかったものの，OFF 時間の減少量がプラセボより大きい傾向が認められた．また，オピカポンは25及び50 mgのいずれの用量でも安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.38 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-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study (Part Ⅱ – Open-Label Extension Phase)（BIA-91067-302 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．

2.7.6.38.1 試験方法の概要

表 2.7.6.38-1 試験方法の概要（BIA-91067-302 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-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study (Part Ⅱ - Open-Label Extension Phase)
治験実施計画書番号	BIA-91067-302
治験実施施設	11 カ国（アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，チリ，エストニア，インド，イスラエル，韓国，ロシア，南アフリカ及び英国）／計 64 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の非盲検期での初回来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の非盲検期での最終来院日）：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）25 又は 50 mg を臨床反応に基づき用量調節し，1 年以上 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，1～2 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［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）図 2.7.6.37-1］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）： ［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）表 2.7.6.37-1］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 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 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，［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）表 2.7.6.37-1］参照
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 405 名（各群 135 名） 非盲検期の解析時：非盲検期に移行した被験者数 367 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

表 2.7.6.38-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 1）

選択基準／除外基準	二重盲検期の選択基準／除外基準は［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）表 2.7.6.37-1］参照 非盲検期では，別途，選択基準／除外基準を設定しなかったが，被験者は，非盲検期移行前に二重盲検期を完了しなければならないこととした．
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 及び 50 mg カプセル バッチ番号［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Appendix 16.1.6］参照
投与方法	治験薬は，二重盲検期及び非盲検期のいずれでも，1 日 1 回夕，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（就寝前投与と考えられる）に経口投与した． 二重盲検期： ［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）表 2.7.6.37-1］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 25 又は 50 mg を投与した． 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，オピカポンの用量を 25 mg に減量可とした．ドパミン作動性以外の有害事象が発現した場合は，ドパミン作動性の有害事象の発現時と同様又はオピカポンのみ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（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． 治験薬投与前 1 時間及び治験薬投与後 1 時間以上は絶食とした． 疾患若しくは飲み忘れにより治験薬が投与されなかった場合，又は治験薬投与直後に嘔吐した場合，翌夕にスケジュールどおり治験薬を投与し，追加投与はしないこととした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.38-2 に示した．
前治療及び併用療法	［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）表 2.7.6.37-1］参照 レボドパ/DDCI 配合剤の用法・用量： 二重盲検期：［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）表 2.7.6.37-1］参照 非盲検期：オピカポンを投与したときの被験者の反応及び有害事象プロファイルに基づき，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	［2.7.6.37（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）表 2.7.6.37-1］参照
統計的手法	有効性： 非盲検期では，2 種類のベースラインを定義した． 非盲検期ベースライン：非盲検期の治験薬投与開始直前（V7）に完了／得られているデータ．V7 のデータが得られていない被験者では，二重盲検期の治験薬投与時に得られた最後のデータを非盲検期ベースラインとして用いることとした． 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 OL Full Analysis Set（OL-FAS）を対象として，各評価項目について，非盲検期の各評価時点での絶対値，並びに非盲検期ベースライン及び二重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．

表 2.7.6.38-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 2）

統計的手法（続き）	全般的に，欠測データを考慮するために Last post-baseline observation carried forward（LOCF）法を適用した． 更に，探索的解析として以下の解析を行った． 治療効果の維持 二重盲検期にプラセボを投与された被験者は本解析から除外した．OFF 時間（絶対値）について，地域を因子とした線形モデルを用いて，非盲検期ベースラインと V14 を比較した．非盲検期ベースラインと V14 の差の推定値，及びその 95%信頼区間を示し，非盲検期ベースラインと V14 に差があるかの検定を行い，p 値を示した． オピカポンの用量の影響 OFF 時間に及ぼすオピカポンの用量の影響について，地域を固定効果，被験者をランダム効果，オピカポンの用量（評価時点の直前の Visit で投与されていた用量：25 又は 50 mg）及び非盲検期ベースラインの OFF 時間を共変量とした，反復測定混合モデル（MMRM）を用いて解析した．OFF 時間の反応に対するオピカポンの用量の影響［OFF 時間の変化／オピカポンの用量（mg）］の推定値，信頼区間及び用量の影響に対する p 値を示した． その他の探索的要約 OFF 時間及び日常生活に支障があるジスキネジアを伴う／日常生活に支障がないジスキネジアを伴う／ジスキネジアを伴わない ON 時間（絶対値）の非盲検期ベースラインからの変化量について，要約統計量を評価時点別及び二重盲検期の治験薬（オピカポン又はプラセボ）別に示した． 安全性： すべての安全性の解析は，OL Safety Set を対象に実施した． 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）を中心に行った．TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した．死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，投与中止に至った TEAE の発現頻度を表に示した．特定の有害事象は，ジスキネジー，幻覚，睡眠障害，転倒，皮膚病変，高血圧，起立性低血圧，強迫行為及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加とした．臨床検査値は，各臨床検査実施施設の基準値範囲に基づき正常又は異常に，及び治験依頼者が事前に規定した基準に基づき臨床的に問題となる異常に分類した．二重盲検期ベースライン及び各評価時点の要約統計量，並びに各評価時点の二重盲検期ベースラインからの変化量の要約統計量を示した．臨床検査値の基準値範囲に対する二重盲検期ベースラインと最終評価時点の変化について，シフトテーブルを示した．異常値に該当した被験者数及びその発現頻度を示した．また，被験者別の一覧表を示した．バイタルサインは，非盲検期の各評価時点及び二重盲検期ベースラインからの変化量の要約統計量を示し，理学的検査及び神経学的検査は，非盲検期の各評価時点別にカテゴリーごとの頻度分布を示した．さらに，異常値に該当した被験者数及びその発現頻度を表に示した．皮膚科学的所見はすべて一覧表に示した．心電図は，二重盲検期ベースラインからの変化（正常から異常）の頻度及び割合を示した．また，心電図の各パラメータは単変量分析を用いて要約した．改訂 Minnesota Impulsive Disorders Interview（mMIDI）では，臨床的に問題となる病的賭博，性欲及び購買行動を一覧表に示した．コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）では，自殺傾向，自殺行動（全体及びタイプ別）並びに自殺念慮（全体及びタイプ別）が認められた被験者数及びその割合を評価時点別に要約した．

表 2.7.6.38-2　治験スケジュール（BIA-91067-302 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 or EDV	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14 or EDV	PSV
Day	-14	-7	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 7	14±3 of EOS or EDV
Informed consent	X																
Demographic characteristics	X																
Medical/neurological history	X																
Previous/concomitant therapies	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X[b]	X[b]	X[a]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]
Physical (height at V1 only) and neurological exams	X[c]		X						X[c]				X			X[c]	X
12-lead ECG	X		X[a]						X				X		X	X	X
Serum β-hCG[d]	X																
Urine pregnancy test[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Safety laboratory tests[e]	X[f]		X			X	X	X	X[f]	X	X	X	X[f]	X	X	X[f]	X[f]
Review of subject eligibility	X	X	X														
Randomization			X														
Record adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense study treatment			X	X	X	X	X	X	X[g]	X	X	X	X	X	X		
Medication accountability				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Record L-DOPA 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[g]	X	X	X	X	X	X		
Review and record diary charts		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
UPDRS I	X		X						X						X	X	
UPDRS II to VI	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PDQ-39, PDSS, NMSS, mMIDI, C-SSRS			X			X[h]	X	X[h]	X		X[h]	X[h]	X	X[h]	X	X	
Investigator and subject assessments of change						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for PK assay			X				X		X						X	X	

C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; EDV = Early Discontinuation visit; EOS = End-of-Study visit; hCG = human chorionic gonadotropin; L-DOPA = Levodopa; mMIDI = modified Minnesota Impulsive Disorders Interview; NMSS = Non-Motor Symptoms Scale; PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire; PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale; PSV = Post-study visit; PK = pharmacokinetics; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; V = visit.

[a] Three sets of vital signs measurements (blood pressure [BP] and pulse rate, both supine and standing) and 12-lead ECG reading in triplicate; [b] One set of vital signs measurements (BP and pulse rate); [c] Includes a skin examination by dermatologist for screening of melanoma (between V1 and V3, at V7 and between V14 and the PSV); [d] Only in females of childbearing potential; [e] Blood and urine for hematology, biochemistry and urinalysis; [f] Including coagulation; [g] Only if subject continues into subsequent extension; [h] Only C-SSRS.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 2］

2.7.6.38.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.38-1 に示した．

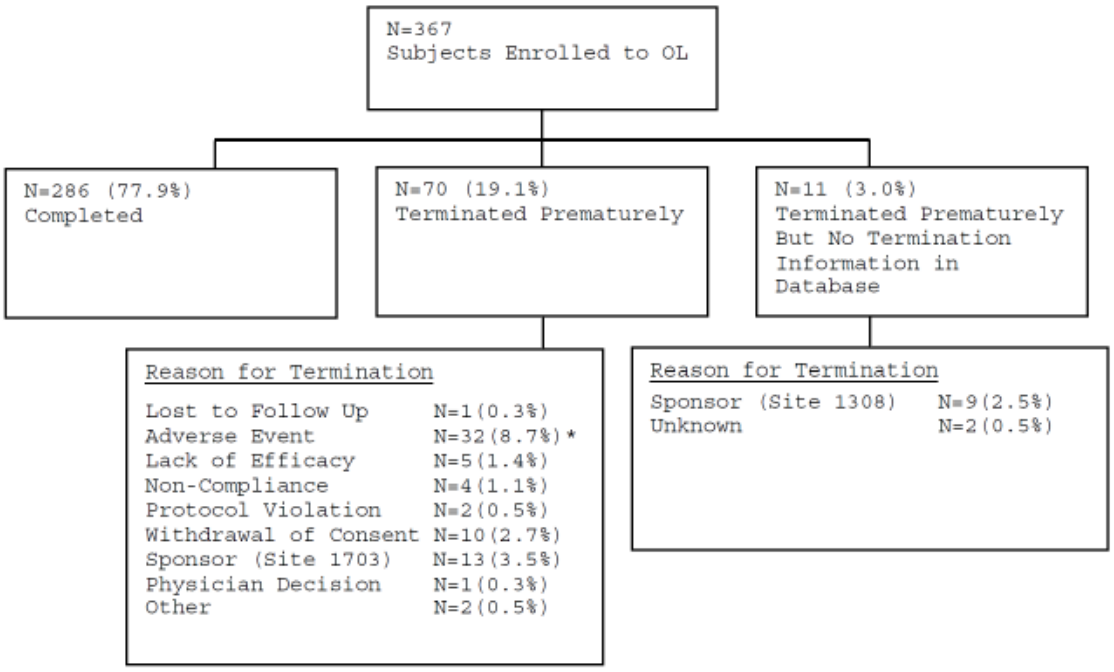
二重盲検期から非盲検期に移行した被験者は 367 名であり，その内訳は，二重盲検期を完了した被験者が 365 名，二重盲検期に治験薬が不足したために二重盲検期を中止した被験者が 2 名であった．非盲検期に移行した 367 名すべての被験者に非盲検期の治験薬が投与された．非盲検期に移行した 367 名のうち，非盲検期を完了した被験者は 286 名（77.9%），中止した被験者は 81 名であった．最も多かった非盲検期の中止理由は，有害事象（32 名，8.7%）であった．その他の主な中止理由は，有効性の欠如，服薬不遵守及び治験中止の申し出であった．なお，治験実施施設 [redacted] の被験者 13 名（3.5%）及び治験実施施設 [redacted] の被験者 9 名（2.5%）は，品質の問題により，治験依頼者の判断で当該施設での治験が中止され，治験中止となった（治験実施施設 [redacted] の別の 1 名は，治験中止の申し出により治験を中止しており，これに含まれない）．

OL Safety Set は，非盲検期に移行した被験者のうち，非盲検期に治験薬が 1 回以上投与され，かつ治験実施施設 [redacted] から参加していない被験者と定義した．非盲検期に移行した 367 名のうち，治験実施施設 [redacted] の 14 名が除外され，353 名が OL Safety Set に採用された．

OL-FAS は，OL Safety Set のうち，非盲検期ベースライン後に OFF 時間の有効性の評価が 1 回以上得られ，かつ治験実施施設 [redacted] から参加していない被験者と定義した．OL Safety Set 353 名のうち，非盲検期ベースライン後に OFF 時間の有効性の評価が得られなかった 5 名及び治験実施施設 [redacted] の被験者 9 名が除外され，339 名が OL-FAS に採用された．

OL Per-protocol（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被験者と定義した．OL-FAS 339 名のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた 24 名が除外され，315 名が OL-PP Set に採用された．

図 2.7.6.38-1　被験者の内訳（BIA-91067-302 試験，非盲検期）



* Includes subjects #[redacted], #[redacted] and #[redacted] with non-treatment emergent AEs
OL＝ 非盲検；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Figure 2］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

OL-FAS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.38-3 に示した.

平均年齢は 63.1 歳であり，性別は男性（59.3%）が多く，人種は白人（70.2%），アジア人（26.8%）の順に多かった.

表 2.7.6.38-3　人口統計学的特性（BIA-91067-302 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-FAS

	OL FAS N = 339
Age, years	
Mean (SD)	63.1 (8.83)
Min/Max	36/83
Age, n (%)	
<70 years	250 (73.7%)
≥70 years	89 (26.3%)
Gender, n (%)	
Male	201 (59.3%)
Female	138 (40.7%)
Race, n (%)	
White	238 (70.2%)
Asian	91 (26.8%)
American Indian/Alaska Native	0
Black or African American	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0
Other	10 (2.9%)

SD = standard deviation
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in the OL Full Analysis Set with data. For each subject one or more race categories could be selected.
Min = 最小値；Max = 最大値；OL = 非盲検.
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 5］

OL-FAS 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 2.7.6.38-4 に示した.

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．非盲検期ベースラインでは，OFF 時間の平均値は 4.48 時間であり，ON 時間の大部分はジスキネジアを伴わない又は日常生活に支障がないジスキネジアを伴うものであった（平均値 10.9 時間）．平均統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）合計スコアは 27.9，OFF 時の平均 UPDRS Ⅱスコアは 14.7，ON 時の平均 UPDRS Ⅲスコアは 19.9 であった.

表 2.7.6.38-4　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-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-FAS

	DB Baseline N = 339	OL Baseline N=339
OFF-time		
Absolute time, hours		
Mean (SD)	6.22 (2.22)	4.48 (2.98)
Percentage of Total Awake Time, %		
Mean (SD)	38.4 (13.15)	27.5 (17.87)
ON-time without dyskinesia or with non-troublesome dyskinesia		
Absolute time, hours		
Mean (SD)	9.39 (2.32)	10.90 (3.17)
Percentage of Total Awake Time, %		
Mean (SD)	58.1 (13.58)	67.9 (18.94)
ON-time with troublesome dyskinesia		
Absolute time, hours		
Mean (SD)	0.55 (1.30)	0.75 (1.76)
Percentage of Total Awake Time, %		
Mean (SD)	3.5 (8.26)	4.6 (10.71)
Total UPDRS (Part I, II [ON] and III)		
Mean (SD)	31.2 (17.75)*	27.9 (17.06)*
UPDRS Part II (OFF)		
Mean (SD)	17.4 (7.04)	14.7 (7.01)
UPDRS Part III (ON)		
Mean (SD)	22.2 (12.37)	19.9 (12.37)
Modified Hoehn and Yahr (ON)		
Mean (SD)	2.3 (0.61)	2.3 (0.61)
Schwab and England ADL (ON)		
Mean (SD)	84.0 (10.95)	86.2 (10.87)

ADL = Activities of Daily Living; DB = double-blind; OL = open-label; SD = standard deviation; UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale
*N=302
Notes: OL baseline is defined as the last pre-OL treatment period assessment/value. DB baseline is defined as the last pre-DB treatment period assessment/value. Source data records time in minutes, which has been converted manually into hours
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 6］

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

レボドパ／カルビドパを併用した被験者（65.5%）は，レボドパ／ベンセラジドを併用した被験者（41.6%）よりも多かった．レボドパの平均 1 日用量は，二重盲検期ベースラインの 732.0 mg に対し，非盲検期ベースラインでは 707.2 mg であった．また，V8（非盲検期の初回来院時）の平均 1 日投与回数は 4.76 回であった．

1 名がオピカポンの投与期間中にレボドパ／カルビドパ／エンタカポンを服用し，重大な治験実施計画書からの逸脱とされた．

非盲検期間中，大半の被験者（62.8%）はレボドパの 1 日用量を変更しなかった．非盲検期ベースラインから V14 までの間に，レボドパの 1 日用量を変更した被験者の割合は，減量が 11.8%，増量が 10.0%，減量及び増量のいずれも実施が 15.3%であった．

非盲検期終了時点（V14）のレボドパの平均 1 日用量は 693.9 mg であり，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平均変化量はそれぞれ-35.6 mg 及び-10.5 mg であった．レボドパの平均 1 日用量は早期の来院時に大きく減少し，V11 に最低値の 672.6 mg となった．レボドパの平均 1 日投与回数は，非盲検期で 4.69～4.76 回と一定であった．

レボドパ以外の抗パーキンソン病薬として主に併用された薬剤は，プラミペキソール（36.0%），ロピニロール（24.8%），アマンタジン（23.9%）及びラサギリン（11.8%）であった．非盲検期終了時点に抗パーキンソン病薬の 1 日用量を変更していた被験者は少なく，その割合は増量が 5.3%及び減量が 5.9%と同程度であった．

1 名がオピカポンの投与期間中にエンタカポンを服用し，重大な治験実施計画書からの逸脱とされた．

4） 治験薬の投与状況

OL Safety Set を対象とした，非盲検期での治験薬の服薬率を表 2.7.6.38-5 に示した．

治験薬の平均服薬率（服薬率は，被験者が服薬すべきカプセル数を分母，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 95.9%と高く，大部分の被験者（92.1%）で服薬率が 80%以上 120%以下であった．服薬率が 80%未満又は 120%超であった被験者の割合は低かった（それぞれ 7.1%及び 0.6%）．

被験者はオピカポンを 1 日 1 回夕［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（就寝前投与と考えられる）］に経口投与された．

表 2.7.6.38-5　治験薬の服薬率（BIA-91067-302 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL Safety Set

	Statistic	OPC (N= 353)
Overall Compliance		
<80%	n (%)	25 (7.1%)
>=80% and <=120%	n (%)	325 (92.1%)
>120%	n (%)	2 (0.6%)
	n	352
	Mean (SD)	95.91 (12.552)
	Median	99.45
	Min/Max	12.6/144.8

Note(s): Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
Overall Compliance = (Total OL Tablets Taken/Total Days on OL IMP)*100.
Compliance cannot be calculated for subject [redacted].
OPC＝オピカポン；SD＝標準偏差；Min＝最小値；Max＝最大値；OL＝非盲検；IMP＝治験薬.
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.1.7］

OL Safety Set を対象とした，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 2.7.6.38-6 に示した.

非盲検期の治験薬の平均投与期間は 323.4 日（範囲 3～421 日）であった．OL Safety Set のうち 1 年間の非盲検期を完了した被験者の割合は高かった（286 名，81%）.

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，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き，50 又は 25 mg に用量調節可能とした．オピカポン 50 mg を投与された被験者の割合は，V9（非盲検期 Week 4）で 50.1%であり，その後の評価時点では上昇し，60%を超えた．非盲検期のオピカポンの平均 1 日用量は 37.58 mg であった.

表 2.7.6.38-6　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-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL Safety Set

Visit	OL Week	N	OPC 25 mg n (%)	OPC 50 mg n (%)
V8	Week 1	342	340 (99.4%)	2 (0.6%)
V9	Week 4	339	169 (49.9%)	170 (50.1%)
V10	Week 8	331	147 (44.4%)	184 (55.6%)
V11	Week 16	321	129 (40.2%)	192 (59.8%)
V12	Week 30	296	118 (39.9%)	178 (60.1%)
V13	Week 46	287	108 (37.6%)	179 (62.4%)
V14	Week 52	279	104 (37.3%)	175 (62.7%)

Note(s): Dose at each visit has been derived as the dose a subject was taking at the time of each scheduled visit. Some information not contained in the database, provided by Cenduit, has been used to populate this output. Percentages are based on the number of subjects at each visit.

OPC = オピカポン；OL = 非盲検.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 11］

2.7.6.38.3　　有効性の結果

全体として，症状日誌の記載遵守率は高く，各評価時点で90%を超える被験者が情報を漏れなく記載していた.

OL-FAS を対象とした有効性の結果を以下に示した.

1）　OFF 時間及び ON 時間の変化量

V14 の OFF 時間及び ON 時間のベースライン（非盲検期ベースライン及び二重盲検期ベースライン）からの変化量を表 2.7.6.38-7 に示した.

OFF 時間の減少は，非盲検期を通して持続しており，二重盲検期最終時点と比べてもわずかに減少していた．V14 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-21.8 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（-126.3 分）．地域を因子とした線形モデルに基づいて解析した結果，OFF 時間の非盲検期ベースラインと V14 との差の推定値（95%信頼区間）は，-18.31 分（-43.56 分，6.95 分）であった［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.1.9］.

OFF 時間に及ぼすオピカポンの用量の影響について，地域を固定効果，オピカポンの用量及び非盲検期ベースラインの OFF 時間を共変量とした MMRM 解析に基づいて解析した結果，有意な結果は認められなかった（p=0.6602）［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.1.8］.

各評価時点の合計 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．V14 の合計 ON 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 24.9 分（二重盲

検期ベースラインからの変化量は 127.3 分）であり，その大部分は，ジスキネジアを伴わない又は日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の増加によるものであった．日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量は 6.0 分であった．

OFF 時間及び ON 時間の割合の結果は，OFF 時間及び ON 時間（絶対値）の結果と一致していた．

表 2.7.6.38-7　V14 の OFF 時間及び ON 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-FAS

Parameter	Change from OL Baseline (N = 339)	Change from DB Baseline (N = 339)
Absolute OFF-time (minutes)		
Mean (SD)	-21.8 (160.62)	-126.3 (177.31)
Median	-10.0	-130.0
Min/Max	-780/650	-690/575
Absolute ON-time (Sum of All ON-times) (minutes)		
Mean (SD)	24.9 (156.37)	127.3 (174.09)
Median	15.0	130.0
Min/Max	-710/820	-595/770
ON-time with troublesome dyskinesia (minutes)		
Mean (SD)	6.0 (129.05)	17.7 (110.94)
Median	0.0	0.0
Min/Max	-890/750	-270/750
ON-time with non-troublesome dyskinesia (minutes)		
Mean (SD)	-1.8 (166.01)	33.5 (207.00)
Median	0.0	0.0
Min/Max	-910/1000	-635/1060
ON-time without dyskinesia or with non-troublesome dyskinesia (minutes)		
Mean (SD)	18.8 (184.89)	109.6 (193.68)
Median	20.0	125.0
Min/Max	-765/930	-595/770
ON-time without dyskinesia (minutes)		
Mean (SD)	20.6 (230.99)	76.1 (244.71)
Median	10.0	70.0
Min/Max	-1105/930	-910/930

DB = double-blind; LOCF = last post-baseline observation carried forward; OL = open label; SD = standard deviation.
OL baseline is the last pre-OL treatment period assessment of Parkinson's symptoms as recorded in the subject diary. DB baseline is the last pre-DB treatment period assessment of Parkinson's symptoms as recorded in the subject diary.

Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 8］

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を，二重盲検期の治験薬（オピカポン又はプラセボ）別に表 2.7.6.38-8 に示した．

二重盲検期にオピカポン又はプラセボのいずれを投与された被験者でも，非盲検期でのオピカポン投与開始後にOFF時間は更に減少し，V14で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，二重盲検期にオピカポンを投与された被験者の-14.6 分と比べて，プラセボを投与された被験者で-35.5 分と大きかった．ただし，二重盲検期ベースラインと比較した場合，二重盲検期にオピカポンを投与された被験者では，OFF 時間の減少が持続し，二重盲検期にプラセボを投与された被験者よりも減少量が大きかった．V14 でのOFF時間の変化量は，二重盲検期にプラセボを投与された被験者で-101.0 分であったのに対し，オピカポンを投与された被験者では-139.8 分であった．これは，より早期にオピカポンを投与開始したことによる効果であると示唆された．

ON 時間はOFF 時間の結果と一致し，二重盲検期にオピカポン又はプラセボのいずれを投与された被験者でも，非盲検期でのオピカポン投与開始後に ON 時間は更に増加した．二重盲検期にプラセボ投与を受けた被験者では，V14 の合計 ON 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50.3分であり，その大部分は，ジスキネジアを伴わない又は日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間の増加によるものであった．一方，二重盲検期にオピカポンを投与された被験者では，V14 の合計 ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（11.6 分）は，ジスキネジアを伴わないON時間の増加（18.7 分）によるものであり，日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間では減少（-11.1分），及び日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間ではわずかな増加（4.0分）がみられた．二重盲検期にオピカポンを投与された被験者では，日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間からジスキネジアを伴わないON時間へのシフトが認められたことから，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 2.7.6.38-8　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（二重盲検期の治験薬別）（LOCF）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL-FAS

Mean (SD)	DB OPC (N = 222)	DB Placebo (N = 117)
Absolute OFF-time (minutes)		
OL Baseline	254.9 (179.02)	294.4 (176.96)
End of OL Period	240.3 (169.74)	258.9 (199.96)
Change from OL Baseline to End of OL Period	-14.6 (160.94)	-35.5 (159.79)
Absolute ON-time Without Dyskinesia (minutes)		
OL Baseline	498.1 (266.61)	479.1 (245.94)
End of OL Period	516.8 (269.23)	503.5 (273.59)
Change from OL Baseline to End of OL Period	18.7 (248.04)	24.4 (195.53)
Absolute ON-time With Non-Troublesome Dyskinesia (minutes)		
OL Baseline	170.7 (228.95)	147.4 (219.91)
End of OL Period	159.5 (224.08)	163.4 (239.60)
Change from OL Baseline to End of OL Period	-11.1 (179.73)	16.0 (135.19)
Absolute ON-time With Troublesome Dyskinesia (minutes)		
OL Baseline	45.2 (102.46)	44.1 (111.45)
End of OL Period	49.1 (120.08)	54.0 (118.44)
Change from OL Baseline to End of OL Period	4.0 (132.23)	9.9 (123.23)

DB = double-blind; LOCF = last post-baseline observation carried forward; OL = open label; OPC = Opicapone; SD = standard deviation
OL baseline is the last pre-OL treatment period assessment of Parkinson's symptoms as recorded in the subject diary.
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 9］

2）　レスポンダーの割合

非盲検期終了時点では，OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合（二重盲検期ベースラインに基づく）は，それぞれ 68.4%及び 65.8%であり［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.43，Table 14.2.44］，二重盲検期最終時点のレスポンダーの割合をわずかに上回った．この結果は，OFF 時間及び ON 時間の変化量の解析で示された，1 年間の非盲検期を通したオピカポンの治療効果の維持及びわずかな改善を補完するものであった．

3） ON から OFF への 1 日平均変動回数

ON から OFF への 1 日平均変動回数の平均値は，1.93 回（V14）～2.03 回（V12）であり，二重盲検期ベースライン（3.03 回）と比べて 1 回減少した［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.6.6a］．非盲検期を通して ON から OFF への変動回数に変化が認められなかったことは，OFF 時間及び ON 時間のその他の解析結果を補完するものであった．

4） 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，非盲検期終了時点（V14）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-3.3 とわずかに減少しており，二重盲検期最終時点と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.9，Table 14.2.9a］

（2） UPDRS Ⅰ

UPDRS Ⅰスコアは，非盲検期終了時点（V14）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-0.1 とわずかに減少しており，二重盲検期最終時点と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.11，Table 14.2.11a］

（3） OFF 時の UPDRS Ⅱ

OFF 時の UPDRS Ⅱスコアは，非盲検期 Week 8（V10）までわずかに減少した．その後スコアはわずかに増加し始めたが，非盲検期終了時点（V14）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-2.8 とわずかに減少しており，二重盲検期最終時点と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.13，Table 14.2.13a］

（4） ON 時の UPDRS Ⅱ

ON 時の UPDRS Ⅱスコアは，非盲検期 Week 8（V10）までわずかに減少した．その後スコアはわずかに増加し始めたが，非盲検期終了時点（V14）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-0.8 とわずかに減少しており，二重盲検期最終時点と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.15，Table 14.2.15a］

（5） ON 時の UPDRS Ⅲ

ON 時の UPDRS Ⅲスコアは，非盲検期 Week 8（V10）までわずかに減少し，Week 8（V10）での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-3.7 であった．その後スコアはわずかに増加し始めたが，非盲検期終了時点（V14）でもまだ，二重盲検期ベースラインからの変化量が-2.4 とわずかに減少しており，二重盲検期最終時点と同程度の減少であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.17，Table 14.2.17a］

（6） 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）でも，全体的に UPDRS Ⅰ～Ⅲスコアと同様の傾向が認められた．

（7） 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 2.3 で一定であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.31，Table 14.2.31a］

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

ON 時及び OFF 時の UPDRS Ⅵ（Schwab and England ADL Scale）は，非盲検期 Week 8（V10）までわずかに増加した．その後スコアはわずかに減少し始めたが，非盲検期終了時点（V14）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 ON 時 1.2%，OFF 時 2.5%とわずかに増加していた．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.33a，Table 14.2.35a］

5） PDSS

パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）合計スコアは，非盲検期にわずかに減少したものの（V14 での非盲検期ベースラインからの変化量の平均値：-3.51），二重盲検期ベースラインからの変化量はごくわずかであった（V14 での二重盲検期ベースラインからの変化量の平均値：-0.51）．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.39，Table 14.2.39a］

6） PDQ-39

パーキンソン病質問票（PDQ-39）合計スコアは，非盲検期にわずかに増加したものの（V14 での非盲検期ベースラインからの変化量の平均値：2.4），二重盲検期ベースラインからの減少はまだ認められた（V14 での二重盲検期ベースラインからの変化量の平均値：-2.2）．非盲検期での変化量が最も大きかった項目は，PDQ-39 運動能スコアであった（V14 での非盲検期ベースラインからの変化量の平均値：4.5）．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.37～Table 14.2.37.1］

7） NMSS

非運動症状スケール（NMSS）合計スコアは，非盲検期にわずかに増加したものの（V14 での非盲検期ベースラインからの変化量の平均値：1.9），二重盲検期ベースラインからの減少はまだ認められた（V14 での二重盲検期ベースラインからの変化量の平均値：-4.2）．心血管系，睡眠／疲労，気分／認知，泌尿器系，性機能及びその他の領域のベースライン後のスコアは，非盲検期ベースラインから概ね一定であり，二重盲検期ベースラインからのわずかな減少が持続していた．［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.41.1～14.2.41.10a］

8） 治験担当医師及び被験者の評価による全般症状の変化

非盲検期終了時点（V14）の治験担当医師及び被験者の評価による全般症状の変化を表 2.7.6.38-9 に示した．

全般症状の変化の評価スコアの平均値は，治験担当医師の評価と被験者の評価で，非盲検期を通して同程度であり，その範囲は 2.9～3.2 であった［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 14.2.45，Table 14.2.46］．非盲検期終了時点（V14）では，大半の被験者（治験担当医師の評価：61.9%，被験者の評価：61.7%）が治験登録時から改善（軽度改善，中等度改善及び著明改善の合計）しており，その割合は二重盲検期最終時点をわずかに上回った．

表 2.7.6.38-9　非盲検期終了時点（V14）の治験担当医師及び被験者の評価による全般症状の変化（BIA-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL-FAS

Visit 14	Statistic	IGAC (N = 339)	SGAC (N = 339)
	Mean (SD)	3.2 (1.14)	3.1 (1.28)
	Median	3.0	3.0
Category	Min/Max	1/7	1/7
(1) Very much improved	n (%)	21 (6.2%)	31 (9.1%)
(2) Much improved	n (%)	78 (23.0%)	81 (23.9%)
(3) Minimally improved	n (%)	111 (32.7%)	97 (28.6%)
(4) No change	n (%)	92 (27.1%)	85 (25.1%)
(5) Minimally worse	n (%)	29 (8.6%)	32 (9.4%)
(6) Much worse	n (%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)
(7) Very much worse	n (%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)
(0) Not assessed	n (%)	0	0

IGAC = Investigator's Global Assessment of Change; SD = standard deviation; SGAC = Subject's Global Assessment of Change
Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 10］

2.7.6.38.4　　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 16.0 を用いて読み替えた.

非盲検期では，非盲検期の治験薬初回投与後から最終投与 14 日後までに発現した有害事象，又は二重盲検期に発現しており，非盲検期の治験薬初回投与後から最終投与 14 日後までに再発（程度に関わらず）した有害事象を，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損（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 2.7.6.38-10 に示した．

非盲検期では，TEAE は大半の被験者（75.9%）に発現した．治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は 46.5%であった．非盲検期に重篤な有害事象は 40 名（11.3%）に報告され，死亡した被験者は 5 名（1.4%）であった．有害事象により治験中止に至った被験者は 32 名（9.1%）であった．

表 2.7.6.38-10 有害事象の要約（BIA-91067-302 試験，非盲検期）
解析対象集団：OL Safety Set

Number (%) of Subjects	OL Safety Set N = 353 n (%)
Subjects with any TEAE	268 (75.9%)
Subjects with any Related TEAE	164 (46.5%)
Subjects with any Serious AE	40 (11.3%)
Subjects with any Serious TEAE	39 (11.0%)
Subjects with any Severe TEAE	40 (11.3%)
Subjects who prematurely terminated the trial due to an AE*	32 (9.1%)
Subjects who prematurely terminated the trial due to a TEAE	29 (8.2%)
Deaths	5 (1.4%)

Percentages are based on the number of subjects in the OL-SS.
* Includes subjects #[redacted] and #[redacted] with AE onset on the DB period, and subject #[redacted] with AE onset post-treatment
TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE＝ 有害事象；OL＝ 非盲検；SS＝Safety Set；DB＝ 二重盲検．
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 12］

（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 2.7.6.40-13 に示した．

SOC 別で，発現頻度が 25%超の TEAE は「神経系障害」（43.3%）であった．発現頻度が高かったその他の SOC は「精神障害」（21.5%）及び「感染症および寄生虫症」（20.4%）であった．

発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度を表 2.7.6.38-11 に示した．

全体的に，発現頻度が高かった TEAE は，ドパミン作動性の事象又はその他のパーキンソン病の症状によるものであった．発現頻度が最も高かった TEAE はジスキネジー（21.5%）であり，次いで，パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）（17.0%），転倒（9.1%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.4%），不眠症（5.7%）及び起立性低血圧（5.4%）の順に高かった．非盲検期の安全性の結果は，二重盲検期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．

「幻覚」に分類される事象（PT として，幻覚，幻視及び幻聴）の発現頻度は 4.2%であった．

「睡眠障害」に分類される事象のうち，発現頻度が高かった事象は不眠症（5.7%）及び異常な夢（PT として，異常な夢及び悪夢）（2.3%）であり，その他の事象（レム睡眠異常，睡眠時随伴症及び睡眠発作）はいずれも 1 名（0.3%）であった．

「衝動制御障害」に分類される事象（PT として，病的賭博，強迫性購買，性欲過剰及び衝動行為）の発現頻度は 1.4%であった．

「うつ病」に分類される事象（PT として，うつ病，抑うつ気分，大うつ病及び激越性うつ病）の発現頻度は 5.7%であった．

「メラノーマ」に分類される事象（PT として，悪性黒色腫及び悪性黒子）は 2 名に報告された．このうち悪性黒色腫の 1 名は，データベースロック後，生検の結果から悪性黒色腫ではなく，異形成母斑であると確定診断された．

「皮膚の悪性新生物」に分類される事象［PT として，悪性黒色腫，悪性黒子，基底細胞癌（TEAE に該当しない 1 件を含む），扁平上皮癌，ボーエン病及び皮膚癌］は，9 名（2.5%）に報告され（上述のとおり，悪性黒色腫の 1 名はデータベースロック後にメラノーマではないと確定診断された），いずれも非重篤であった．

「尿変色」に分類される事象は認められなかった．

表 2.7.6.38-11　発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL Safety Set

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

Note: Percentages are based on the number of subjects in the OL safety set.
事象名：MedDRA/J ver 16.0
TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；OL = 非盲検.
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（BIA-91067-302 試験，非盲検期）Table 13］

b） 程度

TEAE の程度は，大部分が軽度又は中等度であり，高度の TEAE の発現頻度は 11.3%であった．SOC別で，発現頻度が最も高かった高度のTEAEは「神経系障害」（4.8%）であった．PT 別で，発現頻度が 1%以上の高度の TEAE は，ジスキネジー（2.3%）及びパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）（1.4%）であった．高度の下痢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 別発現頻度を表 2.7.6.40-14 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 164 名（46.5%）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」（27.5%）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（19.5%），パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）

（5.9%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.4%）及び起立性低血圧（4.5%）であった．

d） 発現時期

全体的に，TEAE の発現頻度は非盲検期 Week 1～3 に高く，その後低下し，概ね一定となった．ジスキネジーの発現頻度は，非盲検期 Week 1～3 に 10.8%と最も高く，非盲検期 Week 4～6 に 3.7%，非盲検期 Week 7～9 に 2.3%へ低下し，その後は 3 週間ごとの発現頻度が 0.0～1.7%と概ね一定となった．治験期間を通しての TEAE の種類及び発現頻度から，オピカポンの長期投与に関連する明らかな安全性上の問題は認められなかった．

治験薬投与中止後に悪性症候群を発現した被験者はいなかった．

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

非盲検期での死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.38-12 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 5 名であり，このうち 1 名の死亡は TEAE に該当しなかった．

死亡の内訳は，頭蓋底骨折，脳出血及び頭蓋脳損傷（治験薬との因果関係，以下同様：いずれも「関連ないともいえない」）が同一被験者 1 名，並びに脳出血（「関連なし」），敗血症性ショック（「関連なし」），小細胞肺癌（「関連なし」）及び死亡（「関連なし」，オピカポン最終投与 1 カ月後に発現，TEAE に該当しない）が各 1 名であった．

表 2.7.6.38-12　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL Safety Set

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

Note(s): AEs were coded using MedDRA version 16.0.
TEAEs (flagged with *) are defined as any event not present before exposure to OL study drug or any event already present in the DB period that reoccurs (regardless of its intensity) after first intake of OL OPC until 14 days after last intake of OPC in the OL period. AEs not considered TE according to this definition were medically reviewed and considered TE if appropriate.
Death is defined as a fatal outcome of an (S)AE.

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

（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 2.7.6.38-13 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.40-15 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 39 名（11.0%）に認められ，更に，TEAE に該当しない重篤な有害事象（死亡）が 1 名（0.3%）に発現した（2.7.6.38.4 2）（1）死亡参照）．SOC 別で発現頻度が最も高かった重篤な TEAE は「傷害、中毒および処置合併症」（3.1%）であり，次いで，「感染症および寄生虫症」，「神経系障害」及び「精神障害」（各 1.7%）であった．PT 別で，2 名以上に認められた重篤な TEAE は，発熱，転倒，頭部損傷，背部痛，脳出血及び錯乱状態が各 2 名（0.6%）であった．

心臓障害に関連する重篤な有害事象は 3 名に 3 件認められ，その内訳は，狭心症，完全房室ブロック及びうっ血性心不全が各 1 名 1 件であった．心筋梗塞は認められなかった．脳血管系に関連する重篤な有害事象は，脳出血 2 名 2 件，並びに頚動脈閉塞及び虚血性脳卒中が各 1 名 1 件であった．

悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象は 2 名に 2 件認められ，その内訳は，胃腺腫及び小細胞肺癌が各 1 名 1 件であった．前立腺癌は認められなかった．非盲検期に発現した「皮膚の悪性新生物」に分類される事象はいずれも非重篤であった．

重篤な発熱を発現した 1 名は，悪性症候群様症状（ジスキネジー・異常高熱症候群）が疑われたが，確定診断はされなかった．

肝毒性に関連する重篤な有害事象は認められなかった．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 9 名（2.5%）に認められ，その内訳は，頭蓋底骨折，脳出血及び頭蓋脳損傷が同一被験者 1 名，下痢及び起立性低血圧が同一被験者 1 名，ジスキネジー及び錯乱状態が同一被験者 1 名，並びに頭部損傷，完全房室ブロック，うつ病，異常行動，幻聴及び激越性うつ病が各 1 名であった．

表 2.7.6.38-13　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；OL = 非盲検；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

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

表 2.7.6.38-13　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

表 2.7.6.38-13　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

表 2.7.6.38-13　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 3）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

表 2.7.6.38-13　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 4）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

表 2.7.6.38-13　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 5）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

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

（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 2.7.6.38-14 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.40-16 に示した．

投与中止に至った TEAE は 29 名（8.2%）に認められた．SOC 別で，発現頻度が高かった TEAE は「神経系障害」11 名（3.1%）及び「精神障害」10 名（2.8%）であった．PT 別で，発現頻度が最も高かった TEAE はパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）（1.1%）であり，次いで，ジスキネジー，脳出血及び幻覚（各 0.6%）であった．その他の投与中止に至った TEAE はいずれも 1 名（0.3%）での発現であった．なお，TEAE に該当しない投与中止に至った有害事象が 3 名に認められた．このうち，活力増進（軽度，治験薬との因果関係，以下同様：「関連ないともいえない」）及びジスキネジー（高度，「関連ないともいえない」）の各 1 名は，二重盲検期に発現した有害事象であった．残りの死亡（高度，「関連なし」）1 名はオピカポン最終投与 1 カ月後に発現した有害事象であった（2.7.6.38.4 2）（1）死亡参照）．

過量投与により 1 名が治験中止に至った．当該被験者は，誤って 50 mg 錠を 1 日 2 回，2 カ月間服用し，これにより治験を中止した．過量投与による徴候又は症状は報告されなかった．

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の多くは，ドパミン作動性の事象又はパーキンソン病の合併症によるもの［ジスキネジー（0.6%），幻覚（0.6%）及びパーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）（0.6%）］であった．

肝機能異常又は下痢により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．

表 2.7.6.38-14　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

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

表 2.7.6.38-14　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 1）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

表 2.7.6.38-14　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 2）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

表 2.7.6.38-14　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 3）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

表 2.7.6.38-14　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（続き 4）

解析対象集団：OL Safety Set

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

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

事象名：MedDRA/J ver 16.0

OPC = オピカポン；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；DB = 二重盲検；AE = 有害事象.

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

3)　臨床検査値

臨床検査値の大部分の項目では，非盲検期の評価時点を通して，意味のある変化は認められなかった．

ヘモグロビン値の平均値は，二重盲検期最終時点にわずかに低下し（二重盲検期ベースラインからの変化量：オピカポン 25 mg 群で-0.6 g/L，50 mg 群で-2.5 g/L），その低下は非盲検期でも維持され，V14 での二重盲検期ベースラインからの変化量は-1.8 g/L であった．この結果は，ヘモグロビン値が二重盲検期ベースラインに高値／正常で，最終評価時に低値となった被験者の割合が 8.2%であったことからも確認された．

血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）濃度の平均値は，二重盲検期に上昇し，その傾向は非盲検期でも認められ，V14 での二重盲検期ベースラインからの変化量は 25.0 IU/L であった．血中 CPK 濃度が二重盲検期ベースラインに低値／正常で，最終評価時に高値となった被験者の割合は 10.5%であった．

肝機能検査で重要な所見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，26 名（7.4%）に認められた．その大部分は，程度が軽度で一過性であり，高度は 1 名（基準値上限の 3.9 倍）であった．

血中クレアチンホスホキナーゼ増加の他に，発現頻度が 2%以上の臨床検査値に関連する TEAE は，「貧血」に分類される事象（PT として，貧血，鉄欠乏性貧血及びヘモグロビン減少）11 名（3.1%）及び尿中結晶陽性 10 名（2.8%）であった．「貧血」に分類される事象の程度はほとんどが軽度であり，高度のものはなかった．尿中結晶陽性はいずれも 1 施設（治験実施施設 1305）のみから報告された．

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 0.8～1.7%であり，二重盲検期ベースライン（1.1%）と同程度であった．血中 CPK 濃度が基準値上限の 10 倍を超えて上昇した被験者は，2 名（基準値上限の 24.8 倍及び 16.1 倍が各 1 名）であった．血中 CPK 濃度の上昇により治験を中止した被験者はいなかった．

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 0.6～2.0%であり，二重盲検期ベースライン（0.8%）と同程度であった．ヘモグロビン値の 30 g/L 超低下が認められた被験者の割合は低く，オピカポンの長期投与に関連する傾向は認められなかった．

肝機能検査では，非盲検期に ALT が基準値上限の 3 倍超（基準値上限の 3.4 倍）であった被験者が 1 名，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超（基準値上限の 2.3 倍）であった被験者が 1 名認められた．AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超えて上昇し，その 1 週間以内に

有害事象を発現した被験者はいなかった．非盲検期に，Hy’s Law に該当する被験者は認められなかった．

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，拡張期血圧及び脈拍数）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平均変化量はわずかであったが，血圧ではわずかな低下傾向が認められた．

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）の発現頻度は，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 11.5%（V9）～18.3%（V13）であった．また，発現頻度が最も高かったバイタルサインに関連する TEAE は起立性低血圧（5.4%）であった．

（2） 体重

体重の平均値は，非盲検期終了時点（V14）に，二重盲検期ベースラインから 2.07 kg 減少した．体重減少が TEAE として報告された被験者は 15 名（4.2%）であった．また，V14 での体重が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は 1.5%であったのに対し，10%以上減少した被験者の割合は 10.2%であった．

（3） 理学的検査，神経学的検査及び皮膚検査

神経学的検査及び理学的検査で問題となる所見は少なく，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，「皮膚の悪性新生物」に分類される事象［PT として，悪性黒色腫，悪性黒子，基底細胞癌（TEAE に該当しない 1 件を含む），扁平上皮癌，ボーエン病及び皮膚癌］が 9 名（2.5%）に報告された（悪性黒色腫の 1 名は，データベースロック後，生検の結果から悪性黒色腫ではなく，異形成母斑であると確定診断された）．

（4） 心電図

心電図中央解析に基づく心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF 間隔，QTcB 間隔，RR 間隔，軸及び ST 振幅）の平均値及び二重盲検期ベースラインからの平均変化量に，いずれの評価時点でも大きな変化は認められなかった．

各評価時点の心電図異常の発現頻度（21.2～27.5%）は，二重盲検期ベースライン（33.1%）と同程度であった．非盲検期終了時点の 12 誘導心電図の判定結果は，被験者の大半（82.1%）で二重盲検期ベースラインから変化はなく，正常から異常へ変化した被験者と異常から正常へ変化した被験者の割合は同程度（いずれも 9.0%）であった．

本治験の最終評価時に，治験依頼者が事前に規定した QTc 変動（二重盲検期ベースラインからの変化量が 30 msec 以上）が認められた被験者は少なく，その割合は，QTcB で 7.3%，QTcF で 1.7%であった．このうち，2 名（0.7%）は QTcB 及び QTcF の二重盲検期ベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった．QTc が二重盲検期ベースラインに正常で，最終評価時に重大な異常（男性 450 msec 以上，女性 470 msec 以上，又はベースラインから 60 msec 以上延長）となった被験者の割合は QTcB が 1.7%，QTcF が 0.6%であった．QTc が 500 msec 超であった被験者は 1 名（QTcB）であった．

その他の心電図パラメータでは，二重盲検期ベースラインに正常で，最終評価時に異常又は重大な異常となった被験者はほとんどいなかった．

（5） C-SSRS

C-SSRS を用いた評価では，自殺傾向（自殺念慮又は自殺行動）が認められた被験者の割合はいずれの評価時点でも低く（0.4～2.6%），二重盲検期ベースライン（4.4%）と比べてもわずかに低かった．認められた自殺傾向は，いずれも軽度の自殺念慮［スコアが 3 以下（最大スコア 5）］であり，自殺，自殺企図及びその他の自殺行動は認められなかった．非盲検期に自殺傾向が認められた被験者の約半数は，治験開始前に自殺念慮が認められていた．TEAE として，軽度の自殺念慮が 1 件報告されたが，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．

（6） mMIDI

mMIDI を用いた評価では，非盲検期に臨床的に問題となる衝動制御障害が 14 名（4.0%）に認められ，その内訳は，強迫性性行動が 9 名，病的賭博が 5 名，購買障害が 1 名であった．TEAE として報告された「衝動制御障害」に分類される事象（PT として，病的賭博，強迫性購買，性欲過剰及び衝動行為）の発現頻度は 1.4%であった．

2.7.6.38.5 結論

レボドパ治療下で運動症状の日内変動があるパーキンソン病患者に対して，オピカポンを 25～50 mg の用量範囲で 1 年間にわたり長期投与したとき，安全性が確認され，忍容性は良好であり，OFF 時間の減少について有効性の維持が確認された．