

**医薬品インタビューフォーム**

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

**末梢COMT阻害剤**

オピカポン錠

**オンジェンティス<sup>®</sup>錠25mg**ONGENTYS<sup>®</sup>Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オンジェンティス錠 25mg：1錠中オピカポン 25mg を含有
一般名	和名：オピカポン（JAN） 洋名：Opicapone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 販売開始年月日：2020年8月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： <b>小野薬品工業株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a>

本 IF は 2021 年 9 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>10. 容器・包装</b> . . . . .	9
1. 開発の経緯 . . . . .	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報 . . . . .	9
2. 製品の治療学的特性 . . . . .	2	(2) 包装 . . . . .	9
3. 製品の製剤学的特性 . . . . .	3	(3) 予備容量 . . . . .	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性 . . . . .	3	(4) 容器の材質 . . . . .	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 . . . . .	3	11. 別途提供される資材類 . . . . .	9
(1) 承認条件 . . . . .	3	12. その他 . . . . .	9
(2) 流通・使用上の制限事項 . . . . .	3		
6. RMPの概要 . . . . .	4		
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 販売名 . . . . .	5	1. 効能又は効果 . . . . .	10
(1) 和名 . . . . .	5	2. 効能又は効果に関連する注意 . . . . .	11
(2) 洋名 . . . . .	5	3. 用法及び用量 . . . . .	11
(3) 名称の由来 . . . . .	5	(1) 用法及び用量の解説 . . . . .	11
2. 一般名 . . . . .	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 . . . . .	11
(1) 和名 (命名法) . . . . .	5	4. 用法及び用量に関連する注意 . . . . .	13
(2) 洋名 (命名法) . . . . .	5	5. 臨床成績 . . . . .	14
(3) ステム . . . . .	5	(1) 臨床データパッケージ . . . . .	14
3. 構造式又は示性式 . . . . .	5	(2) 臨床薬理試験 . . . . .	24
4. 分子式及び分子量 . . . . .	5	(3) 用量反応探索試験 . . . . .	24
5. 化学名 (命名法) 又は本質 . . . . .	5	(4) 検証的試験 . . . . .	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 . . . . .	5	1) 有効性検証試験 . . . . .	25
		2) 安全性試験 . . . . .	67
		(5) 患者・病態別試験 . . . . .	67
		(6) 治療の使用 . . . . .	67
		1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容 . . . . .	67
		2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要 . . . . .	67
		(7) その他 . . . . .	68
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質 . . . . .	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 . . . . .	69
(1) 外観・性状 . . . . .	6	2. 薬理作用 . . . . .	69
(2) 溶解性 . . . . .	6	(1) 作用部位・作用機序 . . . . .	69
(3) 吸湿性 . . . . .	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績 . . . . .	70
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 . . . . .	6	(3) 作用発現時間・持続時間 . . . . .	78
(5) 酸塩基解離定数 . . . . .	6		
(6) 分配係数 . . . . .	7	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
(7) その他の主な示性値 . . . . .	7	1. 血中濃度の推移 . . . . .	79
2. 有効成分の各種条件下における安定性 . . . . .	7	(1) 治療上有効な血中濃度 . . . . .	79
3. 有効成分の確認試験法、定量法 . . . . .	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度 . . . . .	79
		(3) 中毒域 . . . . .	80
		(4) 食事・併用薬の影響 . . . . .	81
		2. 薬物速度論的パラメータ . . . . .	85
		(1) 解析方法 . . . . .	85
		(2) 吸収速度定数 . . . . .	85
		(3) 消失速度定数 . . . . .	85
		(4) クリアランス . . . . .	85
		(5) 分布容積 . . . . .	85
		(6) その他 . . . . .	86
		3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 . . . . .	86
<b>IV. 製剤に関する項目</b>			
1. 剤形 . . . . .	8		
(1) 剤形の区別 . . . . .	8		
(2) 製剤の外観及び性状 . . . . .	8		
(3) 識別コード . . . . .	8		
(4) 製剤の物性 . . . . .	8		
(5) その他 . . . . .	8		
2. 製剤の組成 . . . . .	8		
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 . . . . .	8		
(2) 電解質等の濃度 . . . . .	8		
(3) 熱量 . . . . .	8		
3. 添付溶解液の組成及び容量 . . . . .	8		
4. 力価 . . . . .	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物 . . . . .	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性 . . . . .	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性 . . . . .	9		
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) . . . . .	9		
9. 溶出性 . . . . .	9		

# 目次

(1)解析方法	86	(3)その他の薬理試験	103
(2)パラメータ変動要因	86	2. 毒性試験	104
4. 吸収	86	(1)単回投与毒性試験	104
5. 分布	86	(2)反復投与毒性試験	104
(1)血液-脳関門通過性	86	(3)遺伝毒性試験	105
(2)血液-胎盤関門通過性	86	(4)がん原性試験	105
(3)乳汁への移行性	87	(5)生殖発生毒性試験	105
(4)髄液への移行性	87	(6)局所刺激性試験	106
(5)その他の組織への移行性	87	(7)その他の特殊毒性	106
(6)血漿蛋白結合率	87		
6. 代謝	88	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
(1)代謝部位及び代謝経路	88	1. 規制区分	108
(2)代謝に関与する酵素 (CYP等) の		2. 有効期間	108
分子種、寄与率	89	3. 包装状態での貯法	108
(3)初回通過効果の有無及びその割合	89	4. 取扱い上の注意	108
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	90	5. 患者向け資材	108
7. 排泄	90	6. 同一成分・同効薬	108
8. トランスポーターに関する情報	91	7. 国際誕生年月日	108
9. 透析等による除去率	91	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、	
10. 特定の背景を有する患者	91	薬価基準収載年月日、販売開始年月日	108
11. その他	92	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等	
		の年月日及びその内容	108
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
1. 警告内容とその理由	93	その内容	108
2. 禁忌内容とその理由	93	11. 再審査期間	108
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	93	12. 投薬期間制限に関する情報	109
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	93	13. 各種コード	109
5. 重要な基本的注意とその理由	94	14. 保険給付上の注意	109
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	95		
(1)合併症・既往歴等のある患者	95	<b>XI. 文献</b>	
(2)腎機能障害患者	95	1. 引用文献	110
(3)肝機能障害患者	95	2. その他の参考文献	111
(4)生殖能を有する者	95		
(5)妊婦	95	<b>XII. 参考資料</b>	
(6)授乳婦	95	1. 主な外国での発売状況	112
(7)小児等	96	2. 海外における臨床支援情報	113
(8)高齢者	96		
7. 相互作用	96	<b>XIII. 備考</b>	
(1)併用禁忌とその理由	96	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を	
(2)併用注意とその理由	97	行うにあたっての参考情報	115
8. 副作用	97	(1)粉碎	115
(1)重大な副作用と初期症状	98	(2)崩壊・懸濁性及び	
(2)その他の副作用	98	経管投与チューブの通過性	115
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	101	2. その他の関連資料	115
10. 過量投与	101		
11. 適用上の注意	101		
12. その他の注意	101		
(1)臨床使用に基づく情報	101		
(2)非臨床試験に基づく情報	101		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	102		
(1)薬効薬理試験	102		
(2)安全性薬理試験	102		

## 用語及び略号一覧

用語/略語	内容/日本語名称 (英語名称)
ADL	日常生活動作
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>Xh</sub>	投与前から投与後 x 時間までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	投与前から投与後無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	投与前から最終定量時点までの AUC
AUCR	AUCの比
AUEC	効果－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BSEP	Bile salt export pump
CL/F	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
COMT	カテコール- <i>O</i> -メチルトランスフェラーゼ
C-SSRS	コロンビア自殺重症度評価尺度
CYP	チトクロム P450
DCI	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
DOPAC	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
E <sub>max</sub>	最大阻害された S-COMT 活性
E <sub>max</sub> %	S-COMT 活性の最大阻害率
FAS	最大の解析対象集団
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HEK	ヒト胎児腎
HPLC-ED	高速液体クロマトグラフィー／電機化学検出器
HVA	ホモバニール酸
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
K <sub>i</sub>	阻害定数
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate Dehydrogenase)
LOCF	Last observation carried forward
MAO-B	モノアミン酸化酵素 B
MATE	Multidrug and toxin extrusion
mMIDI	改訂ミネソタ衝動制御障害面接 (Minnesota Impulsive Disorders Interview)
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
PD	薬力学
PDE	ホスホジエステラーゼ
P-gp	P-糖タンパク質
PPK	母集団薬物動態
PPMRS	霊長類パーキンソン病運動症状評価スコア
PP2A	セリン／スレオニン脱リン酸化酵素

用語/略語	内容/日本語名称 (英語名称)
S-COMT	可溶型カテコール- <i>O</i> -メチルトランスフェラーゼ
SRBC	羊赤血球 (sheepredbloodcell)
SULT	硫酸転移酵素
TK	トキシコキネティクス
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
UGT	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UKPDS	英国パーキンソン病協会
UPDRS	統一パーキンソン病評価尺度
V/F	見かけの分布容積
3-OMD	3- <i>O</i> -メチルドパ (3- <i>O</i> -methyldopa)

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

オンジェンティス（一般名：オピカポン）は、レボドパの代謝酵素であるカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（catechol-*O*-methyltransferase：COMT）を阻害することでレボドパの生物学的利用率を増大させ、血漿中レボドパの脳内移行を効率化することを目的に創製された、末梢性のCOMT阻害剤である。ポルトガルBIAL（Portela & C<sup>a</sup>, S.A.）社（以下、BIAL社）は欧州で開発を開始し、25及び50mg（カプセル剤）の用量で「レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤（dopa decarboxylase inhibitor：DCI）併用療法で症状が安定しない、運動症状の日内変動（wearing-off現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法」を適応とし、2016年6月に欧州で販売承認を取得した。

パーキンソン病は運動緩慢、静止時振戦、筋強剛を中心とした運動症状を中核とする進行性の神経変性疾患で、黒質のドパミン神経細胞の変性脱落とこれに基づく線条体のドパミン不足で大脳皮質及び大脳基底核の機能が障害される<sup>参考文献1</sup>。全身の自律神経や青斑核のノルアドレナリン神経細胞、縫線核のセロトニン神経細胞、マイネルト基底核のコリン作動性神経なども変性するため、運動症状に加え、多彩な自律神経症状やうつ症状、認知症などの非運動症状も合併する<sup>参考文献1</sup>。運動症状に対する有効な治療は、黒質線条体系のドパミン低下を補うためのドパミン前駆体（レボドパ）の補充療法で、その脳移行率及び効果持続時間の改善を目的に、レボドパ代謝の主経路であるDCIとの配合剤として使用される<sup>参考文献1</sup>。

パーキンソン病は比較的高齢で好発し、進行に伴って高頻度に嚥下障害が認められるが<sup>参考文献2</sup>、嚥下機能が低下する高齢者は様々な薬剤を服用しており、服薬の負担が報告されている<sup>参考文献3,4</sup>。そこで、1日1回1錠投与のオンジェンティス錠は、服薬の回数及び錠数の軽減とそれに伴う服薬アドヒアランス向上の観点から、有用性があると考え、本邦において、2013年に小野薬品工業株式会社が導入した。更に、欧州での市販剤は1号サイズのカプセル剤であり、日本人のパーキンソン病患者にとって服薬時の負担となると考え、本邦では患者の服薬利便性の向上を目指し、楕円形錠剤での開発を開始した。国内第I相試験（ONO-2370-01試験）を開始し、国内第II相試験（ONO-2370-02試験）や海外第III相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）の成績を日本人パーキンソン病患者に外挿して有効性及び安全性が確認された結果、2020年6月、25mg（錠剤）の用量で「レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

注）オンジェンティス（オピカポン）のカプセル剤は、国内未承認である。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 末梢で作用する1日1回服用のCOMT阻害剤である。
- 2) 反復投与後の定常状態下でレボドパ曝露量（血漿中レボドパAUC）は、プラセボに対し、141.42～178.90%であった（海外データ）。  
（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 4) ③」の項 参照）
- 3) 非臨床試験において、レボドパ代謝阻害作用を示し、血漿中及び脳内レボドパ濃度を増加させた（サル、ラット）。  
（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 4) ①②」の項 参照）
- 4) 楕円形の錠剤（長径約 11.6mm、短径約 5.1mm）であり、1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する薬剤である。  
（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項及び「V. 3. 用法及び用量」の項 参照）

- 5) レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者に対し、以下のような有効性を示した。

〔国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検非対照長期継続投与試験〕

- ・ オンジェンティス25mg（錠剤）はプラセボに比べてOFF時間を短縮した。
- ・ 二重盲検比較試験完了後に非盲検長期継続投与試験へ移行した患者に対し、オンジェンティス50mg（錠剤）を1日1回就寝前に52週間投与した際の非盲検期ベースラインからのOFF時間の平均変化量は、52週時点で-36.18分であり、二重盲検期ベースラインからの平均変化量は-101.89分であった。

（「V. 5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項の「国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検非対照長期継続投与試験（ONO-2370-02試験）」 参照）

注）臨床成績には、国内承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれている。

〔海外第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験〕

- ・ オンジェンティス50mg（カプセル剤）は、プラセボに比べてOFF時間を短縮し、エンタカポンとの非劣性が検証された。

（「V. 5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項の「海外第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験（BIA-91067-301試験）」 参照）

注）臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）、及び国内承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれている。

- 6) 国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象 428 例中、215 例（50.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（2%以上）は、ジスキネジア 74 例（17.3%）、便秘 24 例（5.6%）、幻覚 19 例（4.4%）、起立性低血圧 18 例（4.2%）、体重減少 16 例（3.7%）、悪心 15 例（3.5%）、幻視 12 例（2.8%）、口渇 9 例（2.1%）、傾眠 9 例（2.1%）であった。（承認時）  
重大な副作用は、ジスキネジア、幻覚、幻視、幻聴、譫妄、傾眠、突発的睡眠である。  
（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項 参照）

※ 詳細については、添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。



### 3. 製品の製剤学的特性

- 1) 本剤は経口投与が可能な錠剤（フィルムコーティング錠）である。  
（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項 参照）
- 2) PTP シートにはノッチ加工を採用し、2 錠ごとに切り離した場合でも角が鋭角にならないようにしている。
- 3) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量、GS1 データバーを表記している。
- 4) 個装箱（PTP）は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、含量、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きである。
- 5) バラ包装のボトルのラベルに、必要時に切り取ってキャップに貼付できる副片付きラベルを採用している。
- 6) 奇数枚の PTP シートを結束している PTP30 錠包装については、数量が判別しやすいようにバンドフィルムに数量を表記している。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「I. 6. RMPの概要」の項 参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料（オンジェンティス錠を適正にご使用いただくために） （「XIII. 2. その他の関連資料」の項 参照） ・患者向け資料（オンジェンティス錠を服用される患者さんにご家族へ） （「XIII. 2. その他の関連資料」の項 参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
（「I. 6. RMP の概要」の項 参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジスキネジア</li> <li>・幻覚、幻視、幻聴、譫妄</li> <li>・起立性低血圧</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・傾眠、突発的睡眠</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・衝動制御障害</li> <li>・肝機能障害</li> </ul>	該当なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（オンジェンティス錠を適正にご使用いただくために）の作成・提供</li> <li>・ 患者向け資材（オンジェンティス錠を服用される患者さんとご家族へ）の作成・提供</li> </ul>

（提出年月 2021年7月）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

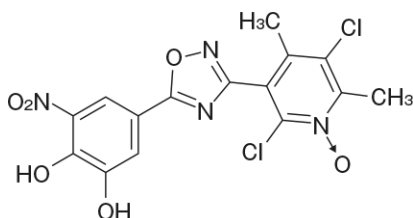
### 1. 販売名

- (1) 和名                    オンジェンティス®錠 25mg
- (2) 洋名                    ONGENTYS®Tablets
- (3) 名称の由来            薬が効く時間 (ON-Time)、日常生活における活動状態 (ON-State) から命名

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)        オピカポン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)        Opicapone (JAN)  
                              opicapone (INN)
- (3) ステム                 COMT 阻害剤 : -capone

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>  
分子量 : 413.17

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

2,5-Dichloro-3-[5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,6-dimethylpyridine  
N<sup>+</sup>oxide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社コード : ONO-2370、BIA 9-1067

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシド及び *N*-メチルピロリドンに溶けやすく、テトラヒドロフランに溶けにくい。

##### 各種有機溶媒に対する溶解性 (19~22°C)

溶媒	溶解度	溶解性
メタノール	0.34mg/mL	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.12mg/mL	極めて溶けにくい
アセトン	0.55mg/mL	極めて溶けにくい
ジメチルスルホキシド	200-400mg/mL	溶けやすい
テトラヒドロフラン	4.91mg/mL	溶けにくい
<i>N</i> -メチルピロリドン	200-400mg/mL	溶けやすい
ジクロロメタン/メタノール (50 : 50)	4.35mg/mL	溶けにくい
ジメチルスルホキシド/水 (70 : 30)	0.46mg/mL	極めて溶けにくい
アセトン/水 (70 : 30)	1.01mg/mL	溶けにくい
メタノール (トリフルオロ酢酸 0.1%添加)	0.28mg/mL	極めて溶けにくい
エタノール/水 (70 : 30)	0.25mg/mL	極めて溶けにくい
ジクロロメタン	0.21mg/mL	極めて溶けにくい
酢酸エチル	0.17mg/mL	極めて溶けにくい
アセトニトリル (トリフルオロ酢酸 0.1%添加)	0.13mg/mL	極めて溶けにくい
シクロヘキサン	< 0.01mg/mL	ほとんど溶けない

##### 各種水溶液に対する溶解性 (室温)

pH	溶解度	溶解性
1.0	0.27µg/mL	ほとんど溶けない
3.0	0.43µg/mL	ほとんど溶けない
5.0	14.8µg/mL	ほとんど溶けない
7.0	368.3µg/mL	極めて溶けにくい
8.0	475.8µg/mL	極めて溶けにくい
9.0	206.1µg/mL	極めて溶けにくい

##### (3) 吸湿性

25°C/81%RH (飽和塩化カリウム溶液の存在下) で 24 時間保存した結果、水分の増加は確認されなかった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 236~242°C (発泡及び分解を伴う)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa	4.01±0.01 (酸性)
	10.22±0.01 (酸性)

## (6) 分配係数

Log P	2.39±0.02
Log D (1.2)	2.38
Log D (3.0)	2.34
Log D (5.0)	1.35
Log D (7.0)	-0.60
Log D (9.0)	-2.59

## (7) その他の主な示性値

旋光度：該当しない

固有溶解速度：1.1±0.2µg/min・cm<sup>2</sup> (pH 6.5)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/65%RH	ポリエチレン袋（二重）及び 高密度ポリエチレン製ドラム	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験	50~70°C	ガラスシャーレ	6 日間	規格内
	光 (ID65 ラン プ)	メスフラスコ (曝光) メスフラスコ (遮光)	120 万 lx・hr 以上 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	曝光により、判定 基準を超える類縁 物質が認められ、 規格外となった。

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、オピカボン純度、定量法等  
（苛酷試験は純度試験（類縁物質）、オピカボン純度及び定量法のみ実施）

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法又は臭化カリウム錠剤法）

液体クロマトグラフィー

粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

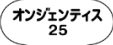
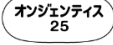

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形		フィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
長径 (mm)	約 11.6	
短径 (mm)	約 5.1	
厚さ (mm)	約 3.6	
質量 (mg)	約 205	
色調	淡赤色	

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤の表面・裏面及び PTP シート／表示内容：オンジェンティス 25

#### (4) 製剤の物性

遮光の目的でフィルムコーティングをしている。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オンジェンティス®錠 25mg
有効成分	1 錠中 オピカポン 25mg
添加剤	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物及び有効成分の分解生成物である。

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP ボトル	48ヵ月 (継続中)	規格内
加速試験	40°C/75%RH	PTP ボトル	6ヵ月	規格内
苛酷試験 (無包装)	30°C/75%RH	シャーレ (開放)	6ヵ月	規格内
	光 (D65ランプ) 25°C	シャーレ (開放)	120万lx・hr以上 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 9. 溶出性

方法：溶出試験法 パドル法

結果：規格に適合した。

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

##### (2) 包装

30錠 [10錠 (PTP) ×3]

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

100錠 [ポリ瓶、バラ]

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

PTP：PTPシート、紙箱

バラ：高密度ポリエチレンボトル、紙箱

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善

（解説）

本剤の効能・効果は、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）の成績に基づき設定した。3試験いずれにおいても、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者を対象に、レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤に併用して、プラセボ（プラセボ群）、本剤25mg（25mg群）又は50mg（50mg群）のいずれかの用量を投与した。主要評価項目である二重盲検期最終評価時におけるベースラインに対するOFF時間の変化量において、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）ではプラセボ群に対して、25mg群及び50mg群で有意な短縮が認められ（それぞれ $p=0.0145$ 、 $p=0.0392$ ；投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）ではプラセボ群に対して、50mg群で有意な短縮が認められた（それぞれ調整済み $p=0.0081$ 、 $p=0.0015$ ；いずれも投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。また、安全性について、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）〔二重盲検期（移行期除く）〕において、副作用は、プラセボ群で29/147例（19.7%）、25mg群で49/145例（33.8%）、50mg群で51/145例（35.2%）に認められた。いずれかの投与群で発現頻度が5%以上の副作用は、レボドパの作用増強に伴うジスキネジアで、その発現頻度は、プラセボ群の2.7%（4/147例）に比べ、25mg群で9.0%（13/145例）及び50mg群で12.4%（18/145例）と本剤群で高い傾向にあった。また、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）及び国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）において、発現頻度が高かった副作用はジスキネジアであった。さらに国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）の二重盲検期（移行期除く）及び非盲検期において発現頻度が5%以上の副作用はジスキネジアであった。以上、国内外3つの検証的位置付けの臨床試験で、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者における本剤のプラセボに対するOFF時間の改善効果が検証され、有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善」とした。

（「V. 5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項の「国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検非対照長期継続投与試験（ONO-2370-02試験）」、「海外第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験（BIA-91067-301試験）」、「海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（BIA-91067-302試験）」 参照）

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。



## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は症状の日内変動（wearing-off現象）が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。
- 5.2 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩による治療において、十分な効果の得られない患者に対して使用すること。

（解説）

- 5.1 本剤はパーキンソン病の進行期に認められる症状の日内変動（wearing-off現象）の改善を目的として投与される薬剤であり、適正使用のため注意喚起した。
- 5.2 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を投与している患者において、症状の日内変動（wearing-off現象）の改善目的で追加投与される薬剤であり、適正使用のため注意喚起した。

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

本剤は、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。通常、成人にはオピカポンとして25mgを1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

#### 用法の設定

本剤の用法は、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）のデザイン及び試験結果に基づき設定した。なお、国内臨床試験は錠剤を、海外臨床試験はカプセル剤を用いて臨床試験を行った（欧州の用法・用量は「1日1回就寝前に本剤50mgカプセルをレボドパ製剤との投与間隔を1時間以上あけて経口投与する」）。国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）のいずれにおいても、1日1回就寝前に、1日のレボドパ・DCI配合剤最終投与から1時間以上の間隔をあけ、プラセボ又は本剤25mgもしくは50mgを経口投与し、主要評価項目である二重盲検期最終評価時におけるベースラインに対するOFF時間の変化量において、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）ではプラセボ群に対して、25mg群及び50mg群で有意な短縮が認められた（それぞれ $p=0.0145$ 、 $p=0.0392$ ；投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。

本剤とレボドパ含有製剤の投与間隔については、以下に示す海外臨床試験成績から設定した。海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-117試験）において、外国人健康成人に本剤50mgと同時にレボドパ・カルビドパ100/25mgを投与及び本剤50mgの投与1時間後にレボドパ・カルビドパ100/25mgを投与したとき、レボドパ含有製剤と本剤50mgを同時投与したときに対する本剤50mgの投与1時間後にレボドパ含有製剤を投与したときの血漿中レボドパAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は、108.5%（101.2～116.3%）であった。また、海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-118試験）において、外国人健康成人に本剤5mg、15mg、30mg又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与し、21日目の本剤又はプラセボの投与1時間後にレボドパ・カルビドパ100/25mgを投与、及び28日目の本剤又はプラセボの投与1時間後にレボドパ・ベンセラジド100/25mgを投与したとき、プラセボ投与時に対する本剤投与時のレボドパAUC<sub>0-t</sub>は139.3～178.1%であった。以上より、有効性及び薬力学的作用の観点から、本剤をレボドパ含有製剤と併用する際、1時間以上の投与間隔をあけることが適切と考えた。

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

投与時期については、以下に示す海外臨床試験成績から設定した。海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-118試験、BIA-91067-123試験及びBIA-91067-126試験）で得られたS-COMT活性の薬力学的パラメータを用いて、外国人健康成人を対象に本剤5mg、15mg又は50mgの投与量で1日1回反復経口投与したときの薬力学（S-COMT活性阻害）に及ぼす投与時期の影響を検討した結果、S-COMT活性の薬力学的パラメータ（ $E_{max}$ 及び $AUEC_{12-24h}$ ）はいずれも朝と夜の投与の比較において類似していた。よって、本剤の投与時期（朝又は夜）がS-COMT活性の薬力学的パラメータに影響を及ぼさないことが示された。

本結果に加え、本剤とレボドパ含有製剤の投与間隔を1時間以上あけることが適切であることを踏まえると、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）では、1日に複数回のレボドパ含有製剤の投与を要するwearing-off現象が認められるパーキンソン病患者にとって、1日の中で最良の投与時期は就寝前であると考えられた。

しかし、実際の医療現場では、本剤を就寝前に投与できない患者も想定されることから、レボドパ含有製剤の投与前後1時間以上あけて経口投与することが適切と判断した。また、国内第Ⅰ相試験（ONO-2370-03試験）において、日本人健康成人男性に本剤50mgを食後（標準食）に単回経口投与したとき、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時に単回経口投与したときと比較して、それぞれ0.53倍及び0.57倍であった。

本剤の投与タイミングを決定する上で、食事の前後1時間以上あけて経口投与することは重要であることから、「食事の前後1時間以上あけて」を用法に記載することとした。

## 用量の設定

本剤の用量は、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）のデザイン及び試験結果に基づき設定した。いずれの試験においてもプラセボ群、本剤25mg群及び50mg群を設定し、国内外の25mgと50mgの用量反応関係を評価した結果、国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02試験）の二重盲検期最終評価時点におけるベースラインに対するOFF時間の変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で-25.04分、25mg群で-69.72分、50mg群で-62.51分であった。また、本剤投与群のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は、25mg群で-44.68分、50mg群で-37.47分であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0145$ 、 $p=0.0392$ ；投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。また、各時点のOFF時間の変化量の推移は、プラセボ群に対して、25mg群、50mg群のいずれも投与1週間後からほぼ一定の値を示し、投与14～15週間後まで持続した。一方、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験及びBIA-91067-302試験）では、二重盲検期最終評価時点における本剤25mg群及び50mg群のプラセボ群との投与群間差（最小二乗平均値）は海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301試験）でそれぞれ-29.9分、-60.8分、海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-302試験）でそれぞれ-37.21分、-54.31分と、50mg群ではいずれの試験においても統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0015$ 、 $p=0.0081$ ；いずれも投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。国内のみ25mg群でプラセボ群に対する有意な改善効果を示した理由として、国内外の薬物動態の違いが考えられる。PPK/PD解析の結果、日本人に25mg錠を投与したとき、外国人に50mgカプセルを投与したときと同程度の本剤の曝露量及び薬力学的作用（COMT活性阻害及びレボドパ曝露量の変化）を示した。以上より、国内25mg錠での有効性及び安全性は、海外50mgカプセルの有効性及び安全性に相当すると考えられ、国内推奨用量は25mg錠とした。

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカボンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤はレボドパ含有製剤と併用することで効果がみられる薬剤であり、単剤で使用しても効果は認められない。
- 7.2 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジア、幻覚、悪心、嘔吐及び起立性低血圧）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時は患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、レボドパ含有製剤を調節すること。[8.1参照]
- 7.3 本剤は、生活習慣、レボドパ含有製剤の投与時間帯等を考慮して適切な投与時間（就寝前等）を定め、毎日一定の時間帯に投与すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

（解説）

- 7.1 本剤は、末梢でレボドパを代謝する酵素のひとつであるカテコール-Oメチルトランスフェラーゼ（COMT）を阻害し、レボドパの生物学的利用率を高めることによって効果を発揮する薬剤であることから、適正使用を促進するために、本剤は単剤では効果が認められないことを明記した。
- 7.2 本剤はレボドパの作用を増強するため、レボドパによるドパミン作動性の副作用としてジスキネジア等が発現する場合がある。よって、レボドパ含有製剤の用量調節が必要になる場合があることから設定した。  
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由8.1」の項 参照）
- 7.3 本剤の薬物動態、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与及び食事の影響を受けることから、生活習慣、レボドパ含有製剤の投与時間等を考慮して適切な本剤の投与時間を定め、毎日一定の時間帯に投与するよう注意喚起することとした。  
（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項の「国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検非対照長期継続投与試験（ONO-2370-02試験）」 参照）

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈2020年6月承認時資料〉

#### 国内試験

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
第Ⅰ相試験 (ONO-2370-03)	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー (単回投与)	日本人健康成人男性 12 例	本剤50mgを空腹時及び食後にそれぞれ単回経口投与	薬物動態、安全性	評価資料
第Ⅰ相試験 (ONO-2370-01)	生物学的同等性試験パート： 単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー (単回投与)  レボドパ併用試験パート： 単一施設、非盲検、3期クロスオーバー (11日間)	日本人健康成人男性(生物学的同等性試験パート：48例、レボドパ併用試験パート：80例)	生物学的同等性試験パート： 本剤25又は50mgの錠剤及びカプセル剤をそれぞれ単回経口投与  レボドパ併用試験パート： 本剤 5、10、25 又は 50mg の錠剤を 1 日 1 回 11 日間経口投与、本剤の初回投与前日及び最終投与 1 日後にレボドパ・カルビドパ 100/10mg を 1 日 3 回 1 日間経口投与	生物学的同等性、薬力学、薬物動態	評価資料
第Ⅱ相試験 (ONO-2370-02)	二重盲検期： 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 (14～15週間)  非盲検期： 多施設共同、非盲検、継続投与 (52週間)	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者 (二重盲検期：437例 [プラセボ群 147例、本剤25mg群 145例、50mg群 145例]、非盲検期：391例)	二重盲検期： 本剤25もしくは50mg又はプラセボを1日1回就寝前、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に14～15週間経口投与 (最大19週間)  非盲検期： 本剤 50mg を 1 日 1 回就寝前、1 日の最終のレボドパ・DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に 52 週間経口投与	有効性、安全性、長期投与時の安全性、有効性	評価資料

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

## 海外試験

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-104)	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー (単回投与)	健康成人男性 (12 例)	本剤50mgを空腹時及び食後にそれぞれ単回経口投与	薬物動態、忍容性、食事の影響	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-128)	単一施設、非盲検、単一群 (12 日間)	健康成人 (28 例)	本剤 50mg を 1 日 1 回 12 日間経口投与 (投与 10 日目は食事開始 30 分後、それ以外は空腹時)	食事の影響、薬物動態、忍容性	評価資料
第 I 相試験 (BIA-91067-120)	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー (単回投与)	健康成人 (28 例)	本剤50mgの2種類のカプセル剤をそれぞれ単回経口投与	バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-119)	単一施設、無作為化、非盲検、3パート、2群2期クロスオーバー (単回投与)	健康成人 (85 例 [パート1: 29例、パート2: 28例、パート3: 28例])	本剤 (パート1: 5mg、パート2: 25mg、パート3: 50mg)の2種類のカプセル剤をそれぞれ単回経口投与	バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-129)	単一施設、無作為化、非盲検 (検査機関に対して盲検)、2群2期クロスオーバー (単回投与)	健康成人 (56 例 [グループ1: 28例、グループ2: 28例])	本剤25及び50mgのそれぞれ2種類のカプセル剤をそれぞれ単回経口投与	バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、安全性、忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-131)	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー (単回投与、反復投与)	健康成人 (72 例 [グループ1: 36例、グループ2: 36例])	本剤25及び50mgのそれぞれ2種類のカプセル剤をそれぞれ単回経口投与及び反復経口投与	バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、S-COMT 活性、安全性、忍容性など	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-101)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増 (単回投与)	健康成人男性 (64 例 [本剤 10、25、50、100、200、400、800 及び 1200mg 群: 各 6 例、プラセボ群: 16 例])	本剤10、25、50、100、200、400、800もしくは1200mg又はプラセボを単回経口投与	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-102)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増 (8日間)	健康成人男性 (34 例 [本剤 5mg群: 6例、10mg群: 6例、20mg群: 6例、30mg群: 7例、プラセボ群: 9 例])	本剤5、10、20もしくは30mg又はプラセボを1日1回8日間経口投与	忍容性、薬物動態、S-COMT活性	参考資料

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-122)	単一施設、非盲検、単一群、非プラセボ対照 (単回投与)	健康成人男性 (6例)	<sup>14</sup> C標識体を含む本剤100mgのカプセル剤を単回経口投与	マスバランス、薬物動態など	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-130)	単一施設、非盲検、単一群、非プラセボ対照 (単回投与)	健康成人男性 (7例)	<sup>14</sup> C標識体を含む本剤100mgのカプセル剤を単回経口投与	マスバランス、薬物動態、安全性、忍容性など	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-105)	単一施設、非無作為化、非盲検、並行群 (7日間)	健康成人男性 (12例) 及び 健康高齢男性 (12例)	本剤30mgを1日1回7日間経口投与	薬物動態、忍容性、安全性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-106)	多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群 (単回投与)	中等度慢性肝障害者 (8例) 及び健康成人 (8例)	本剤50mgを単回経口投与	薬物動態、COMT 阻害プロファイル	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-126)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群、用量漸増 (10日間)	日本人健康成人及びマッチングした白人健康成人 (日本人 54 例を含む 105 例 [本剤5mg群 27例 (日本人 14例)、25mg群 26例 (日本人 14例)、50mg群 23例 (日本人 12例)、プラセボ群 29例 (日本人 14例)])	本剤 5、25 もしくは 50mg 又はプラセボを 1日1回10日間経口投与	薬物動態、安全性、忍容性、COMT 阻害プロファイル	評価資料
第 I 相試験 (BIA-91067-107)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4群4期クロスオーバー (単回投与)	健康成人男性 (16例)	本剤25、50もしくは100mg 又はプラセボと、レボドパ・ベンセラジド100/25mg即放性製剤を併用単回経口投与	薬物動態、忍容性、S-COMT活性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-108)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4群4期クロスオーバー (単回投与)	健康成人男性 (16例)	本剤25、50もしくは100mg 又はプラセボと、レボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤を併用単回経口投与	薬物動態、忍容性、S-COMT活性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-109)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4群4期クロスオーバー (単回投与)	健康成人男性 (22例)	本剤25、50もしくは100mg 又はプラセボと、レボドパ・ベンセラジド100/25mg徐放性製剤を併用単回経口投与	薬物動態、忍容性、S-COMT活性	参考資料

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-110)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4群4期クロスオーバー(単回投与)	健康成人男性 (12例)	本剤25、50もしくは100mg 又はプラセボと、レボドパ・カルビドパ100/25mg徐放性製剤を併用単回経口投与	薬物動態、 忍容性、 S-COMT活性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-112)	単一施設、無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー(単回投与)	健康成人 (24例)	・ラサギリ1mg単回単回経口投与 ・本剤50mg単回経口投与と同時にラサギリ1mg単回経口投与(併用投与) ・本剤50mg単回投与1時間後にラサギリ1mg単回経口投与(併用投与)	薬物動態、 忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-113)	単一施設、無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー(単回投与)	健康成人 (25例)	・本剤50mg単回単回経口投与 ・ラサギリ1mg単回投与と同時に本剤50mg単回経口投与(併用投与) ・ラサギリ1mg単回投与1時間前に本剤50mg単回経口投与(併用投与)	薬物動態、 忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-114)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群(8日間)	健康成人 (82例 [プラセボ群16例、本剤5mg群:16例、15mg群:18例、30mg群:16例、エンタカポン200mg群:16例])	Day1~Day7: プラセボ群はプラセボを1日4回7日間経口投与、本剤群は本剤5、15又は30mgを1日1回及びプラセボを1日3回7日間経口投与、エンタカポン200mg群はプラセボを1日1回及びエンタカポン200mgを1日3回7日間経口投与  Day8: プラセボ群はプラセボ単回経口投与1時間後にプラセボとレボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤を併用単回経口投与、本剤群は本剤5、15又は30mgを単回経口投与1時間後にプラセボとレボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤を併用単回経口投与、エンタカポン200mg群はプラセボ単回経口投与1時間後にエンタカポン200mgとレボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤を併用単回経口投与	薬物動態、 S-COMT 活性、 忍容性、 安全性	参考資料

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-115)	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー (単回投与)	健康成人 (27例)	・レパグリニド0.5mg単回単回経口投与 ・本剤25mg単回投与の1.25時間後にレパグリニド0.5mg単回経口投与 (併用投与)	薬物動態、忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-116)	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー (単回投与)	健康成人 (20例)	・ワルファリン25mg単回単回経口投与 ・ワルファリン25mgと本剤25mgを併用単回経口投与	薬物動態、忍容性など	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-117)	単一施設、無作為化、非盲検、4群4期クロスオーバー (単回投与)	健康成人 (18例)	・本剤50mg単回単回経口投与 ・本剤50mg単回経口投与と同時にレボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤単回経口投与 (併用投与) ・本剤50mg単回経口投与の1時間後にレボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤単回経口投与 (併用投与) ・レボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤単回単回経口投与	薬物動態、S-COMT 活性、忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-118)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 (28日間)	健康成人 (52例 [プラセボ群 : 14例、本剤5mg群 : 13例、15mg群 : 13例、30mg群 : 12例])	Day 1~Day 28 : 本剤5、15もしくは30mg又はプラセボを1日1回28日間経口投与  Day21 : 本剤5、15もしくは30mg又はプラセボの投与1時間後にレボドパ・カルビドパ100/25mgを単回経口投与 (併用投与)  Day28 : 本剤5、15もしくは30mg又はプラセボの投与1時間後にレボドパ・ベンセラジド100/25mgを単回経口投与 (併用投与)	薬物動態、S-COMT 活性、忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-123)	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 (18日間)	健康成人 (74例 [プラセボ群 : 18例、本剤5mg群 : 19例、15mg群 : 19例、50mg群 : 18例])	Day1~Day18 : 本剤5、15もしくは50mg又はプラセボを1日1回18日間経口投与	薬物動態、S-COMT 活性、忍容性	参考資料



試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
			Day11 : Day10の本剤又はプラセボ 投与の12時間後にレボド パ・カルビドパ100/25mg即 放性製剤を単回経口投与(併 用投与)  Day18 : Day17の本剤又はプラセボ 投与の12時間後にレボド パ・ベンセラジド100/25mg 即放性製剤を単回経口投与 (併用投与)		
第 I 相試験 (BIA-91067-124)	単一施設、無作為 化、二重盲検、プ ラセボ対照 (12 日間)	健康成人 (80 例[本剤 25mg 群 16 例、 50mg 群 16 例、75mg 群 16 例、エンタ カボン 200mg 群 16 例、プラ セボ群 16 例])	Day1~Day11 : プラセボ群又はエンタカボ ン群はプラセボ、本剤群は本 剤25、50もしくは75mgを1 日1回11日間経口投与  Day12 : プラセボ群はプラセボ、エン タカボン群はエンタカボン 200mgを1日3回経口投与、 本剤群はプラセボを1日3回 経口投与 全投与群でレボドパ・カルビ ドパ 100/25mg 即放性製剤 を1日3回経口投与	薬物動態、 S-COMT 活 性、忍容性、 安全性	評価資料
第 I 相試験 (BIA-91067-125)	単一施設、無作為 化、非盲検、2群2 期クロスオーバー (単回投与)	健康成人 (28 例)	・アセトアミノフェン1gを6 時間ごとに3回投与し、3 回目投与の1.5時間後に本 剤50mg単回経口投与 ・本剤50mg単回単回経口投 与	薬物動態、 S-COMT 活 性、忍容性	参考資料
第 I 相試験 (BIA-91067-127)	単一施設、非盲 検、固定順序 (8 日間)	健康成人 (20 例)	投与期1 : ワルファリン25mg単回単回 経口投与  投与期2 : ・Day1 及び Day2 : 本 剤 475mgを1日1回 (負荷用 量) 2日間経口投与 ・Day3~Day7 : 本剤50mgを 1日1回5日間経口投与 ・Day8 : 本剤50mgとワルフ ァリン25mgを併用単回経 口投与	薬物動態、 忍容性など	参考資料

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
第Ⅰ相試験 (BIA-91067-111)	単一施設、無作為化、プラセボ対照（二重盲検）、実薬対照（非盲検）、4群4期クロスオーバー（単回投与〔×4期〕）	健康成人（64例）	プラセボ、モキシフロキサシン400mg又は本剤50もしくは800mgを単回経口投与	薬力学	参考資料
第Ⅱ相試験 (BIA-91067-201)	3施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4群4期クロスオーバー（単回投与）	パーキンソン病患者（10例）	レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤（レボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤又はレボドパ・ベンセラジド100/25mg即放性製剤）を1日3～8回の安定した投与下で、レボドパ・DCI配合剤の朝投与と同時に、本剤25、50もしくは100mg又はプラセボを単回経口投与	QT/QTc間隔、安全性、忍容性など	参考資料
第Ⅱ相試験 (BIA-91067-202)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群（21～28日間）	パーキンソン病患者（40例：〔プラセボ群10例、本剤5mg群：10例、15mg群：10例、30mg群：10例〕）	レボドパ・DCI配合剤（レボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤又はレボドパ・ベンセラジド100/25mg即放性製剤）を1日3～8回の安定した投与下で、レボドパ・DCI配合剤の朝投与の1時間前に本剤5、15もしくは30mg又はプラセボを1日1回21～28日間経口投与	薬物動態、忍容性、安全性、運動応答、S-COMT活性	参考資料
第Ⅲ相試験 (BIA-91067-301)	二重盲検期： 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較（14～15週間）  非盲検期：多施設共同、非盲検、継続投与（52週間）	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者（二重盲検期：600例〔エンタカポン群122例、本剤5mg群122例、25mg群119例、50mg群116例、プラセボ群121例〕、非盲検期：495例）	二重盲検期： エンタカポン群はエンタカポン200mgをレボドパ・DCI配合剤の日中の1日3～8回投与と同時に投与、かつプラセボを1日1回就寝前、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に経口投与、本剤群は5、25又は50mgを1日1回就寝前、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に経口投与、かつプラセボをレボドパ・DCI配合剤の日中の1日3～8回投与と同時に経口投与、プラセボ群はプラセボをレボドパ・DCI配合剤の日中の1日3～8回投与と同時に経口投与、かつプラセボを1日1回就	有効性、安全性、忍容性、長期投与時の安全性、忍容性、治療効果の維持	評価資料

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
			寝前、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に経口投与（投与期間：14～15週間）  非盲検期：本剤25又は50mgを1日1回就寝前、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に52週間経口投与		
第Ⅲ相試験 (BIA-91067-302)	二重盲検期： 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較（14～15週間）  非盲検期： 多施設共同、非盲検、継続投与（52週間）	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者（二重盲検期：427例〔プラセボ群144例、本剤25mg群129例、50mg群154例〕、非盲検期：367例）	二重盲検期： 本剤25もしくは50mg又はプラセボを1日1回夕、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に14～15週間経口投与  非盲検期： 本剤25又は50mgを1日1回夕、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に52週間経口投与	有効性、安全性、忍容性、長期投与時の安全性、忍容性、治療効果の維持	評価資料

注意)

- ・エンタカポンの国内における用法・用量は「通常、成人にはエンタカポンとして1回100mgを経口投与する。なお、症状によりエンタカポンとして1回200mgを投与することができる。ただし、1日8回を超えないこと。」である。
- ・レパグリニドの国内における用法・用量は「通常、成人にはレパグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。」である。
- ・ワルファリンの国内における用法・用量は「成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg1日1回である。」である。

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

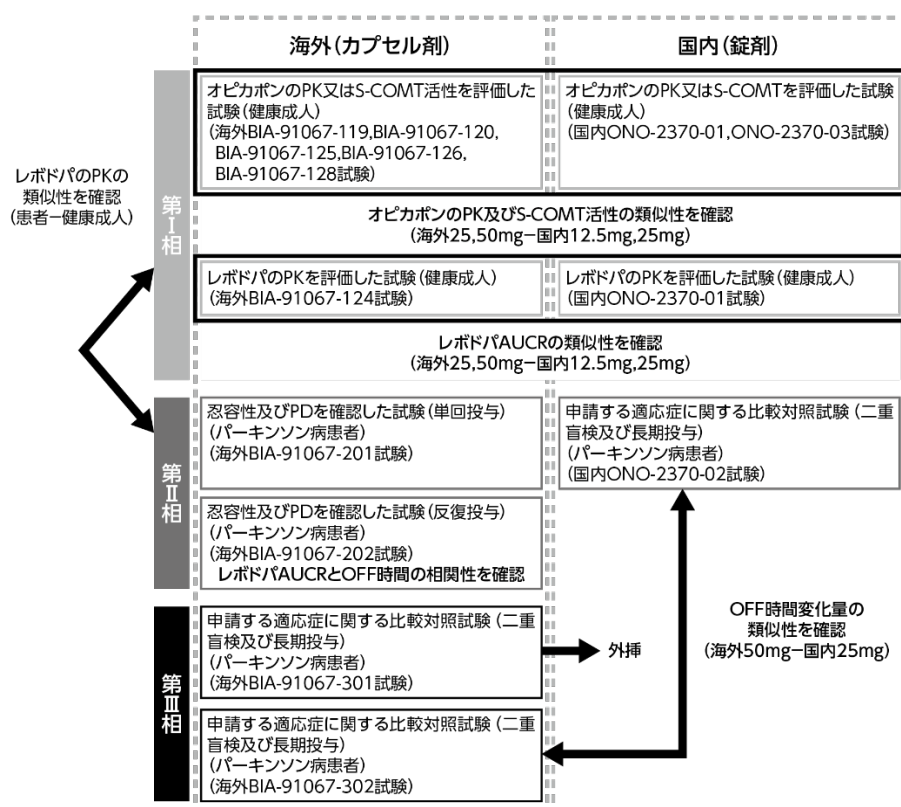
海外試験（追加 a)）

試験の種類 試験名 (試験番号)	試験デザイン (投与期間)	対象 (被験者数)	投与量/投与方法	試験の目的	評価資料/ 参考資料
第 I 相試験 (OPC-1708)	単一施設、非盲検、1群2期クロスオーバー（13日間）	健康成人（18例）	・レパグリニド0.5mg単独単回経口投与（Day 1） ・本剤50mg 1日1回13日間反復経口投与（Day 2～Day 14）後、本剤50mgとレパグリニド0.5mgを併用経口投与（Day 15）	薬物動態、忍容性、安全性	参考資料
第 I 相試験 (OPC-1707)	単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー（単回投与）	健康成人（20例）	・本剤50mg単独単回経口投与 ・キニジン600mgを単回経口投与1時間後に本剤50mgを単回経口投与（併用投与）	薬物動態、忍容性、安全性	参考資料

- a) 国内申請後の審査中に、欧州の添付文書改訂が行われ、改訂内容が日本の添付文書（案）にも影響するため、関係する臨床試験を臨床パッケージに追加した。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

## 国内申請データパッケージの概略



国内第Ⅱ相試験(ONO-2370-02試験)はブリッジング対象試験(海外BIA-91067-302試験)における本剤の有効性及び安全性の位置関係の比較を目的とし、二重盲検期では用量反応を比較し、非盲検期では国内外の臨床試験成績に基づき用量設定(50mg)されたため、一部承認外の成績が含まれているが、国内承認申請資料として提出し、評価されているため掲載している。

臨床成績には、国内未承認の剤形(カプセル剤)が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカボンとして25mg(錠)を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ①単回投与試験（国内第 I 相試験：ON0-2370-01 試験：パート I）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性 48 例を対象に、非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー法の試験デザインにより、本剤 25 又は 50mg の錠剤及びカプセル剤をそれぞれ空腹時単回経口投与した。本試験において、本剤 25mg（錠剤）投与群（24 例）における安全性については、有害事象及び副作用の発現はみられなかった。

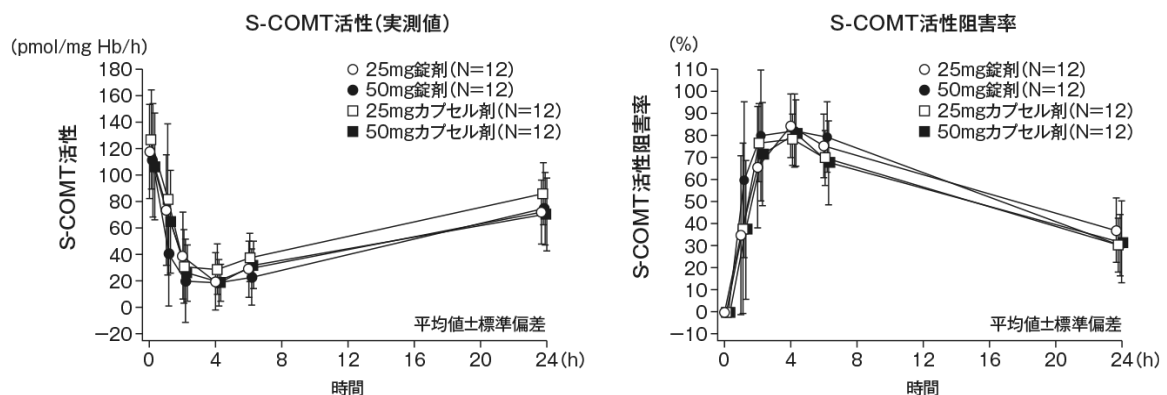
#### ②反復投与試験（国内第 I 相試験：ON0-2370-01 試験：パート II）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性 80 例を対象に、非盲検 3 期クロスオーバー法の試験デザインにより、本剤 5、10、25 又は 50mg の錠剤を 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与し、本剤の初回投与前日及び最終投与 1 日後にレボドパ・カルビドパ 100/10mg を 1 日 3 回空腹時経口投与した。本剤 25mg 投与群（20 例）における安全性について、第 3 期（本剤最終投与 1 日後にレボドパ・カルビドパ 100/10mg を 1 日 3 回 1 日間経口投与）に、15.0%（3/20 例）で悪心が各 1 件認められ、本剤及びレボドパ・カルビドパ製剤との因果関係は否定されなかった。

### 2) 薬力学的試験（国内第 I 相試験：ON0-2370-01 試験：パート I）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性 48 例を対象に、非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー法の試験デザインにより、本剤 25 又は 50mg の錠剤及びカプセル剤をそれぞれ空腹時単回経口投与した。本剤 25mg（錠剤）投与群（24 例）において、24 時間にわたり S-COMT 活性の阻害作用を示し、最大 S-COMT 阻害率（以下、平均値±標準偏差）は 87.65±12.64%であった。また、本剤 25mg（錠剤）投与群（24 例）における Emax 及び AUEC<sub>0-24h</sub> は、15.75±18.54 pmol/mg Hb/h 及び 1171.94±488.80 pmol/mg Hb/h・h であった。

#### S-COMT 活性（実測値）及び S-COMT 活性阻害率の経時的推移



#### 3) QT/QTc 評価試験（海外第 I 相試験：BIA-91067-111 試験）<sup>2)</sup>

非日本人健康成人 64 例を対象に、二重盲検（プラセボ対照）／非盲検（実薬対照）無作為化 4 群 4 期クロスオーバー法の試験デザインにより、本剤 50 又は 800mg のカプセル剤を空腹時単回経口投与したとき、本試験の結果では、いずれの用量群でも、すべての評価時点で、プラセボ投与時との差 ( $\Delta\Delta\text{QTcI}$  の推定値) の片側 95% 信頼区間の上限が 10ms を下回った。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg（錠）を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

#### (4) 検証的試験

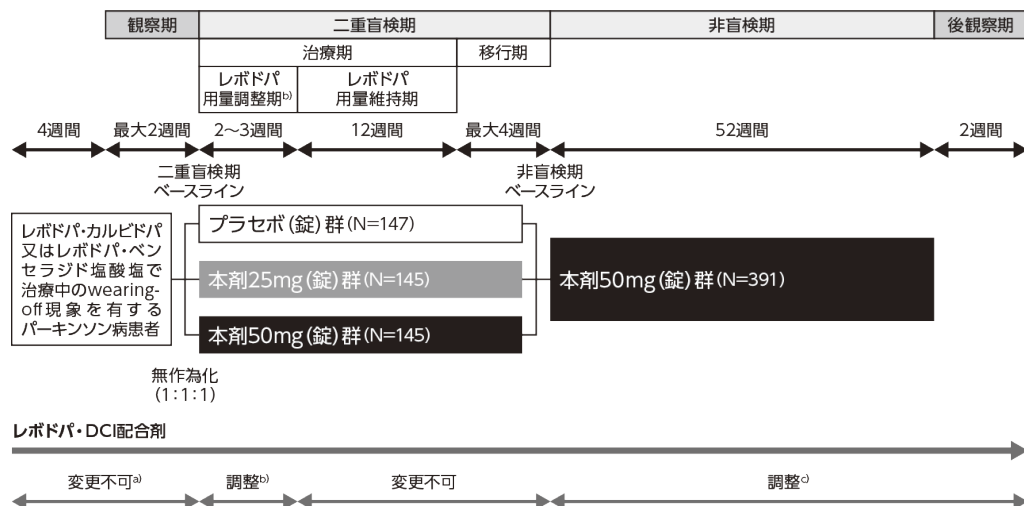
##### 1) 有効性検証試験

本試験はブリッジング対象試験（海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-302試験））における本剤の有効性及び安全性の位置関係の比較を目的とし、二重盲検期では用量反応を比較し、非盲検期では国内外の臨床試験成績に基づき用量設定（50mg）されたため、一部承認外の成績が含まれているが、国内承認申請資料として提出し、評価されているため掲載している。

試験名	国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検非対照長期継続投与試験（ONO-2370-02試験） <sup>3)</sup>
目的	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者を対象に、服用中のレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤に本剤（錠剤、25又は50mg）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討し、有効性（主要評価項目）についてはプラセボに対する優越性を検証する。また、本剤（50mg）を52週間継続投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	二重盲検期：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 非盲検期：多施設共同、非盲検、非対照、継続投与（52週間）
対象	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者437例 ・二重盲検期：プラセボ群147例、本剤25mg群145例、本剤50mg群145例 ・非盲検期：391例（二重盲検期からの移行例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・30歳以上83歳以下の男女</li> <li>・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</li> <li>・ON時の重症度が改訂Hoehn &amp; Yahr重症度分類でStage I～Ⅲの患者</li> <li>・1年以上レボドパ・DCI配合剤を服用し、レボドパ・DCI配合剤により明らかな臨床効果が認められる患者</li> <li>・1日3～8回レボドパ・DCI配合剤を服用している患者</li> <li>・観察期開始前4週間以上の間、レボドパ・DCI配合剤及びそれ以外の抗パーキンソン病薬を一定の用法・用量で服用している患者</li> <li>・最適なパーキンソン病治療を実施していると判断しているが、観察期開始前4週間以上の間、wearing-off現象が認められ、覚醒時の1日合計OFF時間（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ・DCI配合剤の効果発現までのOFF時間を除く）の平均が1.5時間以上の患者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・非特発性パーキンソン病〔非定型パーキンソン病、二次性（後天性又は症候性）パーキンソン病、パーキンソンプラス症候群など〕の患者</li> <li>・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</li> <li>・OFF時間の症状が重度もしくは予測できないか、又はその両方である患者</li> <li>・観察期開始前1ヵ月以内に、併用禁止薬であるエンタカポン、抗精神病薬、ベンラファキシン、モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン経口剤10mg/日以下は除く）、抗ドパミン作用を有する制吐剤を服用した患者（抗ドパミン作用を有する制吐剤のうち、ドンペリドンは服用可能）</li> <li>・アポモルヒネ、α-メチルドパ、レセルピンを観察期開始前1ヵ月以内に使用した、又は今後使用することが予想される患者</li> <li>・観察期開始前4週間以内に、併用する抗パーキンソン病薬の用量を変更した患者</li> <li>・深部脳刺激療法を受けたことがある、又は今後受ける予定がある患者</li> <li>・パーキンソン病に対する定位脳手術を受けたことがある、又は今後受ける予定がある患者 等</li> </ul>

観察期（最大2週間）、二重盲検期（治療期：14～15週間、移行期：最大4週間）、非盲検期（OL；52週間）、後観察期（2週間）とした。  
 二重盲検期ではプラセボ又は本剤（錠剤）25もしくは50mgを、非盲検期では本剤（錠剤）50mgを1日1回就寝前、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後投与した。本剤投与前1時間及び投与後1時間以上は絶食とした。

投与方法



【レボドパ・DCI配合剤の用法・用量】

- a) 観察期開始前4週間～観察期終了時は用法・用量を一定とした。
- b) 治験責任・分担医師が安全性の懸念などから必要と判断した場合、1日用量の減量を可（投与回数の変更は不可）とした。  
 再増量は可とするが、ベースライン時の1日用量以下とした。
- c) 治験責任・分担医師が患者の症状を管理する上で必要と判断した場合に限り、1日用量及び投与回数の増減を可とした。

DCI：ドパ脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパ又はベンセラジド塩酸塩）

評価項目  
 [ONO-2370-02 試験]

	二重盲検期	非盲検期
有効性		
主要評価項目	最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量	—
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各時点におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> <li>・各時点におけるベースラインに対する ON 時間（合計）の変化量</li> <li>・最終評価時におけるベースラインに対する ON 時間の変化量（ON 時間（合計）、ジスキネジアを伴わない ON 時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間）</li> <li>・最終評価時における OFF 時間レスポnderの割合</li> <li>・最終評価時における ON 時間レスポnderの割合</li> <li>・最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II（日常生活動作）スコアの変化量</li> <li>・最終評価時における全般症状の変化（治験責任・分担医師の評価）</li> <li>・最終評価時における全般症状の変化（患者の評価）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> </ul> 等
安全性	有害事象、副作用、臨床検査、血圧・脈拍数、体重、12 誘導心電図、理学的検査、神経学的検査、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）	

最終評価時：レボドパ用量調整期間（投与開始後 2-3 週間）終了 12 週間後（投与 14-15 週後）



[患者背景]				
		プラセボ群 (n=147)	本剤	
			25mg 群 (n=145)	50mg 群 (n=145)
性別	男性	56 (38.1%)	58 (40.0%)	60 (41.4%)
	女性	91 (61.9%)	87 (60.0%)	85 (58.6%)
年齢 (歳)		68.5 (8.6)	67.9(9.1)	67.4 (7.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		22.70 (3.48)	23.02 (4.01)	22.77 (4.11)
パーキンソン病罹病期間 (年)		7.50 (3.76)	7.62 (3.87)	7.68 (4.87)
運動症状日内変動の発現からの期間(年)		3.30 (3.00)	3.57 (3.11)	3.68 (3.54)
レボドパ・DCI 配合剤治療の開始からの期間 (年)		6.49 (3.86)	6.31 (3.52)	6.87 (4.81)
レボドパ・DCI 配合剤併用の有無				
レボドパ・カルビドパ		106 (72.1%)	112 (77.2%)	108 (74.5%)
レボドパ・ベンセラジド		42 (28.6%)	34 (23.4%)	38 (26.2%)
レボドパ 1 日投与回数 (回)		3.9 (1.2)	3.7 (1.1)	4.0 (1.4)
レボドパ 1 日投与量 (mg)		422.3 (170.1)	407.9 (147.0)	445.3 (175.8)
抗パーキンソン病薬併用の有無	イストラデフィリン	34 (24.6%)	40 (29.2%)	29 (20.7%)
	ゾニサミド	38 (27.5%)	46 (33.6%)	38 (27.1%)
	ドパミンアゴニスト	112 (81.2%)	121 (88.3%)	116 (82.9%)
	セレギリン	65 (47.1%)	76 (55.5%)	69 (49.3%)
	アマンタジン	27 (19.6%)	28 (20.4%)	30 (21.4%)
	抗コリン薬	15 (10.9%)	14 (10.2%)	15 (10.7%)
	ドロキシドパ	8 (5.8%)	12 (8.8%)	1 (0.7%)
OFF 時間 (分)		375.31 (153.90)	355.28 (137.74)	361.41 (140.40)
ON 時間 (合計) (分)		595.37 (159.14)	626.59 (160.21)	630.24 (140.23)
日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間 (分)		6.12 (29.11)	4.62 (26.30)	7.31 (31.85)
日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間 (分)		40.88 (100.74)	41.62 (108.71)	59.28 (123.08)
ジスキネジアを伴わない ON 時間 (分)		548.37 (181.63)	580.34 (187.31)	563.66 (166.03)
UPDRS スコア	合計スコア	25.3(13.6)	25.0(13.2)	23.8(13.8)
	I	1.1 (1.4)	1.1 (1.4)	0.8 (1.1)
	II (OFF 時)	12.7 (7.5)	13.3 (6.8)	12.7 (6.7)
	II (ON 時)	5.5 (4.9)	5.4 (4.5)	4.6 (4.6)
	III (ON 時)	18.6 (9.9)	18.5 (9.8)	18.4 (10.2)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類	0	0	0	0
	1	5 (3.4%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
	1.5	4(2.7%)	8 (5.5%)	4 (2.8%)
	2	54 (36.7%)	56 (38.6%)	57 (39.3%)
	2.5	24 (16.3%)	23 (15.9%)	21 (14.5%)
	3	60 (40.8%)	53 (36.6%)	58 (40.0%)
	4	0	0	0
5	0	0	0	

Randomized Set      平均値 (標準偏差)

結 果  
[ONO-2370-02 試験]

## 二重盲検期 [移行期を除く] (プラセボ対照二重盲検比較試験)

[有効性]

[主要評価項目]

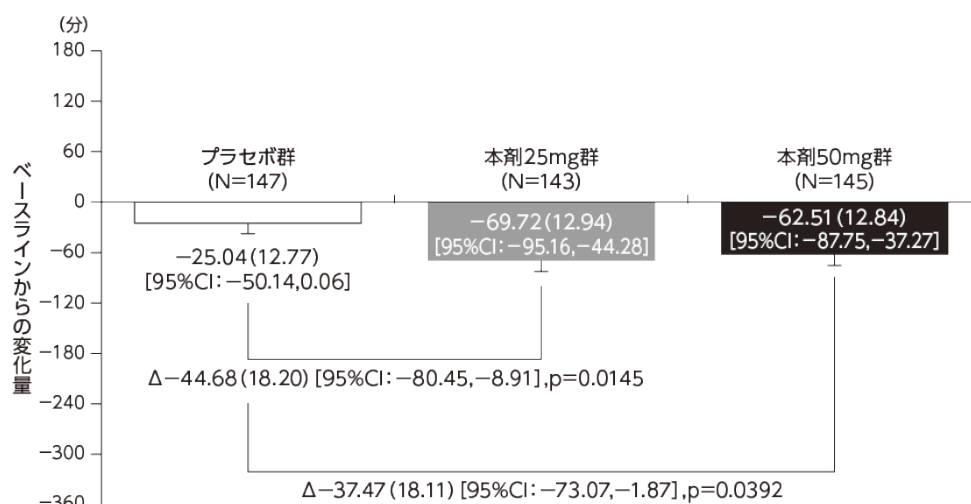
### 最終評価時におけるベースラインに対するOFF時間の変化量

最終評価時におけるベースラインからのOFF時間の変化量 (最小二乗平均値 [95%CI])<sup>a)</sup>は、本剤25mg群-69.72 [-95.16, -44.28] 分、50mg群-62.51 [-87.75, -37.27] 分、プラセボ群-25.04 [-50.14, 0.06] 分であった。

プラセボ群との群間差 (最小二乗平均値 [95%CI])<sup>a)</sup>は、本剤25mg群-44.68 [-80.45, -8.91] 分、50mg群-37.47 [-73.07, -1.87] 分であり、本剤の各用量群のプラセボ群に対する優越性が検証された (それぞれ $p=0.0145$ 及び $p=0.0392$ )<sup>a)</sup>。

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

### 最終評価時におけるベースラインからのOFF時間の変化量



有効性検証  
試験 (二重盲  
検期) の結果  
[ONO-2370-  
02 試験]

Full Analysis Set 最終評価時: 投与14-15週後

投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

変化量及び群間差 (Δ) は最小二乗平均値 (標準誤差) [95%信頼区間 (CI)] で示した。

欠測値は、LOCF法で補完した。

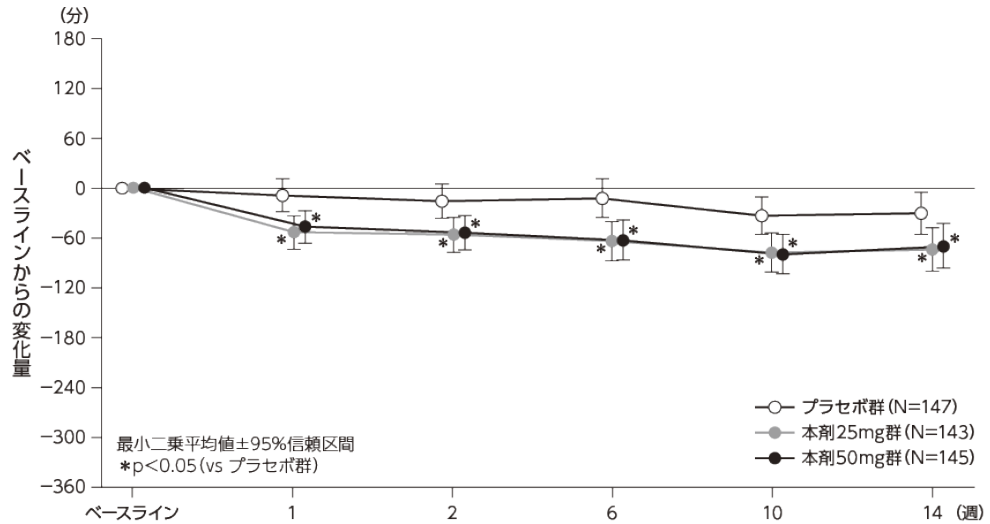
【副次評価項目】

①各時点におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量

本剤25及び50mg投与により、OFF時間は投与1週後より短縮し、各時点におけるベースラインからのOFF時間の変化量は、14週後までのすべての評価時点でプラセボ群と比べ有意に減少した（いずれも $p<0.05$ ）<sup>a)</sup>。

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

各時点におけるベースラインからのOFF時間の変化量の推移



有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[ONO-2370-02 試験]

		1 週	2 週	6 週	10 週	14 週
プラセボ群 (N=147)		-8.56	-15.60	-11.78	-32.75	-30.00
本剤 25mg 群 (N=143)		-53.40	-55.72	-63.64	-77.15	-73.55
本剤 50mg 群 (N=145)		-46.55	-53.42	-62.29	-79.08	-69.02
プラセボ群との群間差	本剤 25mg 群	-44.85 ( $p=0.0017$ )	-40.12 ( $p=0.0071$ )	-51.85 ( $p=0.0022$ )	-44.40 ( $p=0.0075$ )	-43.55 ( $p=0.0199$ )
	本剤 50mg 群	-38.00 ( $p=0.0073$ )	-37.82 ( $p=0.0111$ )	-50.50 ( $p=0.0032$ )	-46.34 ( $p=0.0058$ )	-39.02 ( $p=0.0383$ )

Full Analysis Set

単位：分

最小二乗平均値 欠測値は、LOCF法で補完した。

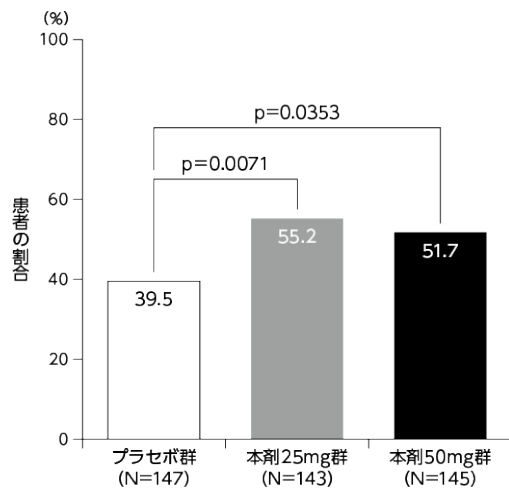
投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

②最終評価時におけるOFF時間レスポンスの割合/最終評価時におけるON時間レスポンスの割合

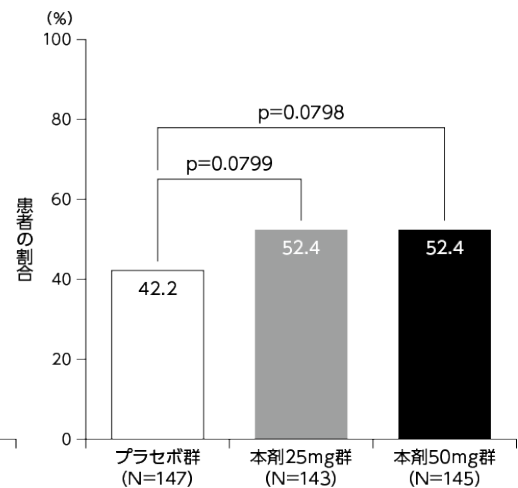
最終評価時におけるOFF時間レスポンス（60分）の割合は、本剤25mg群52.4%、50mg群52.4%、プラセボ群42.2%であり、本剤の各用量群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.0799$ 、 $p=0.0798$ 、 $\chi^2$ 検定）。また、ON時間レスポンス（60分）の割合は、本剤25mg群55.2%、50mg群51.7%であり、プラセボ群39.5%に比べていずれも有意に高値であった（それぞれ $p=0.0071$ 、 $p=0.0353$ 、 $\chi^2$ 検定）。

有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[ONO-2370-02 試験]

最終評価時におけるOFF時間レスポンス（60分）の割合



最終評価時におけるON時間レスポンス（60分）の割合



ベースラインと比べてOFF時間が60分以上減少した患者をOFF時間レスポンス（60分）、ON時間（合計）が60分以上増加した患者をON時間レスポンス（60分）とした。  
Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 p値は $\chi^2$ 検定により算出した。

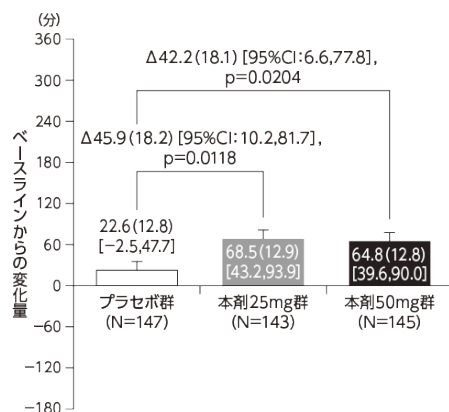
③最終評価時におけるベースラインに対するON時間の変化量 [副次評価項目]

最終評価時におけるベースラインからのON時間（合計）の変化量（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群68.5 [43.2, 93.9] 分、50mg群64.8 [39.6, 90.0] 分、プラセボ群22.6 [-2.5, 47.7] 分であった。プラセボ群との群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群45.9 [10.2, 81.7] 分、50mg群42.2 [6.6, 77.8] 分であり、いずれもプラセボ群に比べON時間（合計）を有意に延長した（それぞれ  $p=0.0118$ 、 $p=0.0204$ ）<sup>a)</sup>。そのうち、ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計の変化量<sup>a)</sup>は、本剤25mg群66.7 [41.5, 91.8] 分、50mg群60.0 [35.0, 85.0] 分、プラセボ群23.1 [-1.8, 48.0] 分であり、プラセボ群との群間差において本剤25mg群及び50mg群のいずれも有意差が認められた（それぞれ  $p=0.0161$ 、 $p=0.0406$ ）<sup>a)</sup>。

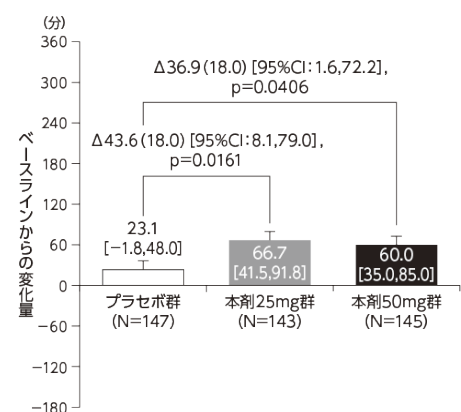
a) 投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

最終評価時におけるベースラインからのON時間の変化量

ON時間（合計）

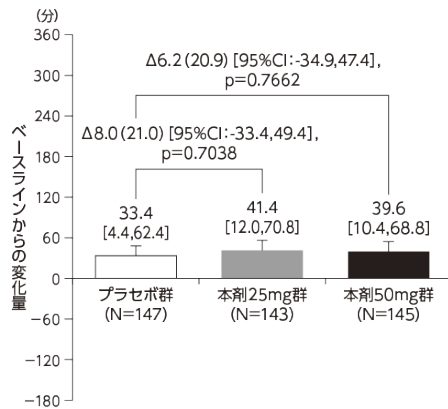


ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計

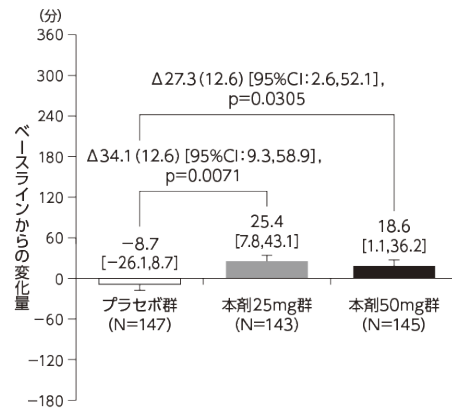


有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[ONO-2370-02 試験]

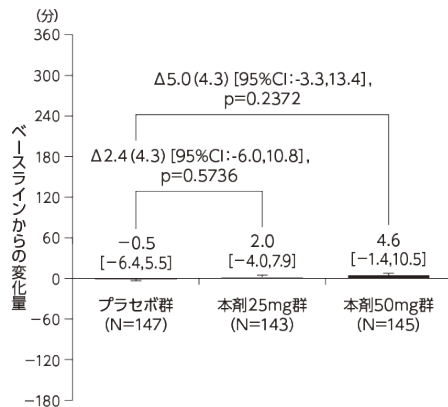
### ジスキネジアを伴わないON時間



### 日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間



### 日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間

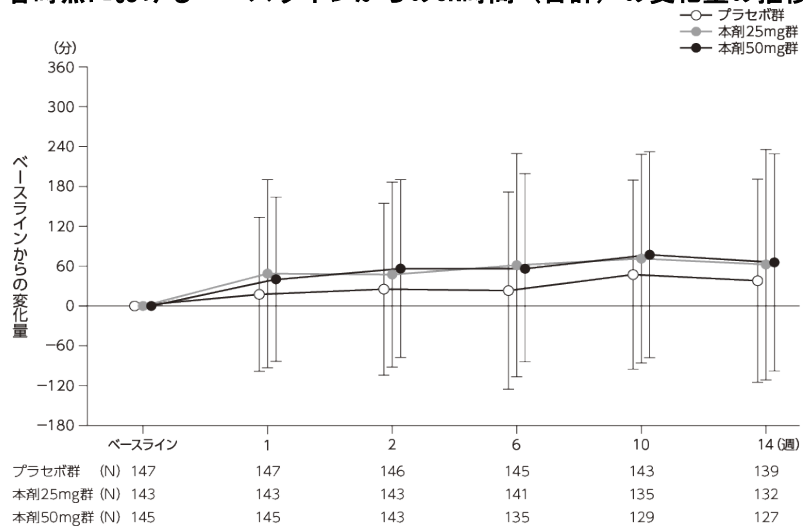


Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 欠測値は、LOCF法で補完した。  
 投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。  
 変化量及び群間差 ( $\Delta$ ) は最小二乗平均値 (標準誤差) [95%信頼区間 (CI)] で示した。

### ④各時点におけるベースラインに対するON時間（合計）の変化量

各評価時点におけるベースラインからのON時間（合計）の変化量（平均値）は、本剤25mg群では47.17～71.56分、50mg群では40.24～77.05分、プラセボ群では17.38～47.62分で推移した。

#### 各時点におけるベースラインからのON時間（合計）の変化量の推移



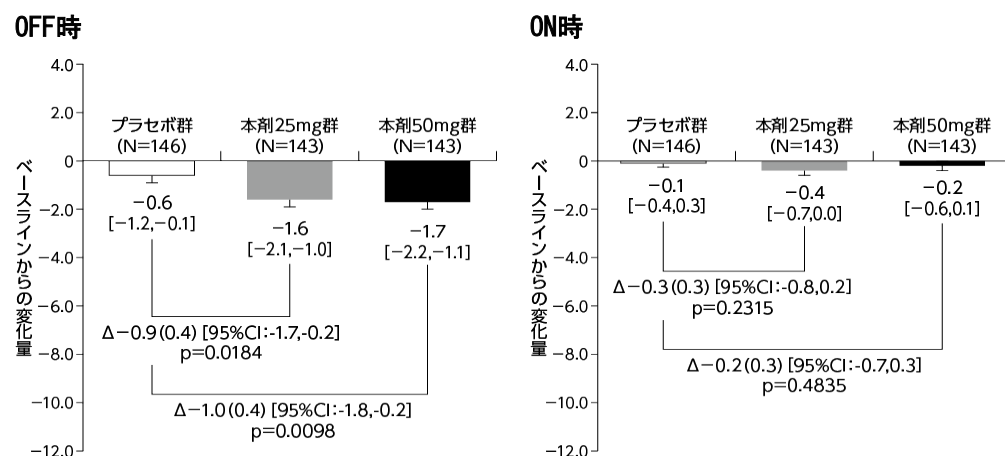
Full Analysis Set 平均値±標準偏差 欠測値は、LOCF法で補完した。

**⑤最終評価時におけるベースラインに対するOFF時及びON時のUPDRS II（日常生活動作）スコアの変化量**

最終評価時におけるOFF時のベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群-1.6 [-2.1, -1.0]、50mg群-1.7 [-2.2, -1.1]、プラセボ群-0.6 [-1.2, -0.1]であった。プラセボ群との群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群-0.9 [-1.7, -0.2]、50mg群-1.0 [-1.8, -0.2]であり、いずれもプラセボ群に比べ有意であった（それぞれp=0.0184, p=0.0098）<sup>a)</sup>。

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

**最終評価時におけるベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量**



有効性検証  
試験（二重盲  
検期）の結果  
（つづき）  
[ONO-2370-  
02 試験]

Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後

投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

変化量及び群間差 (Δ) は最小二乗平均値 (標準誤差) [95%信頼区間 (CI)] で示した。

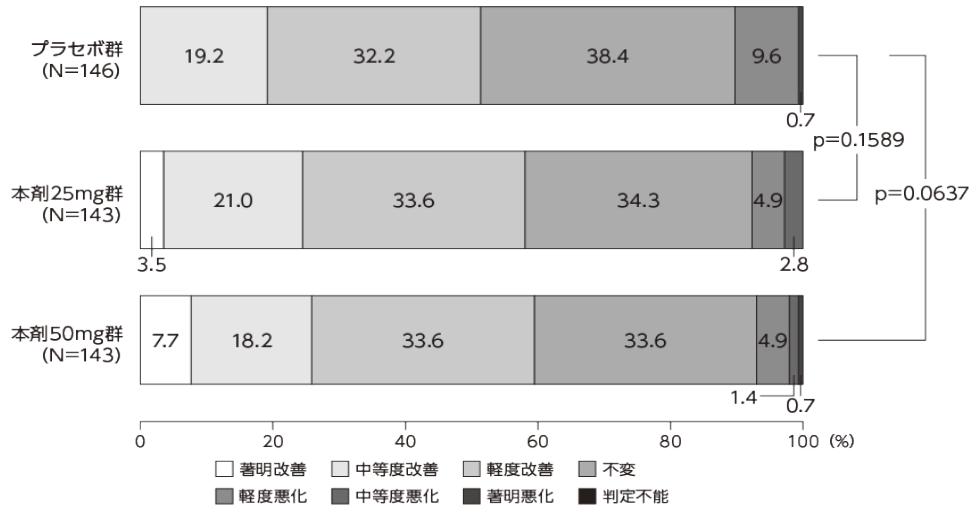
**⑥最終評価時における全般症状への影響（治験責任・分担医師の評価）〈参考情報〉**

最終評価時における全般症状の変化の頻度分布は、治験責任医師又は治験分担医師の評価では、本剤25mg群、50mg群、プラセボ群でそれぞれ著明改善3.5%、7.7%、0.0%、中等度改善21.0%、18.2%、19.2%、軽度改善33.6%、33.6%、32.2%であった。本剤25mg群及び50mg群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった (p=0.1589、p=0.0637) <sup>a)</sup>。

a) Wilcoxon順位和検定を用いて算出した (判定不能は含めなかった)。

有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[ONO-2370-02 試験]

**最終評価時における全般症状の頻度分布（治験責任・分担医師の評価）**



Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後

p値はWilcoxon順位和検定を用いて算出した（判定不能は含めなかった）。

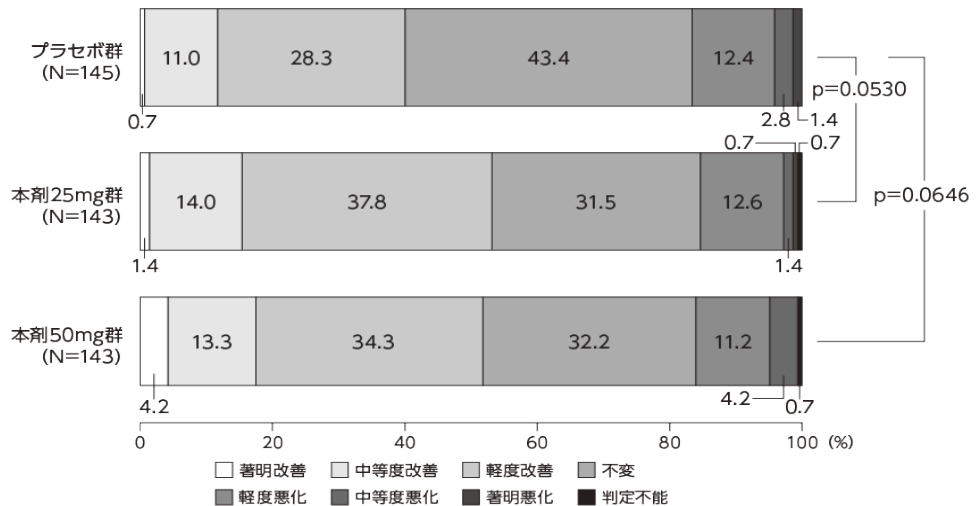
全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階（0：判定不能～7：著明悪化）で評価した。

**⑦最終評価時における全般症状への影響（患者の評価）〈参考情報〉**

最終評価時における全般症状の変化の頻度分布は、患者の評価では、本剤25mg群、50mg群、プラセボ群でそれぞれ著明改善1.4%、4.2%、0.7%、中等度改善14.0%、13.3%、11.0%、軽度改善37.8%、34.3%、28.3%であった。本剤25mg群及び50mg群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった（p=0.0530、p=0.0646）<sup>a)</sup>。

a) Wilcoxon順位和検定を用いて算出した（判定不能は含めなかった）。

**最終評価時における全般症状の頻度分布（患者の評価）**



Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後

p値はWilcoxon順位和検定を用いて算出した（判定不能は含めなかった）。

全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階（0：判定不能～7：著明悪化）で評価した。

有効性検証  
試験（二重盲  
検期）の結果  
（つづき）  
[ONO-2370-  
02 試験]

**【安全性】**

副作用は、本剤25mg群で145例中49例（33.8%）、50mg群で145例中51例（35.2%）、プラセボ群で147例中29例（19.7%）に認められた。

**副作用の発現状況**

	プラセボ群 (N=147)	本剤 25mg 群 (N=145)	50mg 群 (N=145)
副作用	29 (19.7)	49 (33.8)	51 (35.2)
重篤な副作用	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.4)
投与中止に至った副作用	2 (1.4)	3 (2.1)	7 (4.8)
死亡	0	0	0

Safety Analysis Set

n (%)

**主な副作用（2%以上）**

- ・プラセボ群：ジスキネジア4例（2.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中血陽性各3例（2.0%）
- ・本剤25mg群：ジスキネジア13例（9.0%）、便秘、悪心各6例（4.1%）、起立性低血圧4例（2.8%）、幻覚、幻視各3例（2.1%）
- ・本剤50mg群：ジスキネジア18例（12.4%）、悪心7例（4.8%）、便秘、口渇、起立性低血圧各4例（2.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、食欲減退、浮動性めまい、幻視、傾眠各3例（2.1%）

**重篤な副作用**

- ・本剤25mg群：肺炎、失神各1例（0.7%）
- ・本剤50mg群：ジスキネジア、起立性低血圧各1例（0.7%）

**投与中止に至った副作用**

- ・プラセボ群：倦怠感、ジスキネジア各1例（0.7%）
- ・本剤25mg群：幻覚2例（1.4%）、ジスキネジア、幻視、頻尿、潮紅各1例（0.7%）（幻覚、幻視、頻尿及び潮紅は同一症例）
- ・本剤50mg群：ジスキネジア、幻視各2例（1.4%）、譫妄、幻覚、故意の自傷行為、発疹、血圧変動各1例（0.7%）（幻視及び譫妄、並びに幻視及び故意の自傷行為はそれぞれ同一症例）

**死亡**

本試験の二重盲検期においては、死亡は認められなかった。



**非盲検期（長期継続投与試験）**

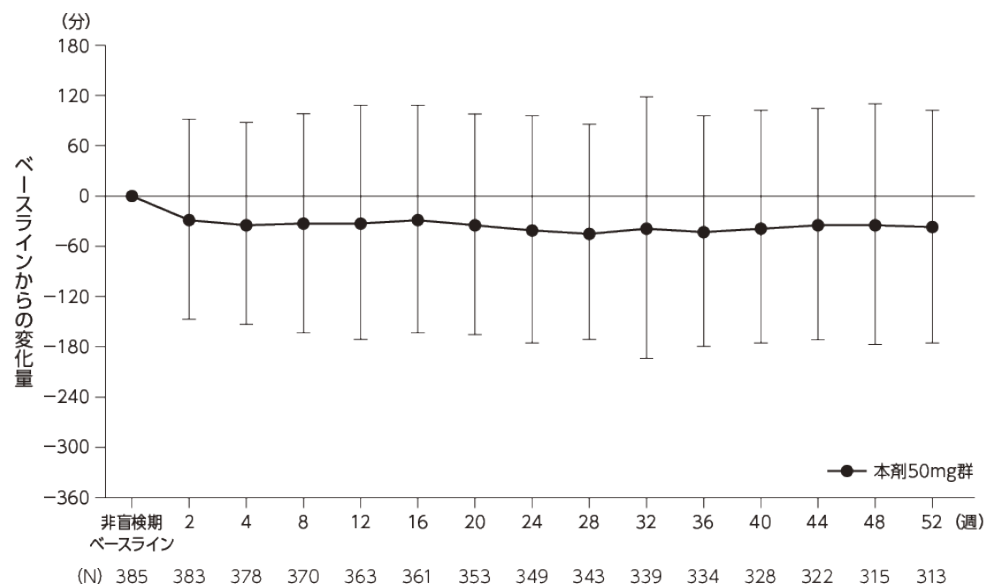
**[有効性]**

**[副次評価項目]**

**ベースラインに対するOFF時間の変化量**

本剤50mg投与により、非盲検期におけるOFF時間の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-107.23~-85.87分及び-43.28~-27.74分であり、投与52週後におけるベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-101.89分及び-36.18分であった。

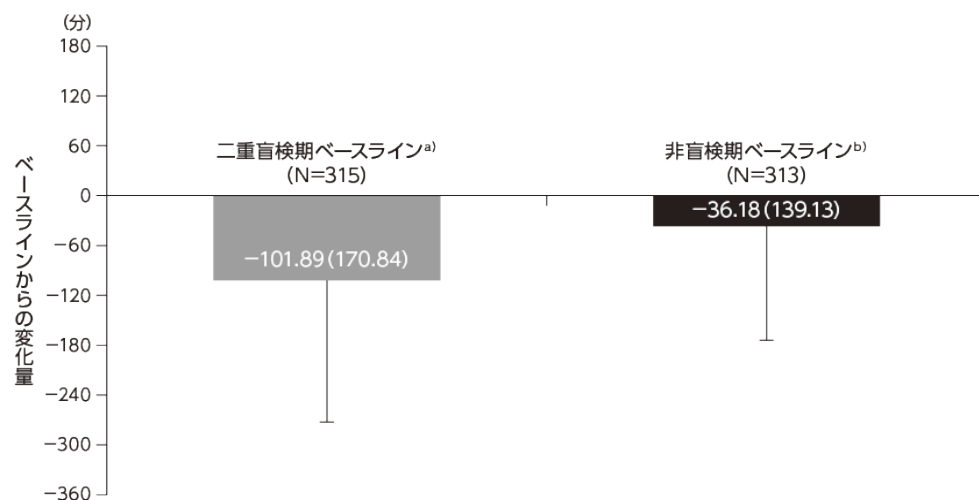
**各時点における非盲検期ベースラインからのOFF時間の変化量の推移**



有効性検証試験（非盲検期）の結果 [ONO-2370-02 試験]

OL-Full Analysis Set 平均値±標準偏差

**投与52週後におけるベースラインからのOFF時間の変化量**



a) 二重盲検期ベースラインから非盲検期の投与52週後までのOFF時間の変化量

b) 非盲検期ベースラインから投与52週後までのOFF時間の変化量

OL-Full Analysis Set 平均値（標準偏差）

有効性検証試験（非盲検期）の結果（つづき） [ONO-2370-02 試験]	<b>【安全性】</b>	
	副作用は 391 例中 156 例（39.9%）に認められた。	
	<b>副作用の発現状況</b>	
	本剤 50mg 群（N=391）	
	副作用	156（39.9）
	重篤な副作用	10（2.6）
	投与中止に至った副作用	11（2.8）
	死亡	0
	OL-Safety Analysis Set	n（%）
	<b>主な副作用（2%以上）</b>	ジスキネジア 45 例（11.5%）、体重減少 15 例（3.8%）、便秘、幻覚各 14 例（3.6%）、起立性低血圧 9 例（2.3%）
<b>重篤な副作用</b>	完全房室ブロック、イレウス、腸の軸捻転、大腸ポリープ、活動性低下、発熱、肺炎、乳癌、前立腺癌、ジスキネジア、パーキンソン病、幻視各 1 例（0.3%）（活動性低下及び肺炎、並びに大腸ポリープ及び前立腺癌はそれぞれ同一症例）	
<b>投与中止に至った副作用</b>	幻覚 2 例（0.5%）、悪心、活動性低下、発熱、乳癌、浮動性めまい、パーキンソン病、激越、湿疹、蕁麻疹各 1 例（0.3%）	
<b>死亡</b>	本試験の非盲検期において、硬膜下血腫により 1 例死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。	

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

一部承認外の成績が含まれるデータであるが、本試験は国内承認申請資料として提出し、評価されているため掲載している。

試験名	海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（BIA-91067-302試験） <sup>4)</sup>
目的	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者を対象に、服用中のレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤に本剤（カプセル剤）を1日1回併用投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討し、有効性（主要評価項目）についてはプラセボに対する優越性を検証する。さらに、1年以上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	二重盲検期：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 非盲検期：多施設共同、非盲検、継続投与（52週間）
対象	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者427例 二重盲検期：プラセボ群144例、本剤25mg群129例、本剤50mg群154例 非盲検期：367例（二重盲検期からの移行例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・30歳以上83歳以下の男女</li> <li>・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</li> <li>・ON時の重症度が改訂Hoehn &amp; Yahr重症度分類で、Stage I～Ⅲの患者</li> <li>・1年以上レボドパ・DCI配合剤を服用しており、レボドパ・DCI配合剤により明らかな臨床的効果が認められている患者</li> <li>・1日3～8回レボドパ・DCI配合剤を服用している患者（徐放性製剤を含む）</li> <li>・スクリーニング前4週間以上の間、レボドパ・DCI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</li> <li>・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（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ・DCI配合剤の効果発現までのOFF時間を除く）の平均が1.5時間以上の患者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・OFF時間の症状が重度及び／又は予測できない患者</li> <li>・スクリーニング前1ヵ月以内に、併用禁止薬であるエンタカポン、トルカポン（国内未承認）、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10mg/日以下もしくは口腔粘膜吸収剤1.25mg/日以下、又はラサギリン1mg/日以下は除く）、又は抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンを除く）を服用した患者</li> <li>・アポモルヒネをスクリーニング前1ヵ月以内に使用した、又は治験期間中に使用することが予想される患者</li> <li>・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</li> <li>・深部脳刺激療法を受けたことがある、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</li> <li>・パーキンソン病に対する定位脳手術を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 等</li> </ul>
投与方法	スクリーニング期（1～2週間）、二重盲検期（14～15週間）、非盲検期（OL；52週間）、後観察期（約2週間）とした。 二重盲検期ではプラセボ又は本剤（カプセル剤）25もしくは50mgを、非盲検期では本剤（カプセル剤）25又は50mg（最初の1週間は25mg）を1日1回就寝前、1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過した後に投与した。本剤投与前1時間及び投与後1時間以上は絶食とした。

<p>投与方法 (つづき)</p>	<p>スクリーニング期 二重盲検期 非盲検期 後観察期</p> <p>1~2週間 2~3週間 12週間 52週間 約2週間</p> <p>二重盲検期 ベースライン 非盲検期 ベースライン</p> <p>1週間 45週間 6週間</p> <p>レボドパ・カルビドパ 又はレボドパ・ベン セラジド塩酸塩で 治療中のwearing- off現象を有する パーキンソン病患者</p> <p>プラセボ群 (N=144) 本剤25mg*群 (N=129) 本剤50mg*群 (N=154)</p> <p>無作為化(1:1:1) ※カプセル剤</p> <p>レボドパ・DCI配合剤 変更不可 調整<sup>a)</sup> 変更不可 調整<sup>b)</sup> 変更不可</p>																
	<p><b>【本剤及びレボドパ・DCI配合剤の用法・用量】</b></p> <p>a) 治験担当医師が患者の反応により必要と判断した場合、レボドパ・DCI配合剤の1日用量の減量を可(ただし、投与回数の変更不可、ベースライン時の1日用量以下)とした。再増量は可とするが、ベースライン時の1日用量以下とした。</p> <p>b) 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、本剤50mg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、レボドパ・DCI配合剤の1日用量のみを調整し、それでも不十分な場合に、本剤25mgへの減量可とした。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本剤のみの用量調整を行った。レボドパ・DCI配合剤及び本剤の用量調整は、本剤投与時の患者の反応及び忍容性に基づいて行った。</p> <p>DCI：ドパ脱炭酸酵素阻害剤(カルビドパ又はベンセラジド塩酸塩)</p>																
<p>評価項目</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>二重盲検期</th> <th>非盲検期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>主要評価項目</td> <td>最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>副次評価項目</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>各時点におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対する ON 時間の変化量 (ON 時間 (合計)、ジスキネジアを伴わない ON 時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間)</li> <li>最終評価時における OFF 時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時における ON 時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量</li> <li>最終評価時における全般症状の変化 (治験担当医師の評価)</li> <li>最終評価時における全般症状の変化 (患者の評価) 等</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> <li>ベースラインに対する ON 時間の変化量 (ON 時間 (合計)、ジスキネジアを伴わない ON 時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間)</li> <li>投与 52 週後におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量</li> <li>投与 52 週後における全般症状の変化 (治験担当医師の評価)</li> <li>投与 52 週後における全般症状の変化 (患者の評価) 等</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>安全性</td> <td colspan="2">           治験薬投与開始後に発現した有害事象 (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)         </td> </tr> </tbody> </table>		二重盲検期	非盲検期	有効性			主要評価項目	最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量	—	副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>各時点におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対する ON 時間の変化量 (ON 時間 (合計)、ジスキネジアを伴わない ON 時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間)</li> <li>最終評価時における OFF 時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時における ON 時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量</li> <li>最終評価時における全般症状の変化 (治験担当医師の評価)</li> <li>最終評価時における全般症状の変化 (患者の評価) 等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> <li>ベースラインに対する ON 時間の変化量 (ON 時間 (合計)、ジスキネジアを伴わない ON 時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間)</li> <li>投与 52 週後におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量</li> <li>投与 52 週後における全般症状の変化 (治験担当医師の評価)</li> <li>投与 52 週後における全般症状の変化 (患者の評価) 等</li> </ul>	安全性	治験薬投与開始後に発現した有害事象 (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)		<p>最終評価時：レボドパ用量調整期間 (投与開始後 2-3 週間) 終了 12 週間後 (投与 14-15 週後)</p>
	二重盲検期	非盲検期															
有効性																	
主要評価項目	最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量	—															
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>各時点におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対する ON 時間の変化量 (ON 時間 (合計)、ジスキネジアを伴わない ON 時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間)</li> <li>最終評価時における OFF 時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時における ON 時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量</li> <li>最終評価時における全般症状の変化 (治験担当医師の評価)</li> <li>最終評価時における全般症状の変化 (患者の評価) 等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに対する OFF 時間の変化量</li> <li>ベースラインに対する ON 時間の変化量 (ON 時間 (合計)、ジスキネジアを伴わない ON 時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間)</li> <li>投与 52 週後におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量</li> <li>投与 52 週後における全般症状の変化 (治験担当医師の評価)</li> <li>投与 52 週後における全般症状の変化 (患者の評価) 等</li> </ul>															
安全性	治験薬投与開始後に発現した有害事象 (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)																

		[患者背景]		
		プラセボ群 (N=135)	本剤	
			25mg 群 (N=125)	50mg 群 (N=147)
性別	男性	71 (52.6%)	82 (65.6%)	89 (60.5%)
	女性	64 (47.4%)	43 (34.4%)	58 (39.5%)
年齢 (歳)		61.5 (8.87)	62.5 (8.50)	65.5 (8.41)
人種	白人	89 (65.9%)	90 (72.0%)	115 (78.2%)
	アジア人	42 (31.1%)	29 (23.2%)	31 (21.1%)
	その他	3 (2.2%)	6 (4.8%)	1 (0.7%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		26.45 (5.175)*	26.79 (4.903)	25.79 (4.342)
パーキンソン病罹病期間 (年)		7.73 (3.685)	8.54 (4.417)	8.20 (4.543)
運動症状日内変動の発現からの期間 (年)		3.02 (2.338)*	3.22 (2.752)*	3.21 (3.255)*
レボドパ・DCI 配合剤併用の有無				
レボドパ・カルビドパ		83 (61.5%)	87 (69.6%)	91 (61.9%)
レボドパ・ベンセラジド		60 (44.4%)	43 (34.4%)	65 (44.2%)
レボドパ・カルビドパ及びベンセラジド		9 (6.7%)	5 (4.0%)	9 (6.1%)
レボドパ使用期間 (年)		6.77 (3.610)	7.22 (4.302)	7.10 (4.667)
レボドパ 1 日投与回数 (回)		4.85 (1.431)	4.76 (1.567)	4.86 (1.709)
レボドパ 1 日平均投与量 (mg)		713.7 (337.54)	805.6 (398.18)	700.3 (311.93)
抗パーキンソン 病薬併用の有無	速放性レボドパ製剤	126 (93.3%)	118 (94.4%)	141 (95.9%)
	徐放性レボドパ製剤	29 (21.5%)	26 (20.8%)	27 (18.4%)
	速放性及び徐放性 レボドパ製剤	21 (15.6%)	19 (15.2%)	21 (14.3%)
	COMT 阻害薬	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0
	MAO 阻害薬	26 (19.3%)	23 (18.4%)	32 (21.8%)
	ドパミンアゴニスト	98 (72.6%)	83 (66.4%)	102 (69.4%)
	抗コリン薬	13 (9.6%)	20 (16.0%)	14 (9.5%)
	アマンタジン	29 (21.5%)	29 (23.2%)	28 (19.0%)
ジスキネジア発現 (UPDRS item 32)		72 (53.3%)	65 (52.0%)	80 (54.4%)
OFF 時間 (時間)		6.12 (2.32)	6.21 (2.24)	6.32 (2.22)
総覚醒時間の割合 (%)		37.5 (13.82)	38.8 (13.24)	38.9 (12.81)
ジスキネジアを伴わない/日常生活に支障が ないジスキネジアを伴う ON 時間 (時間)		9.61 (2.40)	9.20 (2.32)	9.37 (2.22)
総覚醒時間の割合 (%)		59.0 (14.48)	57.4 (12.91)	57.9 (12.99)
日常生活に支障があるジスキネジアを伴う ON 時間 (時間)		0.57 (1.40)	0.58 (1.25)	0.53 (1.21)
総覚醒時間の割合 (%)		3.5 (8.69)	3.8 (8.53)	3.2 (7.14)
UPDRS	合計スコア (I、II [ON 時]、III)	31.5 (17.00)	30.8 (16.88)	31.7 (17.55)
	II (OFF 時)	17.4 (7.08)	17.1 (6.75)	17.3 (7.49)
	III (ON 時)	22.5 (11.96)	21.5 (11.95)	22.5 (12.26)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 (ON 時)		2.4 (0.61)	2.3 (0.67)	2.4 (0.53)
Schwab & England ADL Scale (ON 時)		83.1 (11.62)	84.7 (10.05)	82.8 (11.57)

Full Analysis Set 平均値 (標準偏差)  
\* BMI : N=134、運動症状日内変動の発現からの期間 : プラセボ群 N=123、25mg 群 N=110、  
50mg 群 N=131

## 二重盲検期（プラセボ対照二重盲検比較試験）

【有効性】

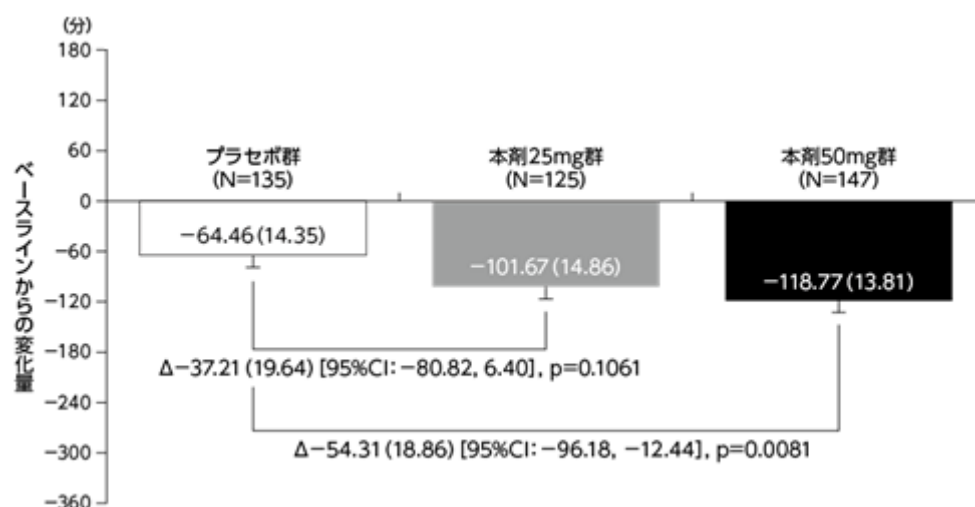
【主要評価項目】

### 最終評価時におけるベースラインに対するOFF時間の変化量

最終評価時におけるベースラインからのOFF時間の変化量（最小二乗平均値）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群-101.67分、50mg群-118.77分、プラセボ群-64.46分であった。プラセボ群との群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群では-37.21 [-80.82, 6.40] 分であり、プラセボ群に対する優越性は検証されなかった（調整済み $p=0.1061$ ）<sup>a)</sup>。50mg群では-54.31 [-96.18, -12.44] 分であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（調整済み $p=0.0081$ ）<sup>a)</sup>。

a) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定し、プラセボ群との群間比較ではDunnett型による有意水準の調整を行った。

### 最終評価時におけるベースラインからのOFF時間の変化量



有効性検証試験（二重盲検期）の結果 [BIA-91067-302 試験]

Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 欠測値は、LOCF法で補完した。  
投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定し、プラセボ群との群間比較ではDunnett型による有意水準の調整を行った。  
変化量及び群間差 (Δ) は最小二乗平均値 (標準誤差) [95%信頼区間 (CI)] で示した。

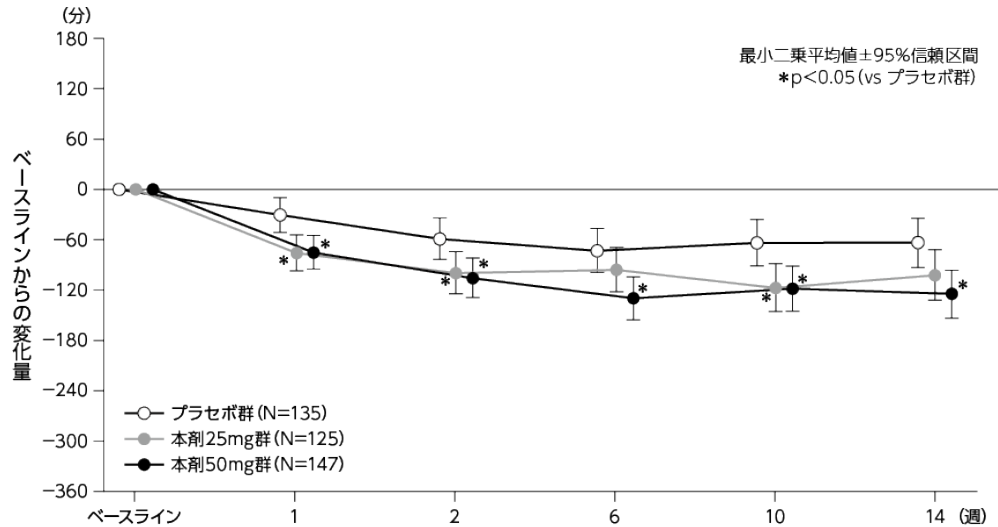
【副次評価項目】

①各時点におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量

本剤25及び50mg投与により、OFF時間は投与1週後より短縮し、各時点におけるベースラインからのOFF時間の変化量は、本剤50mg群では、14週後までのすべての評価時点でプラセボ群と比べ有意に減少した（いずれも $p < 0.05$ ）<sup>a)</sup>。

a) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

各時点におけるベースラインからのOFF時間の変化量の推移



有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-302 試験]

		1週	2週	6週	10週	14週
	プラセボ群 (N=135)	-29.94	-58.12	-72.47	-62.76	-63.26
	本剤25mg群 (N=125)	-74.83	-99.12	-94.94	-116.82	-101.24
	本剤50mg群 (N=147)	-74.45	-104.97	-129.53	-117.69	-124.08
プラセボ群との群間差	本剤25mg群	-44.89 (p=0.0021)	-40.99 (p=0.0164)	-22.47 (p=0.2180)	-54.06 (p=0.0051)	-37.98 (p=0.0640)
	本剤50mg群	-44.51 (p=0.0015)	-46.84 (p=0.0046)	-57.05 (p=0.0014)	-54.93 (p=0.0034)	-60.81 (p=0.0023)

Full Analysis Set

単位：分

最小二乗平均値

投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

欠測値は、LOCF法で補完した。

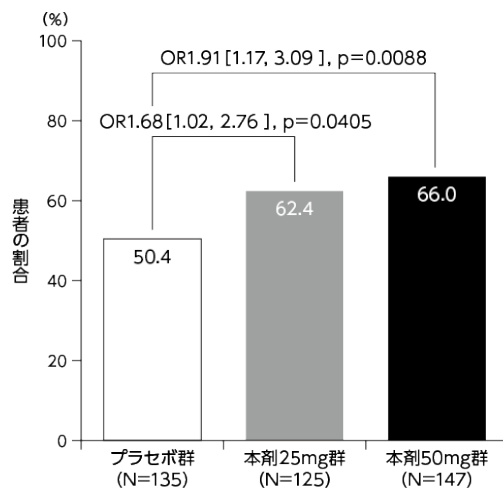
②最終評価時におけるOFF時間レスポnderの割合／最終評価時におけるON時間レスポnderの割合

最終評価時におけるOFF時間レスポnder（60分）の割合は、本剤25mg群62.4%、50mg群66.0%、プラセボ群50.4%であり、プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] <sup>a)</sup>は、本剤25mg群1.68 [1.02, 2.76]、50mg群1.91 [1.17, 3.09] であり、いずれも有意に高値であった（それぞれ $p=0.0405$ 、 $p=0.0088$ ）<sup>a)</sup>。また、ON時間レスポnder（60分）の割合は、本剤25mg群63.2%、50mg群61.9%、プラセボ群45.2%であり、プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] <sup>a)</sup>は、本剤25mg群2.07 [1.26, 3.41]、50mg群1.97 [1.21, 3.20] であり、いずれも有意に高値であった（それぞれ $p=0.0040$ 、 $p=0.0061$ ）<sup>a)</sup>。

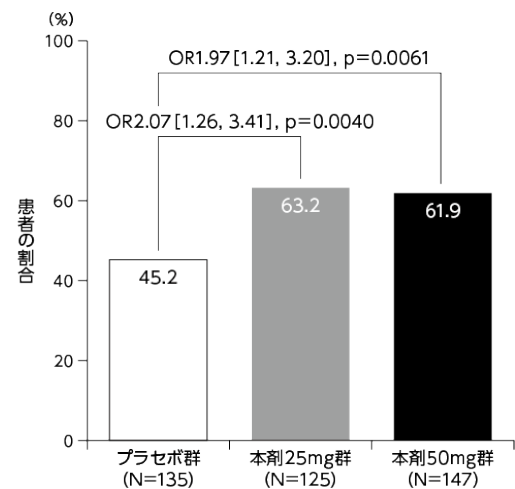
a) オッズ比及びp値は地域を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出した。

有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-302 試験]

最終評価時におけるOFF時間レスポナー（60分）の割合



最終評価時におけるON時間レスポナー（60分）の割合



ベースラインと比べてOFF時間が60分以上減少した患者をOFF時間レスポナー（60分）、ON時間（合計）が60分以上増加した患者をON時間レスポナー（60分）とした。  
Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 OR：オッズ比 [ ]：95%信頼区間  
オッズ比及びp値は地域を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出した。  
欠測値は、LOCF法で補完した。

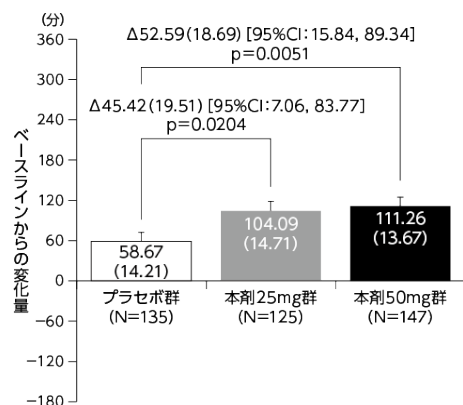
③最終評価時におけるベースラインに対するON時間の変化量

最終評価時におけるベースラインからのON時間（合計）の変化量（最小二乗平均値）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群104.09分、50mg群111.26分、プラセボ群58.67分であった。プラセボ群との群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群45.42 [7.06, 83.77]分、50mg群52.59 [15.84, 89.34]分であり、いずれもプラセボ群に比べON時間（合計）を有意に延長した（それぞれp=0.0204、p=0.0051）<sup>a)</sup>。そのうち、日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の変化量<sup>a)</sup>は、本剤25mg群37.31分、50mg群38.60分、プラセボ群-2.24分であり、プラセボ群との群間差において本剤50mg群では有意差が認められた（それぞれp=0.0670、p=0.0480）<sup>a)</sup>。

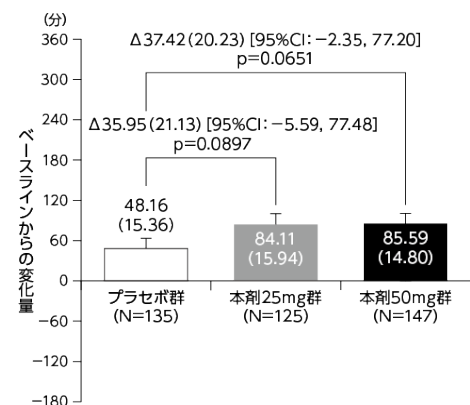
a) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

最終評価時におけるベースラインからのON時間の変化量

ON時間（合計）



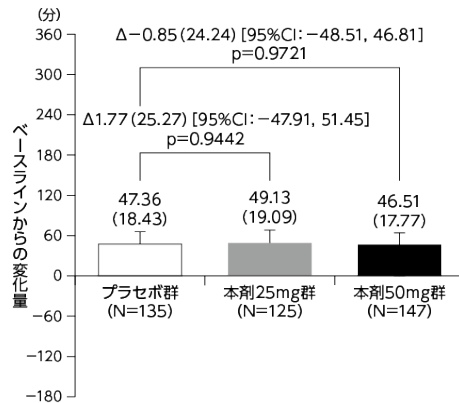
ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計



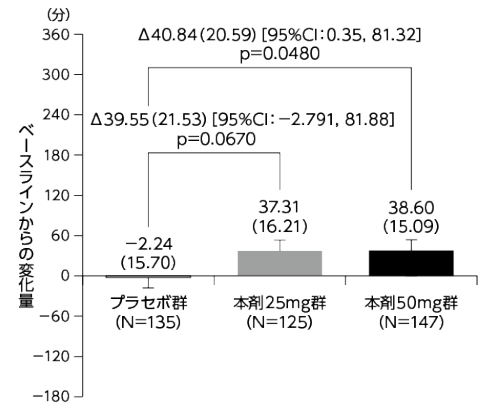


有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-302 試験]

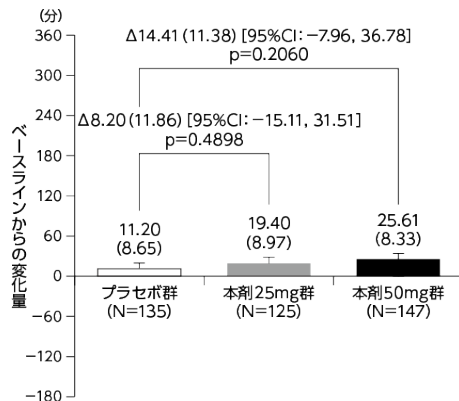
### ジスキネジアを伴わないON時間



### 日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間



### 日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間

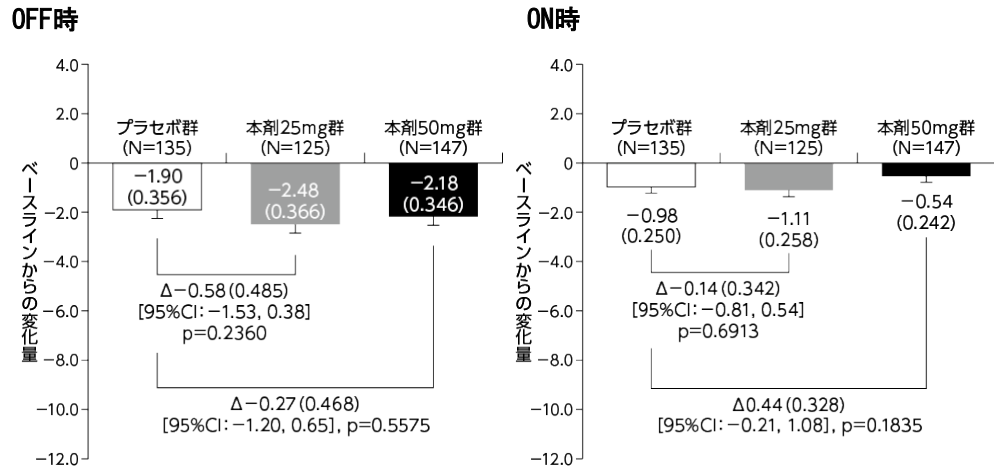


Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 欠測値は、LOCF法で補完した。  
投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。  
変化量及び群間差 (Δ) は最小二乗平均値 (標準誤差) [95%信頼区間 (CI)] で示した。

#### ④最終評価時におけるベースラインに対するOFF時及びON時のUPDRS II（日常生活動作）スコアの変化量

最終評価時におけるOFF時のベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量（最小二乗平均値）<sup>a)</sup>は本剤25mg群-2.48、50mg群-2.18、プラセボ群-1.90であり、また、ON時のベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量（最小二乗平均値）<sup>a)</sup>は、本剤25mg群-1.11、50mg群-0.54、プラセボ群-0.98であった。OFF時及びON時のプラセボ群との群間差において、本剤25mg群及び50mg群のいずれも有意差は認められなかった（それぞれOFF時：p=0.2360、p=0.5575、ON時：p=0.6913、p=0.1835）<sup>a)</sup>。  
a) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

最終評価時におけるベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量



Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 欠測値は、LOCF法で補完した。  
 投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。  
 変化量及び群間差 ( $\Delta$ ) は最小二乗平均値 (標準誤差) [95%信頼区間 (CI)] で示した。

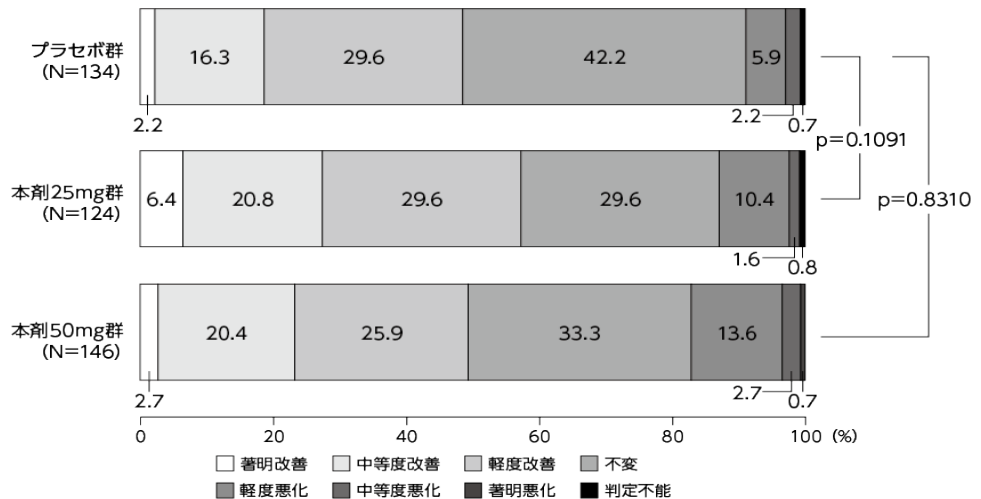
⑤最終評価時における全般症状への影響 (治験担当医師の評価) (参考情報)

最終評価時における全般症状の変化の頻度分布は、治験担当医師の評価では、本剤25mg群、50mg群、プラセボ群でそれぞれ著明改善6.4%、2.7%、2.2%、中等度改善20.8%、20.4%、16.3%、軽度改善29.6%、25.9%、29.6%であった。本剤25mg群及び50mg群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった ( $p=0.1091$ 、 $p=0.8310$ )<sup>a)</sup>。

a) 地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。

有効性検証試験 (二重盲検期) の結果 (つづき)  
 [BIA-91067-302 試験]

最終評価時における全般症状の頻度分布 (治験担当医師の評価)



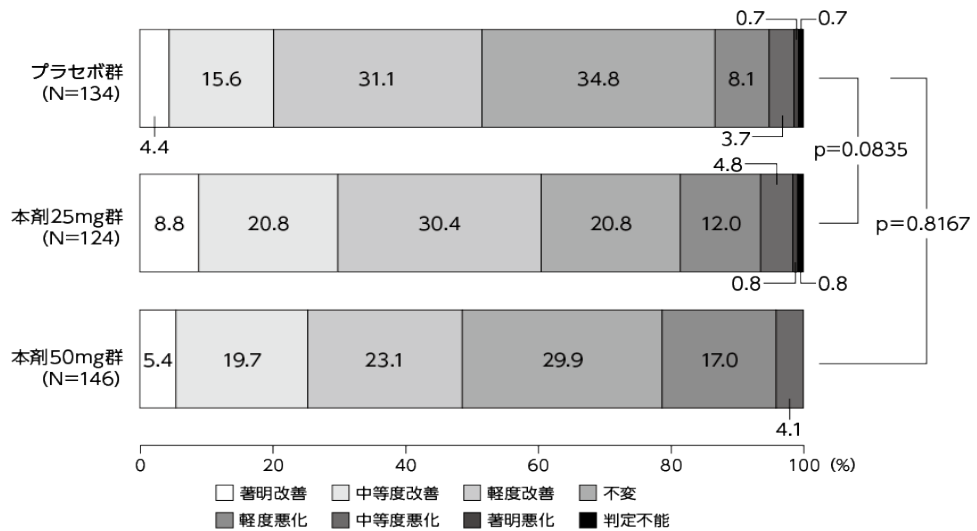
Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後  
 $p$ 値は、地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。  
 全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階 (0：判定不能～7：著明悪化) で評価した。

⑥最終評価時における全般症状への影響（患者の評価）〈参考情報〉

最終評価時における全般症状の変化の頻度分布は、患者の評価では、本剤25mg群、50mg群、プラセボ群でそれぞれ著明改善8.8%、5.4%、4.4%、中等度改善20.8%、19.7%、15.6%、軽度改善30.4%、23.1%、31.1%であった。本剤25mg群及び50mg群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった（ $p=0.0835$ 、 $p=0.8167$ ）<sup>a)</sup>。

a) 地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。

最終評価時における全般症状の頻度分布（患者の評価）



有効性検証  
試験（二重盲  
検期）の結果  
（つづき）  
[BIA-91067-  
302 試験]

Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後

p値は、地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。

全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階（0：判定不能～7：著明悪化）で評価した。

有効性検証  
試験（二重盲  
検期）の結果  
（つづき）  
[BIA-91067-  
302 試験]

**【安全性】**

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 25mg 群で 125 例中 64 例（51.2%）、50mg 群で 150 例中 76 例（50.7%）、プラセボ群で 136 例中 46 例（33.8%）に認められた。

**有害事象の発現状況**

	プラセボ群 (N=136)	本剤 25mg 群 (N=125)	本剤 50mg 群 (N=150)
すべての有害事象	87 (64.0)	87 (69.6)	108 (72.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	46 (33.8)	64 (51.2)	76 (50.7)
重篤な有害事象	5 (3.7)	4 (3.2)	9 (6.0)
投与中止に至った有害事象	10 (7.4)	5 (4.0)	18 (12.0)
死亡	1 (0.7)	0	0

Safety Analysis Set

n (%)

**主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）**

- ・プラセボ群：ジスキネジア11例（8.1%）、悪心、パーキンソン病各6例（4.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加5例（3.7%）
- ・本剤25mg群：ジスキネジア29例（23.2%）、口内乾燥12例（9.6%）、悪心6例（4.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、傾眠、不眠症各5例（4.0%）、便秘、浮動性めまい、異常な夢各4例（3.2%）、頭痛3例（2.4%）
- ・本剤50mg群：ジスキネジア35例（23.3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、便秘各7例（4.7%）、口内乾燥5例（3.3%）、悪心、低血圧各4例（2.7%）、上腹部痛、嘔吐、筋痙縮、浮動性めまい、パーキンソン病、傾眠、多汗症各3例（2.0%）

**治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象**

- ・プラセボ群：橈骨骨折、認知障害各1例（0.7%）
- ・本剤25mg群：ジスキネジア1例（0.8%）
- ・本剤50mg群：悪心1例（0.7%）

**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**

- ・プラセボ群：パーキンソン病2例（1.5%）、斑状丘疹状皮疹、認知障害、ジスキネジア、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、嘔吐各1例（0.7%）
- ・本剤25mg群：悪心、頭痛、浮動性めまい及び動悸（同一症例）、ジスキネジア、幻視、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各1例（0.8%）
- ・本剤50mg群：ジスキネジア5例（3.3%）、転倒及び浮動性めまい（同一症例）、ジスキネジア及び不安（同一症例）、ジスキネジア及び悪心（同一症例）、上腹部痛、頭痛及び嘔吐（同一症例）、筋痙縮、悪心、異常な夢、錯感覚及び嘔吐（同一症例）、腹痛及び嘔吐（同一症例）、振戦、ジスキネジア及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（同一症例）、活力増進、意識消失、筋痙縮各1例（0.7%）

**死亡**

本試験の二重盲検期においてプラセボ群の1例が肺炎により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

**非盲検期（長期継続投与試験）**

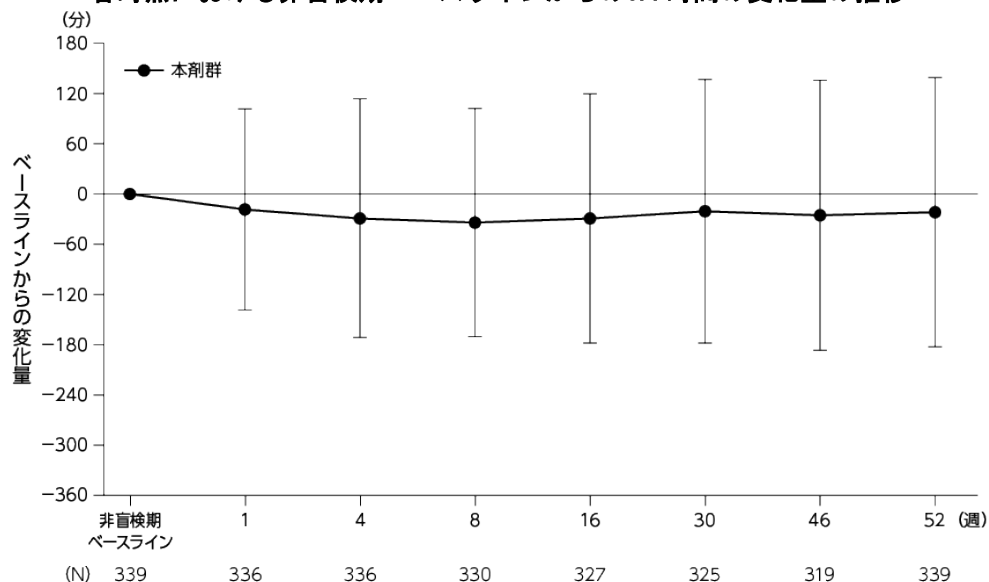
**【有効性】**

**【副次評価項目】**

**①ベースラインに対する OFF 時間の変化量**

本剤投与により、非盲検期におけるOFF時間の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-137.3~-123.4分及び-34.1~-18.6分であり、投与52週後におけるベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-126.3分及び-21.8分であった。

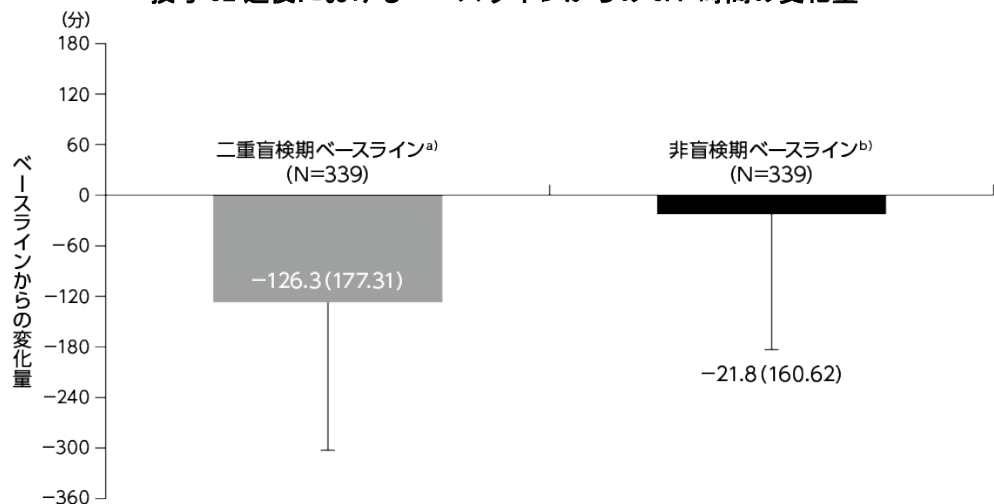
**各時点における非盲検期ベースラインからのOFF時間の変化量の推移**



有効性検証試験（非盲検期）の結果 [BIA-91067-302 試験]

OL-Full Analysis Set 平均値±標準偏差  
欠測値は、LOCF法で補完した。

**投与 52 週後におけるベースラインからの OFF 時間の変化量**



a) 二重盲検期ベースラインから非盲検期の投与52週後までのOFF時間の変化量

b) 非盲検期ベースラインから投与52週後までのOFF時間の変化量

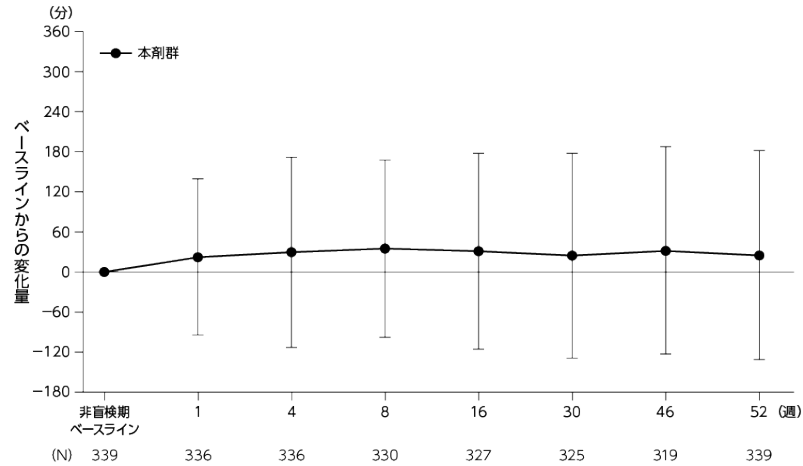
OL-Full Analysis Set 平均値（標準偏差）

欠測値は、LOCF法で補完した。

## ②ベースラインに対するON時間の変化量

本剤投与により、非盲検期におけるON時間（合計）の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ126.1～135.5分及び22.1～34.5分であった。投与52週後におけるON時間（合計）の変化量（平均値）はそれぞれ127.3分及び24.9分であり、そのうちジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計がそれぞれ109.6分及び18.8分であった。

### 各時点における非盲検期ベースラインからのON時間（合計）の変化量の推移

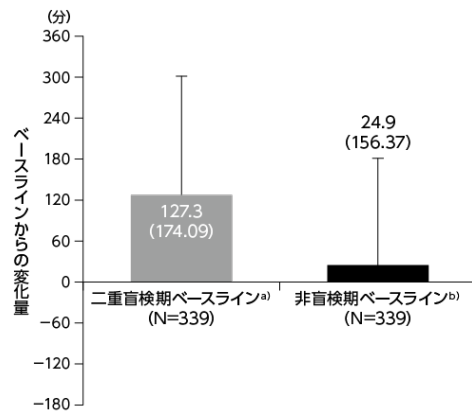


OL-Full Analysis Set 平均値±標準偏差 欠測値は、LOCF法で補完した。

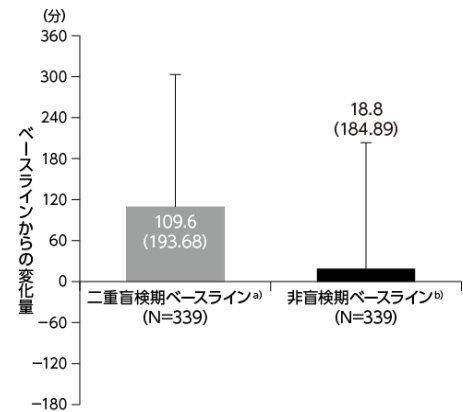
### 投与52週後におけるベースラインからのON時間の変化量

有効性検証試験（非盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-302 試験]

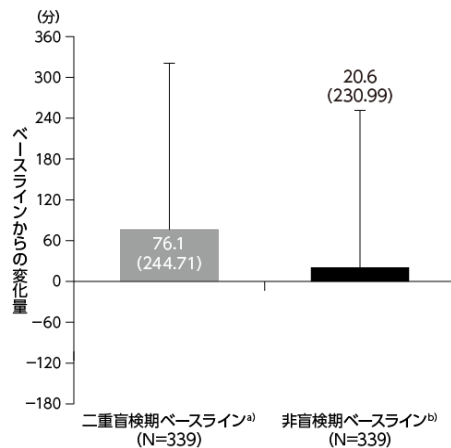
#### ON時間（合計）



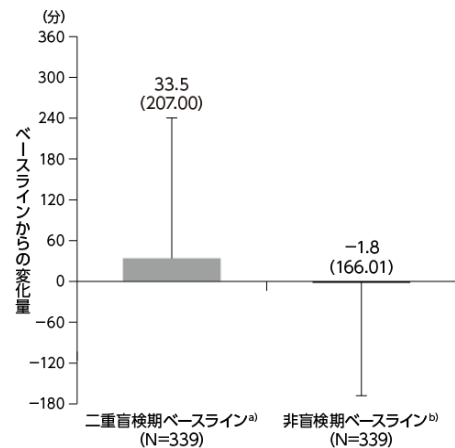
#### ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計



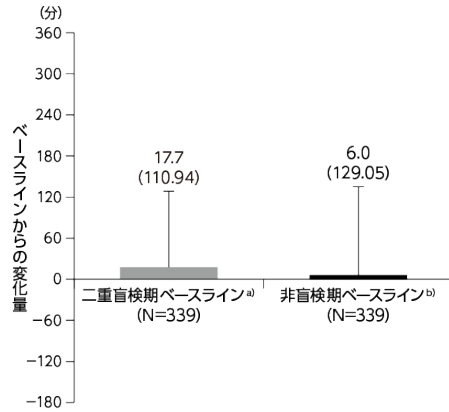
#### ジスキネジアを伴わないON時間



#### 日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間



**日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間**



a) 二重盲検期ベースラインから非盲検期の投与52週後までのON時間の変化量

b) 非盲検期ベースラインから投与52週後までのON時間の変化量

OL-Full Analysis Set 平均値 (標準偏差) 欠測値は、LOCF法で補完した。

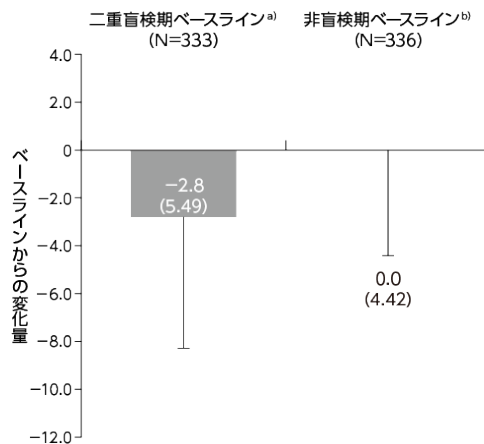
**③投与 52 週後におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量**

本剤投与により、投与 52 週後における OFF 時の UPDRS II スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量 (平均値) はそれぞれ -2.8 及び 0.0 であり、また ON 時ではそれぞれ -0.8 及び 0.4 であった。

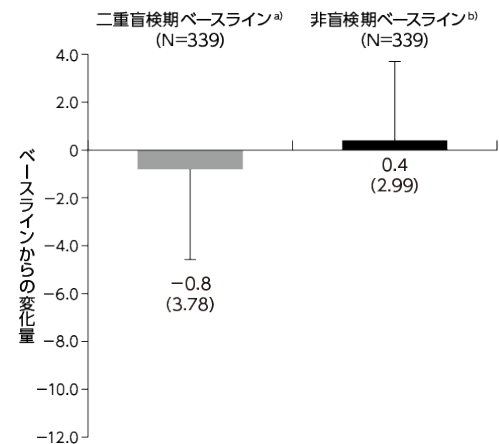
**投与 52 週後におけるベースラインからの UPDRS II スコアの変化量**

有効性検証試験 (非盲検期) の結果 (つづき)  
[BIA-91067-302 試験]

**OFF時**



**ON時**



a) 二重盲検期ベースラインから非盲検期の投与52週後までのUPDRS II スコアの変化量

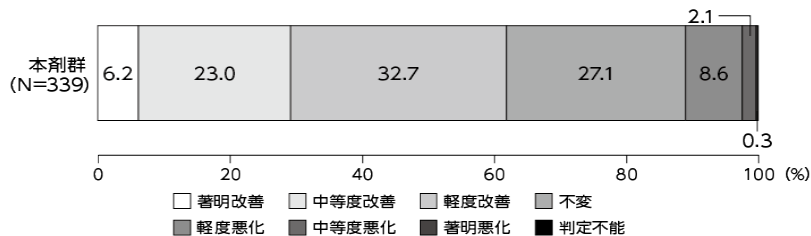
b) 非盲検期ベースラインから投与52週後までのUPDRS II スコアの変化量

OL-Full Analysis Set 平均値 (標準偏差) 欠測値は、LOCF法で補完した。

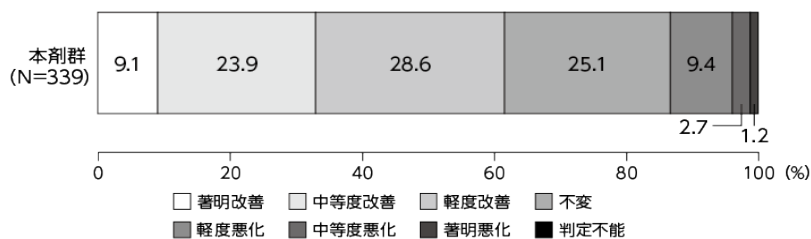
④投与 52 週後における全般症状への影響（治験担当医師の評価、患者の評価）〈参考情報〉

本剤投与により、投与 52 週後における全般症状の変化の頻度分布は、治験担当医師の評価では、著明改善 6.2%、中等度改善 23.0%、軽度改善 32.7%であった。患者の評価では、それぞれ 9.1%、23.9%、28.6%であった。

投与52週後における全般症状の頻度分布（治験担当医師の評価）



投与52週後における全般症状の頻度分布（患者の評価）



有効性検証試験（非盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-302 試験]

OL-Full Analysis Set

全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階（0：判定不能～7：著明悪化）で評価した。



有効性検証 試験（非盲検 期）の結果 （つづき） [BIA-91067- 302 試験]	<b>【安全性】</b> 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、353 例中 164 例（46.5%）に認められた。												
	<b>有害事象の発現状況</b>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 (N=353)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>すべての有害事象</td> <td>268 (75.9)</td> </tr> <tr> <td>治験薬との因果関係が否定できない有害事象</td> <td>164 (46.5)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>39 (11.0)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象<sup>a)</sup></td> <td>29 (8.2)</td> </tr> <tr> <td>死亡<sup>b)</sup></td> <td>5 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table>		本剤 (N=353)	すべての有害事象	268 (75.9)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	164 (46.5)	重篤な有害事象	39 (11.0)	投与中止に至った有害事象 <sup>a)</sup>	29 (8.2)	死亡 <sup>b)</sup>	5 (1.4)
		本剤 (N=353)											
	すべての有害事象	268 (75.9)											
	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	164 (46.5)											
	重篤な有害事象	39 (11.0)											
	投与中止に至った有害事象 <sup>a)</sup>	29 (8.2)											
	死亡 <sup>b)</sup>	5 (1.4)											
	OL-Safety Analysis Set <span style="float: right;">n (%)</span>												
a) 二重盲検期に発現した有害事象 2 例、治験薬最終投与後に発現した有害事象（死亡）1 例は含まない。													
b) 有害事象の収集期間外の1例を含む。													
<b>主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）</b> ジスキネジア 69 例（19.5%）、パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）21 例（5.9%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 19 例（5.4%）、起立性低血圧 16 例（4.5%）、悪心 9 例（2.5%）、体重減少、幻視、不眠症各 8 例（2.3%）、転倒 7 例（2.0%）													
<b>治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象</b> 頭蓋底骨折、脳出血及び頭蓋脳損傷（同一症例）、下痢及び起立性低血圧（同一症例）、ジスキネジア及び錯乱状態（同一症例）、頭部損傷、完全房室ブロック、うつ病、異常行動、幻聴、激越性うつ病各 1 例（0.3%）													
<b>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</b> ジスキネジア、幻覚各 2 例（0.6%）、パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）及び起立性低血圧（同一症例）、ジストニー及びレム睡眠異常（同一症例）、動悸及び発作性夜間呼吸困難（同一症例）、転倒及び錯乱状態（同一症例）、頭蓋底骨折、脳出血及び頭蓋脳損傷（同一症例）、パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）、頭部損傷、幻視、完全房室ブロック、暴力関連症状、過量投与、異常行動、病的賭博、無力症各 1 例（0.3%）													
<b>死亡</b> 本試験の非盲検期において、治験薬との因果関係が否定できない死亡（頭蓋底骨折、脳出血及び頭蓋脳損傷（重篤な有害事象かつ投与中止に至った有害事象と同一症例））が 1 例認められた。 PT：基本語													

本試験において使用した本剤はカプセル剤であり、国内未承認である。

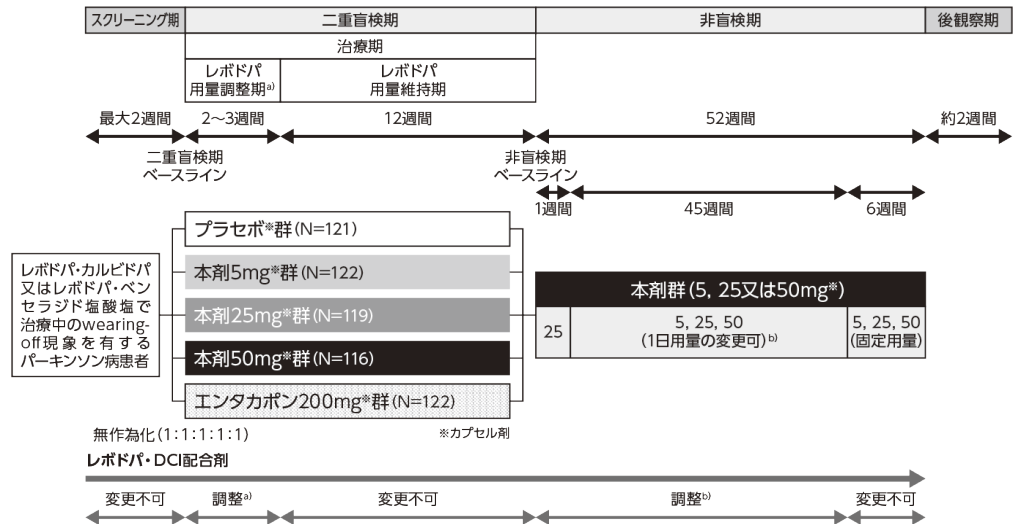
本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカボンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

一部承認外の成績が含まれるデータであるが、本試験は国内承認申請資料として提出し、評価されているため掲載している。

試験名	海外第Ⅲ相プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験（BIA-91067-301試験） <sup>5)</sup>
目的	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者を対象に、服用中のレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤に本剤（カプセル剤）を1日1回併用投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討し、有効性（主要評価項目）についてはプラセボに対する優越性及びエンタカポンに対する非劣性を検証する。さらに、1年以上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	二重盲検期：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較 非盲検期：多施設共同、非盲検、継続投与（52週間）
対象	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩で治療中のwearing-off現象を有するパーキンソン病患者600例 二重盲検期：プラセボ群121例、本剤5mg群122例、本剤25mg群119例、本剤50mg群116例、エンタカポン群122例 非盲検期：495例（二重盲検期からの移行例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・30歳以上83歳以下の男女</li> <li>・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</li> <li>・ON時の重症度が改訂Hoehn &amp; Yahr重症度分類で、Stage I～Ⅲの患者</li> <li>・1年以上レボドパ・DCI配合剤を服用しており、レボドパ・DCI配合剤により明らかな臨床的効果が認められている患者</li> <li>・1日3～8回レボドパ・DCI配合剤を服用している患者（徐放性製剤を含む）</li> <li>・スクリーニング前4週間以上の間、レボドパ・DCI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</li> <li>・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（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ・DCI配合剤の効果発現までのOFF時間を除く）の平均が1.5時間以上の患者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・非特発性パーキンソン病〔非定型パーキンソン病、二次性（後天性又は症候性）パーキンソン病、パーキンソンプラス症候群など〕の患者</li> <li>・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</li> <li>・OFF時間の症状が重度及び／又は予測できない患者</li> <li>・スクリーニング前1ヵ月以内に、併用禁止薬であるトルカポン（国内未承認）、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10mg/日以下もしくは口腔粘膜吸収剤1.25mg/日以下、又はラサギリン1mg/日以下は除く）、又は抗ドパミン作用を有する制吐剤（ドンペリドンを除く）を服用した患者</li> <li>・過去にエンタカポンを使用したことがある患者</li> <li>・アポモルヒネ、<math>\alpha</math>-メチルドパもしくはレセルピンをスクリーニング前1ヵ月以内に使用した、又は治験期間中に使用することが予想される患者</li> <li>・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</li> <li>・深部脳刺激療法を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</li> <li>・パーキンソン病に対する定位脳手術を受けたことがある、又は治験期間中に受ける予定がある患者 等</li> </ul>
投与方法	スクリーニング期（最大2週間）、二重盲検期（14～15週間）、非盲検期（OL；52週間）、後観察期（約2週間）とした。 二重盲検期は、レボドパ・DCI配合剤（日中、1日3～8回）の併用下で、本剤群は本剤（カプセル剤）5、25又は50mgを1日1回就寝前、かつプラセボをレボドパ・DCI

配合剤と同時投与し、エンタカポン群はエンタカポン200mgをレボドパ・DCI配合剤と同時投与、かつプラセボを1日1回就寝前に投与し、プラセボ群はプラセボをレボドパ・DCI配合剤と同時投与、かつプラセボを1日1回就寝前に投与した。非盲検期は、本剤5、25又は50mg（最初の1週間は25mg）を1日1回就寝前に投与した。いずれも就寝前は1日の最終のレボドパ・DCI配合剤投与から1時間以上経過後に投与した。

投与方法  
(つづき)



【本剤及びレボドパ・DCI配合剤の用法・用量】

- a) 治験担当医師が患者の反応により必要と判断した場合、レボドパ・DCI配合剤の1日用量の減量を可（ただし、投与回数の変更不可、ベースライン時の1日用量以下）とした。再増量は可とするが、ベースライン時の1日用量以下とした。
- b) 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、本剤50mg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、レボドパ・DCI配合剤の1日用量のみを調整し、それでも不十分な場合に、本剤の服用量に応じ段階的に減量可とした（50mg→25mg→5mg）。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本剤のみの用量調整を行った。レボドパ・DCI配合剤及び本剤の用量調整は、本剤投与時の患者の反応及び忍容性に基づいて行った。
- DCI：ドパ脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパ又はベンセラジド塩酸塩）

評価項目

	二重盲検期	非盲検期
有効性		
主要評価項目	最終評価時におけるベースラインに対するOFF時間の変化量	—
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>各時点におけるベースラインに対するOFF時間の変化量</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対するON時間の変化量（ON時間（合計）、ジスキネジアを伴わないON時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間）</li> <li>最終評価時におけるOFF時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時におけるON時間レスポンスの割合</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対するOFF時及びON時のUPDRS II（日常生活動作）スコアの変化量</li> <li>最終評価時における全般症状の変化（治験担当医師の評価）</li> <li>最終評価時における全般症状の変化（患者の評価）</li> </ul> 等	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに対するOFF時間の変化量</li> <li>ベースラインに対するON時間の変化量（ON時間（合計）、ジスキネジアを伴わないON時間、日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間、日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間）</li> <li>最終評価時におけるベースラインに対するOFF時及びON時のUPDRS II（日常生活動作）スコアの変化量</li> <li>最終評価時における全般症状の変化（治験担当医師の評価）</li> <li>最終評価時における全般症状の変化（患者の評価）</li> </ul> 等

<p>評価項目 (つづき)</p>	<p>安全性</p>	<p>治験薬投与開始後に発現した有害事象（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)</p>
	<p>二重盲検期最終評価時：レボドパ用量調整期間（投与開始後 2-3 週間）終了 12 週間後（投与 14-15 週後）  非盲検期最終評価時：非盲検期間に得られた最後の値 [投与 52 週後（治験終了来院）又は治験中止来院] とした。なお、UPDRS は本剤投与期間中の最後の評価、OFF 時間/ON 時間は本剤投与期間中に得られた最後から 3 日分（3 日未満の場合は得られた日数分）の症状日誌の平均値とした。</p>	

		[患者背景]				
		プラセボ群 (N=120)	本剤			エンタカボン群 (N=120)
		5mg 群 (N=119)	25mg 群 (N=116)	50mg 群 (N=115)		
性別*	男性	71 (58.7%)	71 (58.2%)	67 (56.3%)	69 (60.0%)	76 (62.3%)
	女性	50 (41.3%)	51 (41.8%)	52 (43.7%)	46 (40.0%)	46 (37.7%)
年齢 (歳) *		64.3 (9.25)	63.6 (9.30)	64.4 (8.98)	63.5 (9.22)	63.7 (8.78)
人種/民族*	白人	121 (100%)	122 (100%)	119 (100%)	115 (100%)	122 (100%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *		27.1 (4.25)	26.4 (4.45)	26.8 (4.29)	27.1 (4.61)	27.1 (4.64)
パーキンソン病罹病期間 (年)		7.7 (4.19)	7.5 (3.59)	7.2 (4.14)	7.0 (3.84)	7.1 (4.12)
運動症状日内変動の発現 からの期間 (年)		2.2 (1.87)	2.3 (2.32)	2.3 (2.51)	2.2 (2.29)	2.2 (2.13)
レボドパ・DCI 配合剤投与 の有無						
レボドパ・カルビドパ		66 (55.0%)	55 (46.2%)	59 (50.9%)	61 (53.0%)	64 (53.3%)
レボドパ・ベンセラジド		66 (55.0%)	73 (61.3%)	62 (53.4%)	59 (51.3%)	61 (50.8%)
レボドパ・カルビドパ 及びベンセラジド		12 (10.0%)	9 (7.6%)	5 (4.3%)	5 (4.3%)	5 (4.2%)
レボドパ使用期間 (年)		5.8 (3.69)	5.8 (3.46)	5.9 (3.91)	5.3 (3.81)	5.6 (4.10)
レボドパ1日平均投与量 (mg)		675 (302.1)	642 (310.3)	654 (324.3)	695 (337.5)	645 (329.7)
抗パーキンソン病薬併用 の有無						
速放性レボドパ製剤		114 (95.0%)	111 (93.3%)	110 (94.8%)	112 (97.4%)	116 (96.7%)
徐放性レボドパ製剤		44 (36.7%)	44 (37.0%)	36 (31.0%)	34 (29.6%)	34 (28.3%)
速放性及び徐放性 レボドパ製剤		38 (31.7%)	36 (30.3%)	30 (25.9%)	31 (27.0%)	30 (25.0%)
ドパミンアゴニスト		88 (73.3%)	69 (58.0%)	78 (67.2%)	79 (68.7%)	84 (70.0%)
MAO 阻害薬		23 (19.2%)	20 (16.8%)	24 (20.7%)	25 (21.7%)	28 (23.3%)
抗コリン薬		7 (5.8%)	3 (2.5%)	8 (6.9%)	8 (7.0%)	6 (5.0%)
アマンタジン		28 (23.3%)	21 (17.6%)	29 (25.0%)	26 (22.6%)	29 (24.2%)
ジスキネジア発現 (UPDRS item 32)		50 (41.7%)	56 (47.1%)	49 (42.2%)	51 (44.3%)	51 (42.5%)
OFF 時間 (時間)		6.2 (1.78)	6.7 (2.14)	6.9 (2.20)	6.2 (1.78)	6.5 (2.17)
総覚醒時間の割合 (%)		38.2 (10.84)	40.9 (12.25)	42.2 (12.94)	38.7 (10.45)	40.2 (12.89)
ON 時間 (合計) (時間)		10.0 (2.01)	9.7 (2.28)	9.4 (2.26)	9.9 (2.05)	9.6 (2.15)
総覚醒時間の割合 (%)		61.8 (10.84)	59.1 (12.25)	57.8 (12.94)	61.3 (10.45)	59.8 (12.89)
日常生活に支障がないジ スキネジアを伴う ON 時 間 (時間)		1.1 (1.76)	1.1 (1.95)	0.9 (1.82)	1.0 (1.91)	1.1 (1.66)
総覚醒時間の割合 (%)		6.8	6.8	5.3	6.2	6.8
日常生活に支障があるジ スキネジアを伴う ON 時 間 (時間)		0.4 (1.10)	0.4 (1.18)	0.3 (0.79)	0.3 (0.98)	0.3 (0.92)
総覚醒時間の割合 (%)		2.5 (6.72)	2.5 (6.99)	1.6 (4.86)	1.9 (5.91)	1.9 (6.52)
UPDRS						
合計スコア (I、II[ON 時]、III[ON時])		37.6 (16.56)	38.2 (16.16)	40.1 (18.56)	38.8 (18.99)	35.4 (19.98)
II (OFF時)		18.6 (7.02)	17.8 (6.22)	18.5 (7.30)	18.9 (6.61)	18.0 (7.88)
III (ON時)		27.6 (11.68)	28.5 (11.90)	29.0 (12.93)	28.4 (13.74)	25.8 (13.80)
改訂 Hoehn & Yahr 重症 度分類 (ON時)		2.4 (0.51)	2.4 (0.42)	2.4 (0.52)	2.4 (0.52)	2.3 (0.55)
Schwab & England ADL Scale (ON時)		82.6 (11.31)	82.9 (10.36)	81.9 (12.01)	82.9 (11.90)	82.5 (11.97)

Full Analysis Set 平均値 (標準偏差)  
\*Safety Analysis Set (プラセボ群 N=121、5mg 群 N=122、25mg 群 N=119、50mg 群 N=115、エンタカボン群 N=122)

結 果  
[BIA-91067-  
301 試験]

二重盲検期（プラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験）

〔有効性〕

〔主要評価項目〕

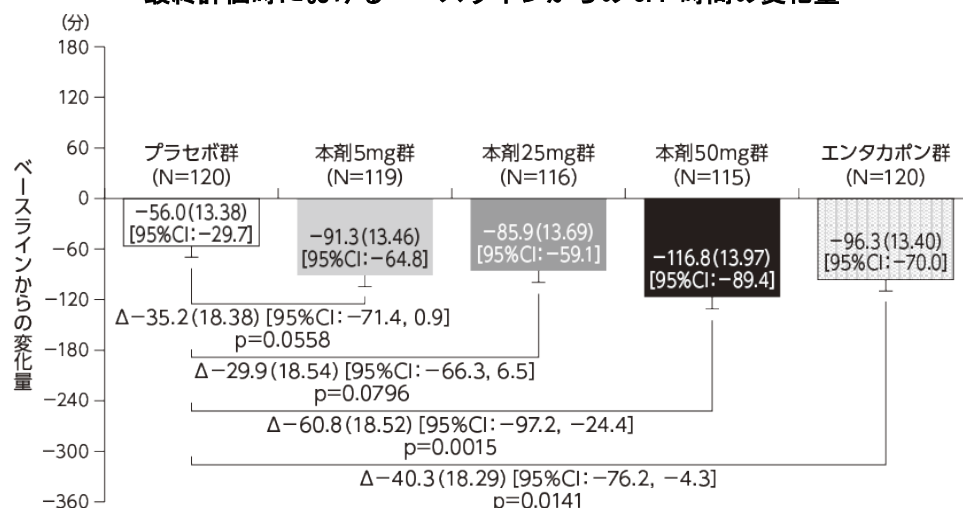
最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量

最終評価時におけるベースラインからのOFF時間の変化量（最小二乗平均値）<sup>a)</sup>は、本剤5mg群-91.3分、25mg群-85.9分、50mg群-116.8分、プラセボ群-56.0分、エンタカボン群-96.3分であった。

本剤各用量群とプラセボ群との比較において、群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤5mg群-35.2 [-71.4, 0.9] 分、25mg群-29.9 [-66.3, 6.5] 分であり、プラセボ群に対する優越性は検証されなかった（それぞれ調整済み $p=0.0558$ 、 $p=0.0796$ ）<sup>a)</sup>。本剤50mg群では-60.8 [-97.2, -24.4] 分であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（調整済み $p=0.0015$ ）<sup>a)</sup>。さらに、本剤50mg群とエンタカボン群との比較において、群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、-26.2 [-63.8, 11.4] 分であり、非劣性が検証された（非劣性マージン：30分、調整済み $p=0.00518$ ）<sup>a)</sup>。

a) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

最終評価時におけるベースラインからの OFF 時間の変化量



有効性検証試験（二重盲検期）の結果 [BIA-91067-301 試験]

Full Analysis Set

変化量及び群間差（△）は最小二乗平均値（標準誤差） [95%信頼区間（CI）] で示した。

		本剤5mg群	本剤 25mg 群	本剤 50mg 群
エンタカボン群との群間差	最小二乗平均値 (SE) [95%CI] (分)	-3.2 (18.92) [-40.4, 33.9]	-4.4 (19.15) [-42.0, 33.2]	-26.2 (19.13) [-63.8, 11.4]
	調整済みp値	0.07993	0.07993	0.00518

Per-protocol Set SE：標準誤差

最終評価時：投与14-15週後 欠測値は、LOCF法で補完した。

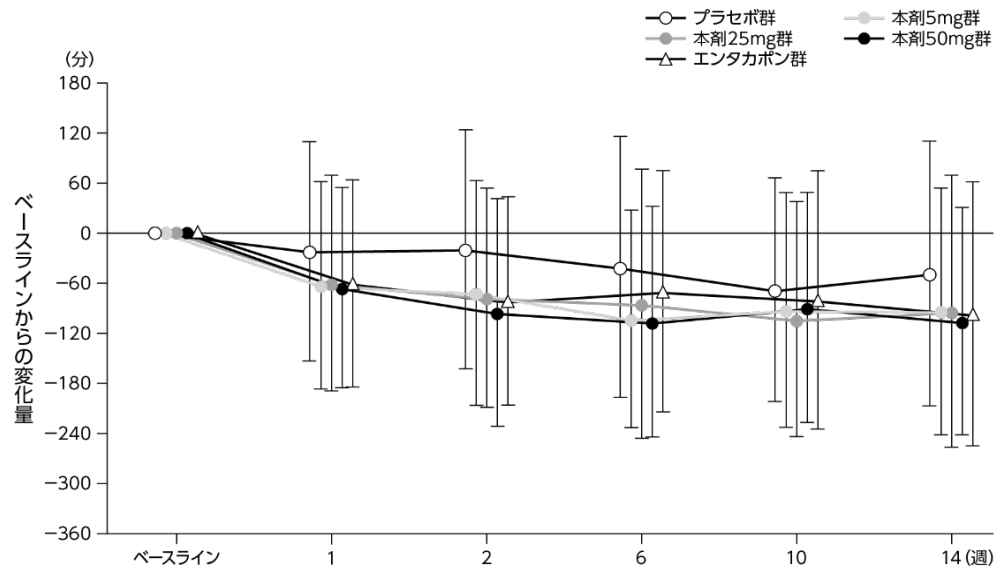
多重性を調整するためsequential gatekeeping procedureを適用し、投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて本剤群のプラセボ群に対する優越性、エンタカボン群に対する非劣性（非劣性マージン：30分）を検証した（有意水準：片側2.5%（両側5%に相当））。

【副次評価項目】

①各時点におけるベースラインに対する OFF 時間の変化量

各評価時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量（平均値）は、本剤 5mg 群では-102.6~-62.4 分、25mg 群では-102.9~-59.7 分、50mg 群では-106.0~-65.2 分、プラセボ群では-67.6~-19.3 分、エンタカポン群では-96.6~-60.1 分で推移した。

各時点におけるベースラインからのOFF時間の変化量の推移



	ベースライン	1	2	6	10	14 (週)
プラセボ群 (N)	120	117	115	112	112	117
本剤5mg群 (N)	119	118	117	112	110	113
本剤25mg群 (N)	116	116	113	110	109	113
本剤50mg群 (N)	115	113	111	108	108	111
エンタカポン群 (N)	120	117	117	111	108	114

Full Analysis Set 平均値±標準偏差

有効性検証  
試験（二重盲  
検期）の結果  
（つづき）

[BIA-91067-  
301 試験]

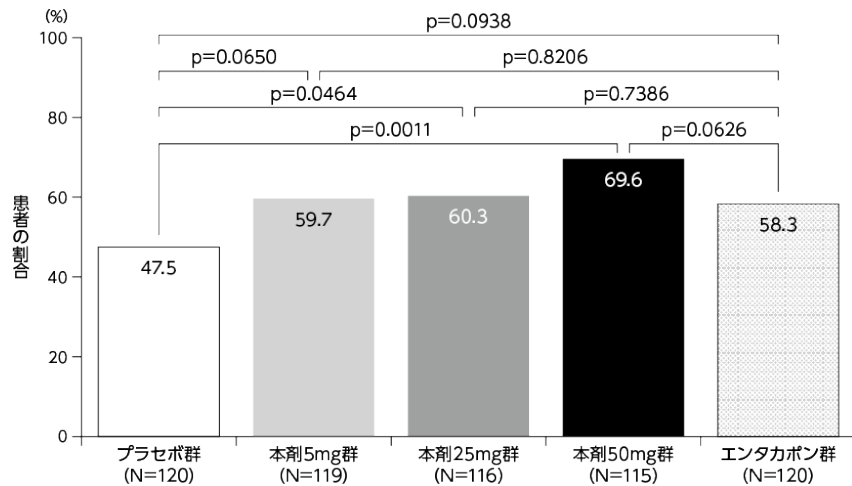
②最終評価時における OFF 時間レスポonderの割合／最終評価時における ON 時間レスポonderの割合

最終評価時におけるOFF時間レスポonder（60分）の割合は、本剤5mg群59.7%、25mg群60.3%、50mg群69.6%、プラセボ群47.5%、エンタカポン群58.3%であり、プラセボ群に比べて、本剤5mg群では有意差は認められなかった（ $p=0.0650$ ）<sup>a)</sup>。本剤25mg群及び50mg群では有意に高値であった（それぞれ $p=0.0464$ 、 $p=0.0011$ ）<sup>a)</sup>。また、ON時間レスポonder（60分）の割合は、本剤5mg群54.6%、25mg群56.9%、50mg群65.2%、プラセボ群45.8%、エンタカポン群57.5%であり、プラセボ群に比べて、本剤5mg群及び25mg群では有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.1690$ 、 $p=0.0947$ ）<sup>a)</sup>。本剤50mg群では有意に高値であった（ $p=0.0028$ ）<sup>a)</sup>。本剤50mg群はエンタカポン群と比べて、OFF時間レスポonder（60分）、ON時間レスポonder（60分）の割合は、いずれも有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.0626$ 、 $p=0.1479$ ）<sup>a)</sup>。

a) 地域を層別因子としたpairwise Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出した。

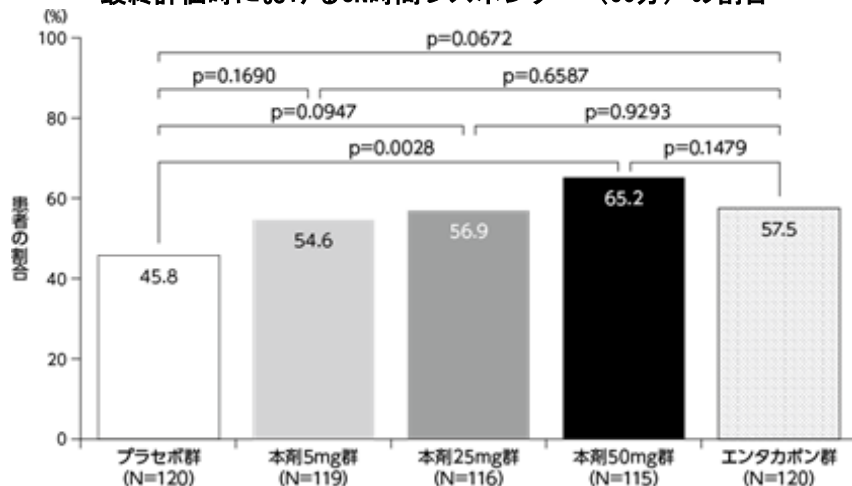
有効性検証  
試験（二重盲  
検期）の結果  
（つづき）  
[BIA-91067-  
301 試験]

### 最終評価時におけるOFF時間レスポナー（60分）の割合



ベースラインと比べてOFF時間が60分以上減少した患者をOFF時間レスポナー（60分）とした。  
Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後  
p値は地域を層別因子としたpairwise Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出した。

### 最終評価時におけるON時間レスポナー（60分）の割合



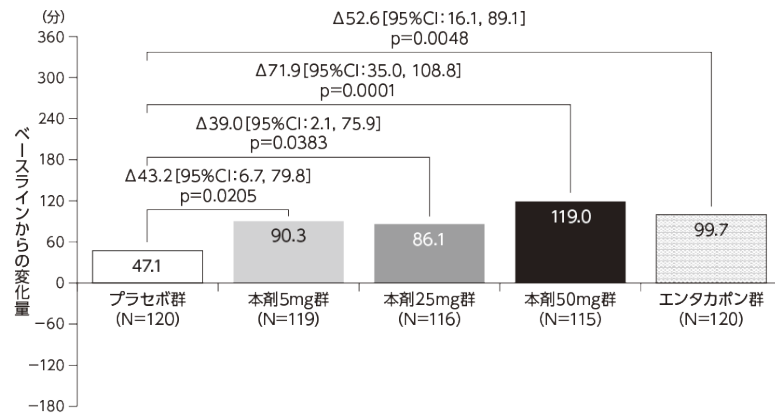
ベースラインと比べてON時間（合計）が60分以上増加した患者をON時間レスポナー（60分）とした。  
Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後  
p値は地域を層別因子としたpairwise Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出した。

### ③最終評価時におけるベースラインに対するON時間の変化量

最終評価時におけるベースラインからのON時間（合計）の変化量（最小二乗平均値）<sup>a)</sup>は、本剤5mg群90.3分、25mg群86.1分、50mg群119.0分、プラセボ群47.1分、エンタカポン群99.7分であった。プラセボ群との群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤5mg群43.2 [6.7, 79.8] 分、25mg群39.0 [2.1, 75.9] 分、50mg群71.9 [35.0, 108.8] 分であり、いずれもプラセボ群に比べてON時間（合計）を有意に延長した（それぞれ $p=0.0205$ 、 $p=0.0383$ 、 $p=0.0001$ ）<sup>a)</sup>。また、エンタカポン群との群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）<sup>a)</sup>は、本剤5mg群-9.4 [-45.9, 27.1] 分、25mg群-13.6 [-50.4, 23.1] 分、50mg群19.3 [-17.6, 56.2] 分であり、有意差は認められなかった<sup>a)</sup>。そのうち、ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計の変化量<sup>a)</sup>は、本剤5mg群85.9分、25mg群84.7分、50mg群109.1分、プラセボ群46.5分、エンタカポン群94.1分であり、プラセボ群との群間差において本剤5mg群及び50mg群では有意差が認められた（それぞれ $p=0.0442$ 、 $p=0.0016$ ）<sup>a)</sup>。  
a) 投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

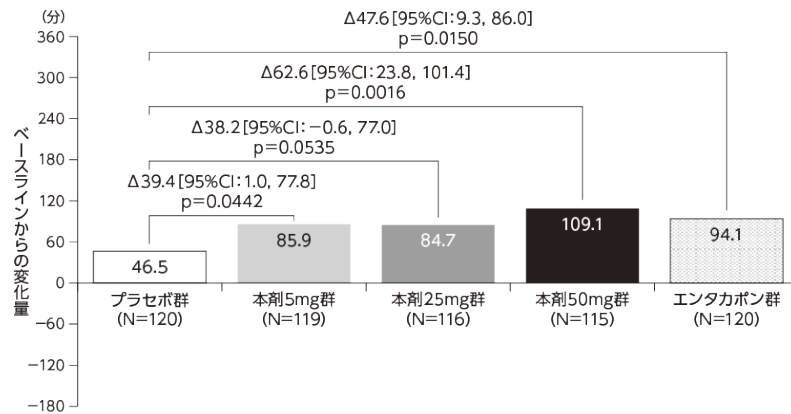


### 最終評価時におけるベースラインからのON時間（合計）の変化量



		本剤5mg群	本剤25mg群	本剤50mg群
エンタカポン群との群間差	最小二乗平均値 [95%CI] (分)	-9.4 [-45.9, 27.1]	-13.6 [-50.4, 23.1]	19.3 [-17.6, 56.2]

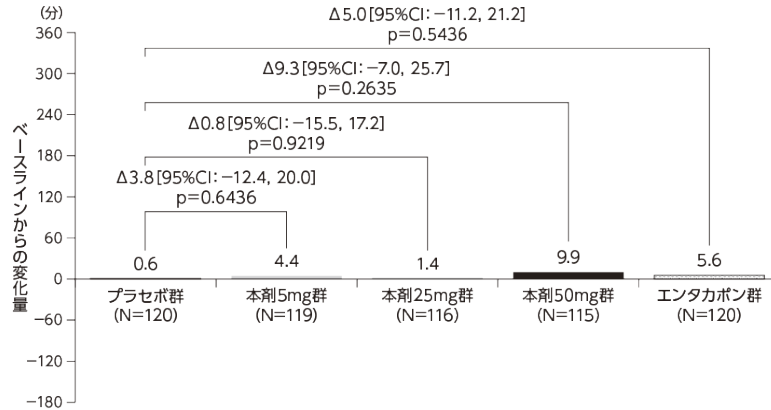
### ジスキネジアを伴わないON時間と日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間の合計



		本剤5mg群	本剤25mg群	本剤50mg群
エンタカポン群との群間差	最小二乗平均値 [95%CI] (分)	-8.2 [-46.6, 30.1]	-9.4 [-48.0, 29.1]	15.0 [-23.8, 53.7]

有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-301 試験]

### 日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間



		本剤5mg群	本剤25mg群	本剤50mg群
エンタカポン群	最小二乗平均値	-1.2	-4.2	4.3
	との群間差 [95%CI] (分)	[-17.4, 15.0]	[-20.5, 12.1]	[-12.0, 20.7]

Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 欠測値は、LOCF法で補完した。投与群及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。変化量及び群間差 (Δ) は最小二乗平均値 [95%信頼区間 (CI)] で示した。

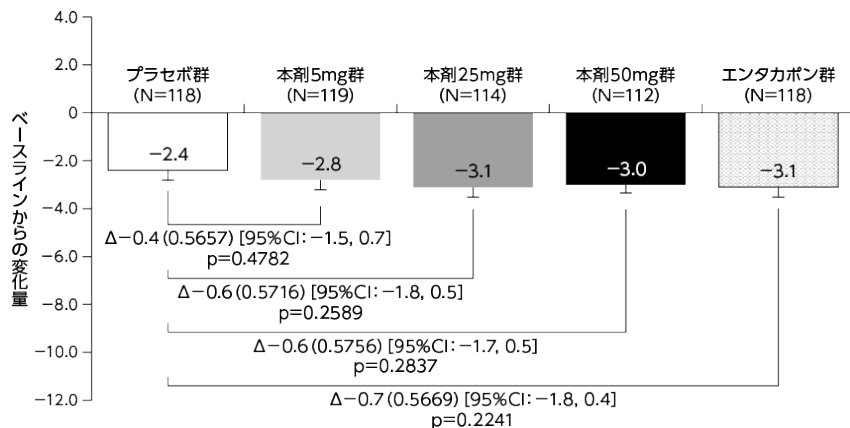
#### ④最終評価時におけるベースラインに対するOFF時及びON時のUPDRS II (日常生活動作) スコアの変化量

有効性検証試験 (二重盲検期) の結果 (つづき)  
[BIA-91067-301 試験]

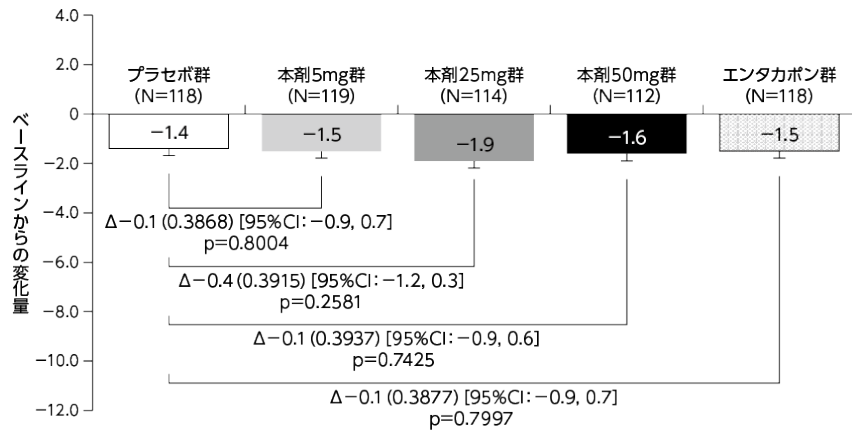
最終評価時におけるOFF時のベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量 (最小二乗平均値) <sup>a)</sup>は本剤5mg群-2.8、25mg群-3.1、50mg群-3.0、プラセボ群-2.4、エンタカポン群-3.1であり、また、ON時のベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量 (最小二乗平均値) <sup>a)</sup>は、本剤5mg群-1.5、25mg群-1.9、50mg群-1.6、プラセボ群-1.4、エンタカポン群-1.5であった。OFF時及びON時のプラセボ群との群間差において、本剤各用量群及びエンタカポン群のいずれも有意差は認められなかった (OFF時、ON時いずれも  $p > 0.05$ ) <sup>a)</sup>。

a) 様々な組み合わせを因子及び共変量とした共分散分析を用いて推定した。

#### 最終評価時におけるベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量 OFF時



最終評価時におけるベースラインからのUPDRS IIスコアの変化量  
ON時



Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後 欠測値は、LOCF法で補完した。  
様々な組み合わせを因子及び共変量とした共分散分析を用いて推定した。  
変化量及び群間差 (Δ) は最小二乗平均値 (標準誤差) [95%信頼区間 (CI)] で示した。

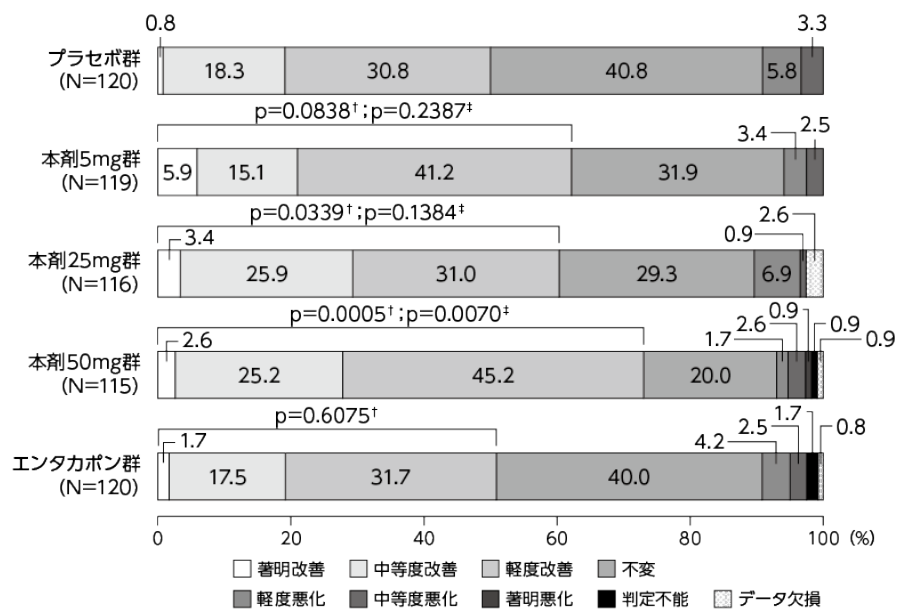
⑤最終評価時における全般症状への影響 (治験担当医師の評価) <参考情報>

最終評価時における全般症状の変化の頻度分布は、治験担当医師の評価では、軽度改善以上 (合計) の割合は、本剤5mg群62.2%、25mg群60.3%、50mg群73.0%、プラセボ群49.9%及びエンタカボン群50.9%であり、プラセボ群との比較では本剤25mg群及び50mg群で有意差が認められ (それぞれp=0.0339、p=0.0005) a)、また、エンタカボン群との比較では、本剤50mg群で有意差が認められた (p=0.0070) a)。

a) 地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。

有効性検証  
試験 (二重盲  
検期) の結果  
(つづき)  
[BIA-91067-  
301 試験]

最終評価時における全般症状の頻度分布 (治験担当医師の評価)



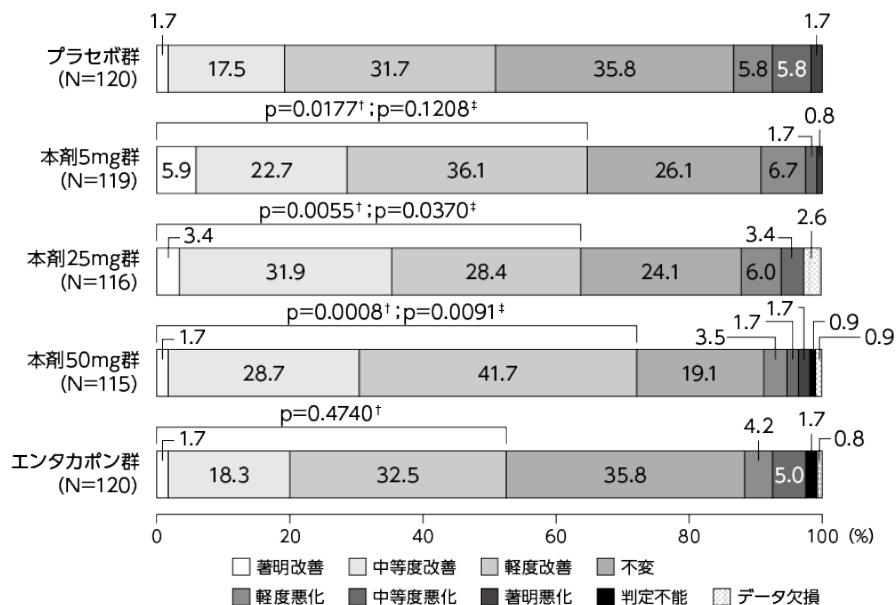
Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後  
p値は、地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。  
† : vs.プラセボ群 ‡ : vs.エンタカボン群  
全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階 (0：判定不能～7：著明悪化) で評価した。

⑥最終評価時における全般症状への影響（患者の評価）〈参考情報〉

最終評価時における全般症状の変化の頻度分布は、患者の評価では、軽度改善以上（合計）の割合は、本剤5mg群64.7%、25mg群63.7%、50mg群72.1%、プラセボ群50.9%及びエンタカポン群52.5%であり、プラセボ群との比較では、本剤5mg群、25mg群及び50mg群で有意差が認められ（それぞれ $p=0.0177$ 、 $p=0.0055$ 及び $p=0.0008$ ）<sup>a)</sup>、また、エンタカポン群との比較では、25mg群及び50mg群で有意差が認められた（それぞれ $p=0.0370$ 、 $p=0.0091$ ）<sup>a)</sup>。

a) 地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。

最終評価時における全般症状の頻度分布（患者の評価）



有効性検証試験（二重盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-301 試験]

Full Analysis Set 最終評価時：投与14-15週後

p値は、地域で層別したノンパラメトリック van Elteren検定を用いて算出した。

†：vs.プラセボ群 ※：vs.エンタカポン群

全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階（0：判定不能～7：著明悪化）で評価した。

有効性検証  
試験（二重盲  
検期）の結果  
（つづき）  
[BIA-91067-  
301 試験]

**【安全性】**

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤5mg群で122例中34例（27.9%）、25mg群で119例中35例（29.4%）、50mg群で115例中37例（32.2%）、プラセボ群で121例中29例（24.0%）、エンタカポン群で122例中41例（33.6%）に認められた。

**有害事象の発現状況**

	プラセボ群 (N=121)	本剤			エンタカポン群 (N=122)
		5mg 群 (N=122)	25mg 群 (N=119)	50mg 群 (N=115)	
すべての有害事象	60 (49.6)	63 (51.6)	65 (54.6)	62 (53.9)	69 (56.6)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	29 (24.0)	34 (27.9)	35 (29.4)	37 (32.2)	41 (33.6)
重篤な有害事象	6 (5.0)	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.5)	8 (6.6)
投与中止に至った有害 事象	8 (6.6)	7 (5.7)	8 (6.7)	5 (4.3)	8 (6.6)
死亡	0	0	0	0	0

Safety Analysis Set

n (%)

**主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）**

- ・プラセボ群：ジスキネジア5例（4.1%）、多汗症3例（2.5%）
- ・本剤5mg群：ジスキネジア16例（13.1%）、便秘3例（2.5%）
- ・本剤25mg群：ジスキネジア9例（7.6%）、幻覚6例（5.0%）、浮動性めまい、不眠症各4例（3.4%）、口内乾燥、悪心各3例（2.5%）
- ・本剤50mg群：ジスキネジア17例（14.8%）、不眠症6例（5.2%）、便秘、悪心、体重減少、頭痛各3例（2.6%）
- ・エンタカポン群：ジスキネジア9例（7.4%）、悪心6例（4.9%）、浮動性めまい、不眠症各4例（3.3%）

**治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象**

- ・プラセボ群：急性膵炎及び急性肝炎（同一症例）、表在拡大型黒色腫（病期不明）、視力障害、肝酵素上昇各1例（0.8%）
- ・本剤5mg群：基底細胞癌、肝酵素上昇各1例（0.8%）
- ・本剤50mg群：ジスキネジア1例（0.9%）
- ・エンタカポン群：肺塞栓症、不安定狭心症及び急性肺性心（同一症例）、失神各1例（0.8%）

**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**

- ・プラセボ群：筋緊張低下、流涎過多及び運動機能障害（同一症例）、急性膵炎及び急性肝炎（同一症例）、肝酵素上昇、下痢、頭痛、薬効低下、振戦、すくみ現象各1例（0.8%）
- ・本剤5mg群：ジスキネジア2例（1.6%）、嚥下障害、筋肉痛、幻視、肝酵素上昇、腹痛各1例（0.8%）
- ・本剤25mg群：発疹、睡眠発作及び筋肉内出血（同一症例）、嘔吐、幻視、筋力低下、幻覚、不眠症、浮動性めまい各1例（0.8%）
- ・本剤50mg群：消化不良、動悸、幻視、幻聴、味覚異常各1例（0.9%）
- ・エンタカポン群：下痢2例（1.6%）、薬効低下及び遺尿（同一症例）、不安定狭心症、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、失神各1例（0.8%）

**死亡**

本試験の二重盲検期において、死亡例は認められなかった。

**非盲検期（長期継続投与試験）**

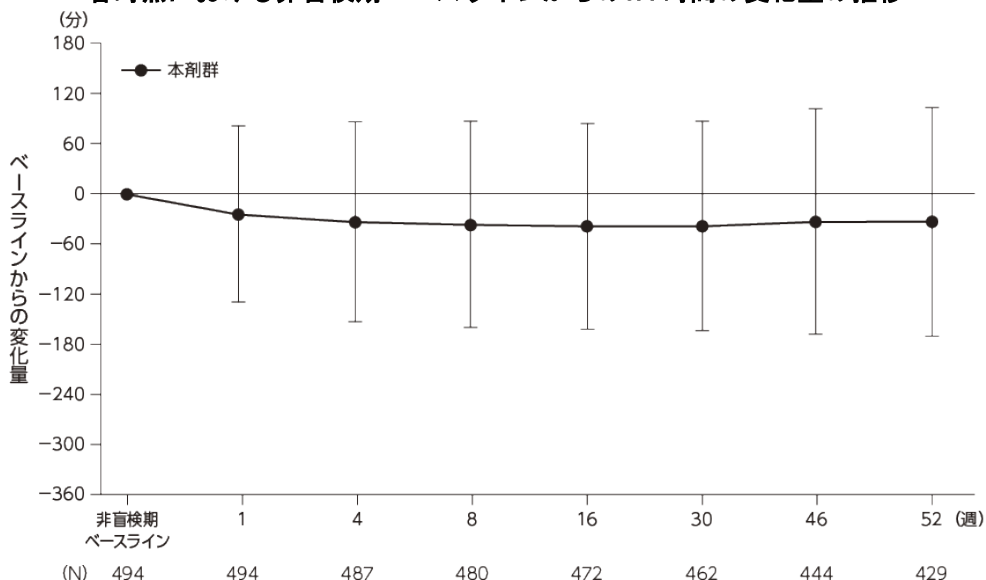
**[有効性]**

**[副次評価項目]**

**①ベースラインに対する OFF 時間の変化量**

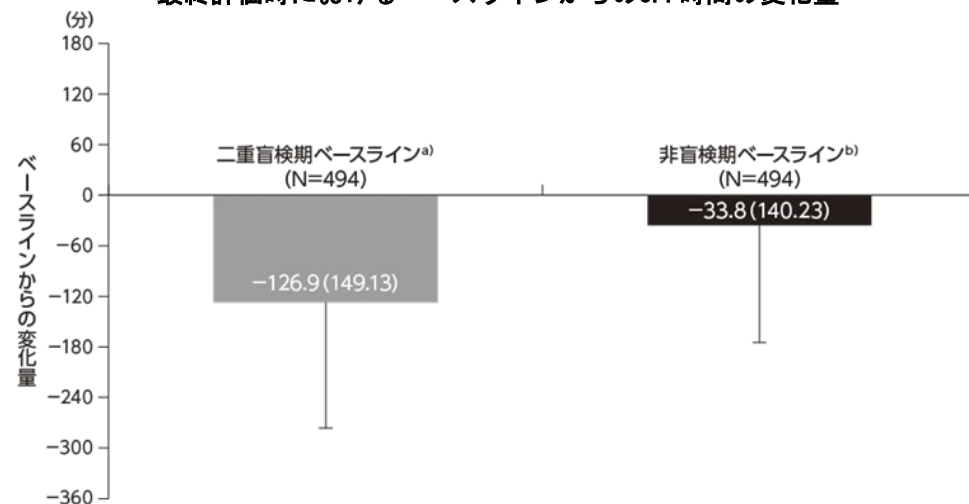
本剤投与により、非盲検期におけるOFF時間の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-134.1~-93.1分及び-39.3~-24.6分であり、最終評価時におけるベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-126.9分及び-33.8分であった。

**各時点における非盲検期ベースラインからのOFF時間の変化量の推移**



OL-Full Analysis Set 平均値±標準偏差

**最終評価時におけるベースラインからのOFF時間の変化量**



a) 二重盲検期ベースラインから非盲検期の最終評価時までのOFF時間の変化量

b) 非盲検期ベースラインから最終評価時までのOFF時間の変化量

OL-Full Analysis Set 平均値 (標準偏差)

最終評価時：非盲検期間に得られた最後の値 [投与52週後 (治験終了来院) 又は治験中止来院] とした。OFF時間は本剤投与期間中に得られた最後から3日分 (3日未満の場合は得られた日数分) の症状日誌の平均値とした。

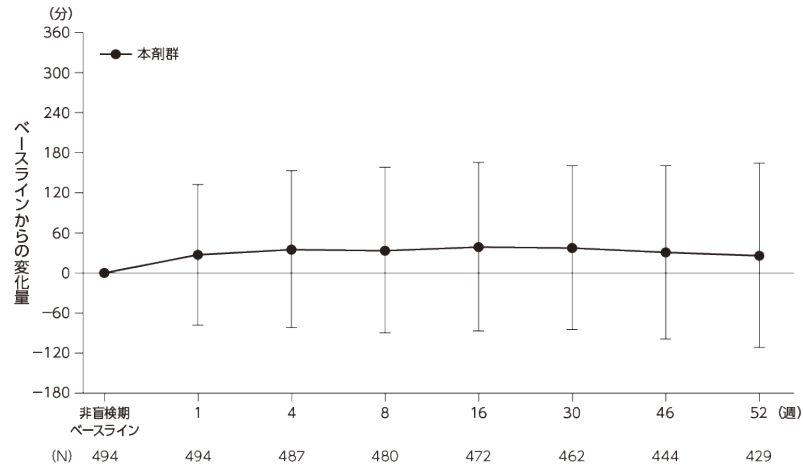
**②ベースラインに対するON時間の変化量**

本剤投与により、非盲検期におけるON時間（合計）の二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ91.5~131.3分及び26.4~38.8分であった。

有効性検証試験（非盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-301 試験]

最終評価時におけるON時間（合計）の変化量はそれぞれ119.7分及び28.1分であり、そのうちジスキネジアを伴わないON時間の変化量が112.6分及び32.0分であった。

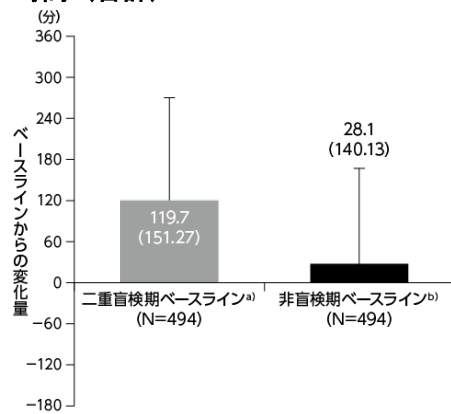
**各時点における非盲検期ベースラインからのON時間（合計）の変化量の推移**



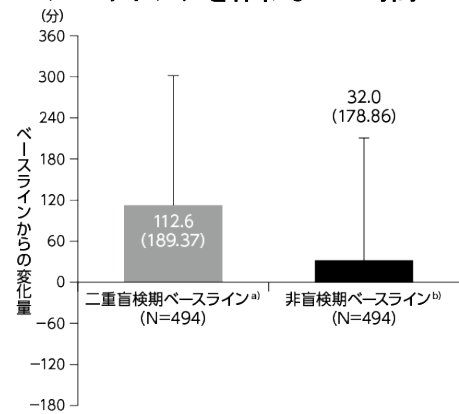
OL-Full Analysis Set 平均値±標準偏差

**最終評価時におけるベースラインからのON時間の変化量**

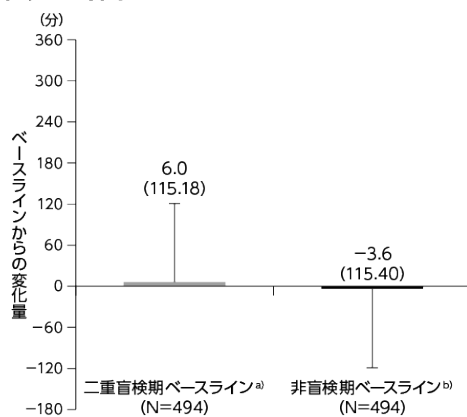
**ON時間（合計）**



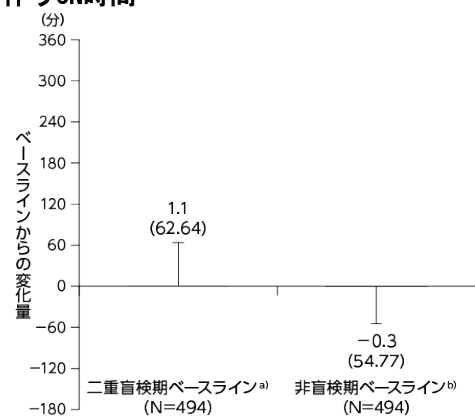
**ジスキネジアを伴わないON時間**



**日常生活に支障がないジスキネジアを伴うON時間**



**日常生活に支障があるジスキネジアを伴うON時間**



- a) 二重盲検期ベースラインから非盲検期の最終評価時までのON時間の変化量
- b) 非盲検期ベースラインから最終評価時までのON時間の変化量

OL-Full Analysis Set 平均値（標準偏差）

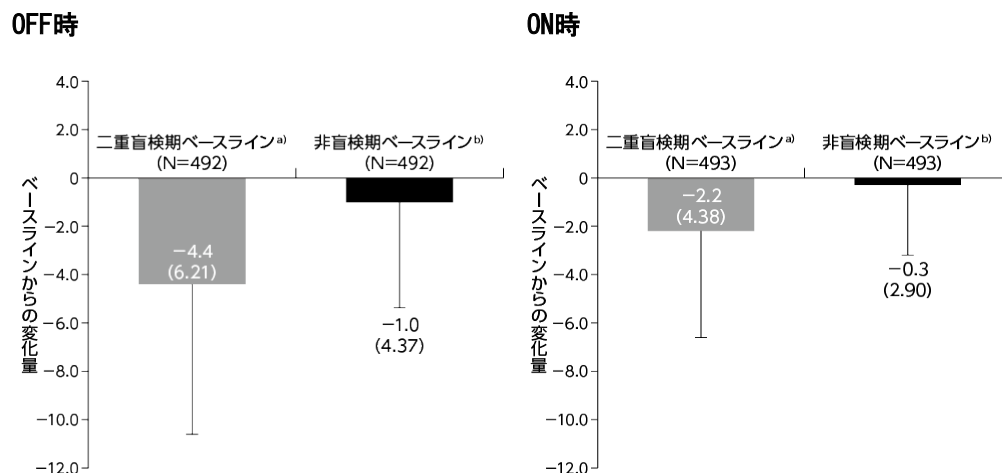
最終評価時：非盲検期間に得られた最後の値 [投与 52 週後（治験終了来院）又は治験中止来院] とした。ON 時間は本剤投与期間中に得られた最後から 3 日分（3 日未満の場合は得られた日数分）の症状日誌の平均値とした。

有効性検証試験（非盲検期）の結果（つづき）  
[BIA-91067-301 試験]

### ③最終評価時におけるベースラインに対する OFF 時及び ON 時の UPDRS II スコアの変化量

本剤投与により、最終評価時における OFF 時の UPDRS II スコアの二重盲検期及び非盲検期ベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-4.4 及び-1.0 であり、また ON 時ではそれぞれ-2.2 及び-0.3 であった。

#### 最終評価時におけるベースラインからの UPDRS II スコアの変化量



a) 二重盲検期ベースラインから非盲検期の最終評価時までの UPDRS II スコアの変化量

b) 非盲検期ベースラインから最終評価時までの UPDRS II スコアの変化量

有効性検証試験（非盲検期）の結果（つづき）

[BIA-91067-301 試験]

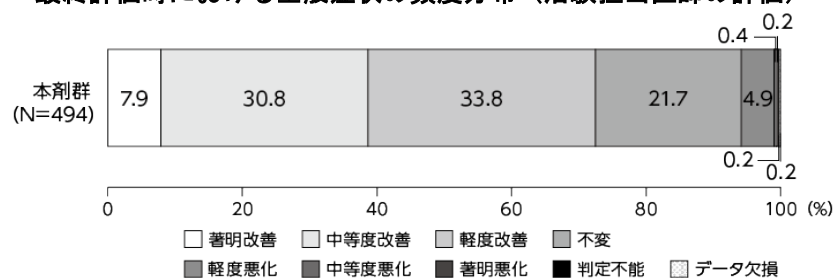
OL-Full Analysis Set 平均値（標準偏差）

最終評価時：本剤投与期間中の最後の評価

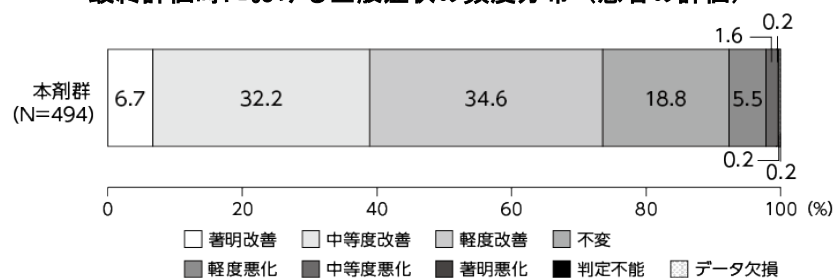
### ④最終評価時における全般症状への影響（治験担当医師の評価、患者の評価）〈参考情報〉

最終評価時における全般症状の変化の頻度分布は、治験担当医師の評価では、軽度改善以上（合計）の割合は 72.5%、患者の評価では 73.5%であった。

#### 最終評価時における全般症状の頻度分布（治験担当医師の評価）



#### 最終評価時における全般症状の頻度分布（患者の評価）



全般症状の評価：全般症状の変化を治験参加前の状態と比較し、8段階（0：判定不能～7：著明悪化）で評価した。



有効性検証試験（非盲検期）の結果（つづき） [BIA-91067-301 試験]	<b>【安全性】</b>	
	治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、495 例中 177 例（35.8%）に認められた。	
	<b>有害事象の発現状況</b>	
	本剤（N=495）	
	すべての有害事象	337（68.1）
	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	177（35.8）
	重篤な有害事象	48（9.7）
	投与中止に至った有害事象	27（5.5） <sup>a)</sup>
	死亡	11（2.2）
	OL-Safety Analysis Set	n（%）
	a) 有害事象のために治験中止を申し出た患者 3 例は含まない。	
	<b>主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）</b>	
	ジスキネジア 65 例（13.1%）、薬効低下 22 例（4.4%）、パーキンソン病の悪化（PT：パーキンソン病）20 例（4.0%）、振戦 10 例（2.0%）	
	<b>治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象</b>	
	てんかん及び手首関節骨折（同一症例）、攻撃性及び認知症（同一症例）、表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、嫉妬妄想各 1 例（0.2%）	
	<b>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</b>	
	ジスキネジア 4 例（0.8%）、悪夢及び不眠症（同一症例）、悪性黒色腫、認知症、幻覚、起立性低血圧、嫉妬妄想、嘔吐各 1 例（0.2%）	
	<b>死亡</b>	
	本試験の非盲検期において、11 例が死亡したが（肺障害、死亡、肺炎、心血管不全、心筋梗塞、塞栓症、肺塞栓症、脊椎転移、小細胞肺癌（病期不明）、多臓器不全、突然死各 1 例）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。	
	PT：基本語	

注) エンタカポンの本邦における用法・用量は「通常、成人にはエンタカボンとして1回100mgを経口投与する。なお、症状によりエンタカボンとして1回200mgを投与することができる。ただし、1日8回を超えないこと。」である。

本試験において使用した本剤はカプセル剤であり、国内未承認である。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカボンとして 25mg（錠）を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査を実施中

内容は RMP の本文でご確認ください。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

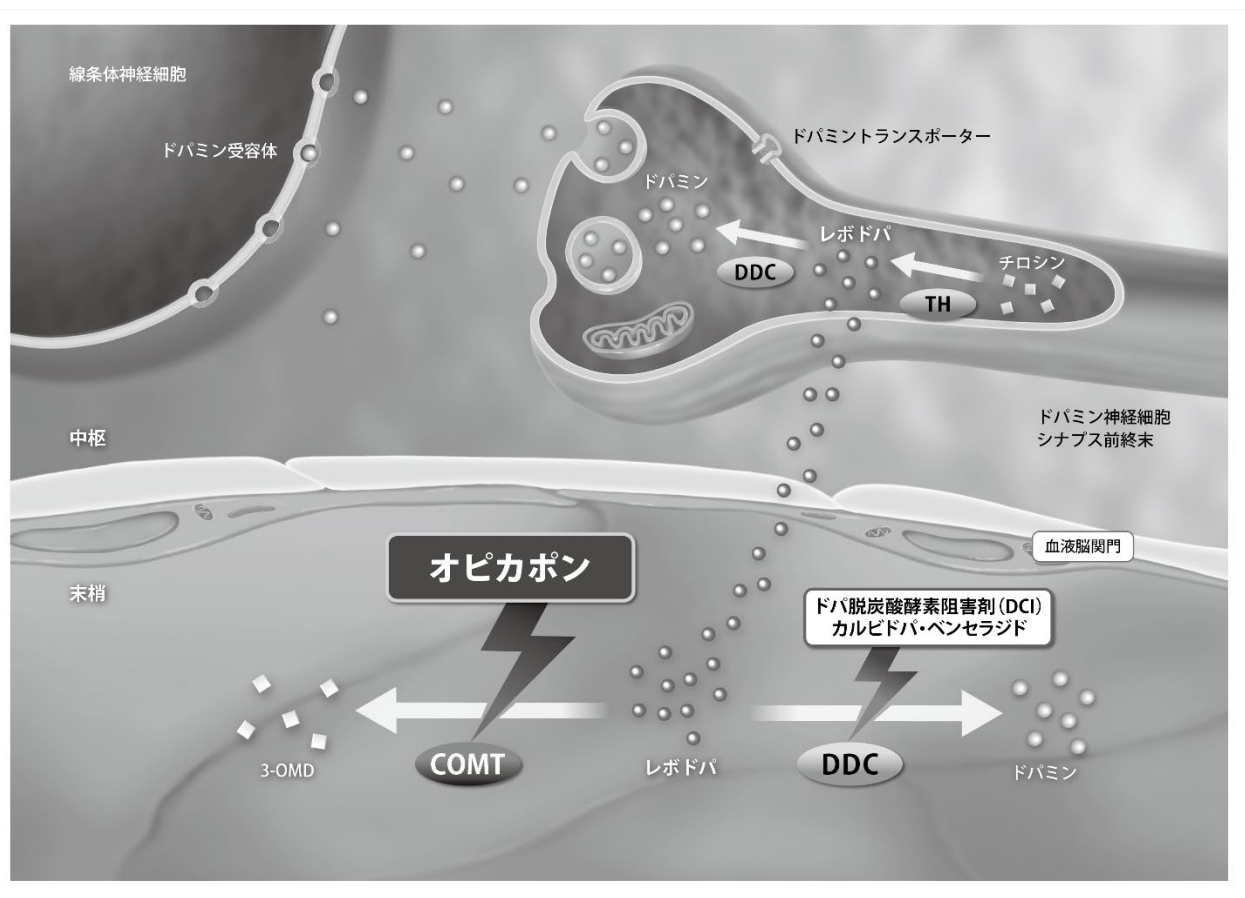
抗パーキンソン病薬（プロモクリプチンメシル酸塩、アマンタジン塩酸塩、ドパミン、レボドパ [L-DOPA]、エンタカポン）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>6)</sup>

オピカポンは、末梢で作用する長時間作用型 COMT 阻害剤であり、血中でのレボドパから 3-*O*-メチルドパへの代謝を持続的に阻害し、レボドパの脳内移行を向上させる。



COMT：カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ DDC：ドパ脱炭酸酵素 TH：チロシン水酸化酵素  
3-O-MD：3-*O*-メチルドパ

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト COMT に対するオピカポンの阻害作用 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

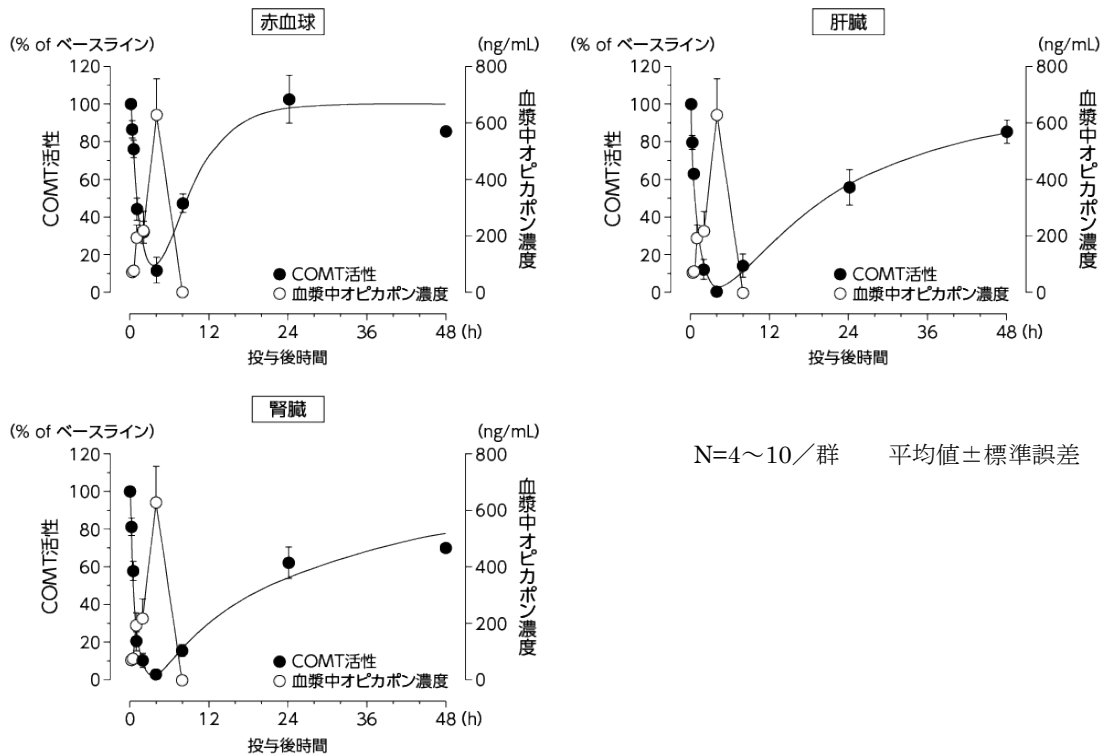
オピカポンは、遺伝子組み換えヒト S-COMT を tight-binding 様式で阻害し、その阻害定数 (Ki 値) は 0.02nmol/L であった。

**試験方法：**大腸菌に発現させた遺伝子組み換えヒト S-COMT を酵素溶液とした。基質としてアドレナリンを用い、37°Cで 10 分間反応させたときに生成するメタネフリンを定量し、酵素活性の指標とした。S-COMT 濃度は 0.005~0.04mg/mL の 10 濃度を設定し、オピカポン (60、100 及び 140nmol/L) は、アドレナリン添加前 5 分に反応液と混合した。媒体は 0.03%ジメチルスルホキシドとした。

2) COMT に対するオピカポンの阻害作用 (ラット)<sup>8,9)</sup>

オピカポン 3mg/kg 投与により、肝臓及び腎臓における COMT 活性の阻害率は投与後 1~8 時間まではいずれも 79%以上、投与後 48 時間ではそれぞれ 14 及び 30%であり、以下のように推移した。投与後 6 時間までの COMT 活性に対する ED<sub>50</sub> は、赤血球 1.4mg/kg、肝臓 1.1mg/kg、腎臓 0.5mg/kg であり、また、オピカポンは、脳の COMT 活性を阻害しなかった。

各種組織の COMT 活性に対するオピカポン単回投与の作用



COMT 活性に対するオピカポンの ED<sub>50</sub>

組織	ED <sub>50</sub> (95%信頼区間) (mg/kg)	
	投与後 2 時間	投与後 6 時間
赤血球	0.9 (0.7,1.3)	1.4 (1.2,1.7)
肝臓	0.7 (0.6,1.0)	1.1 (1.0,1.3)
腎臓	0.4 (0.3,0.5)	0.5 (0.4,0.8)

脳 COMT 活性に対するオピカポン単回投与の作用

投与後時間 (h)	COMT 活性 (% of コントロール)
0.5	104.8±3.3
1	99.6±3.9
3	92.5±2.9 <sup>a)</sup>
6	96.1±3.4
9	93.1±3.0
24	NT

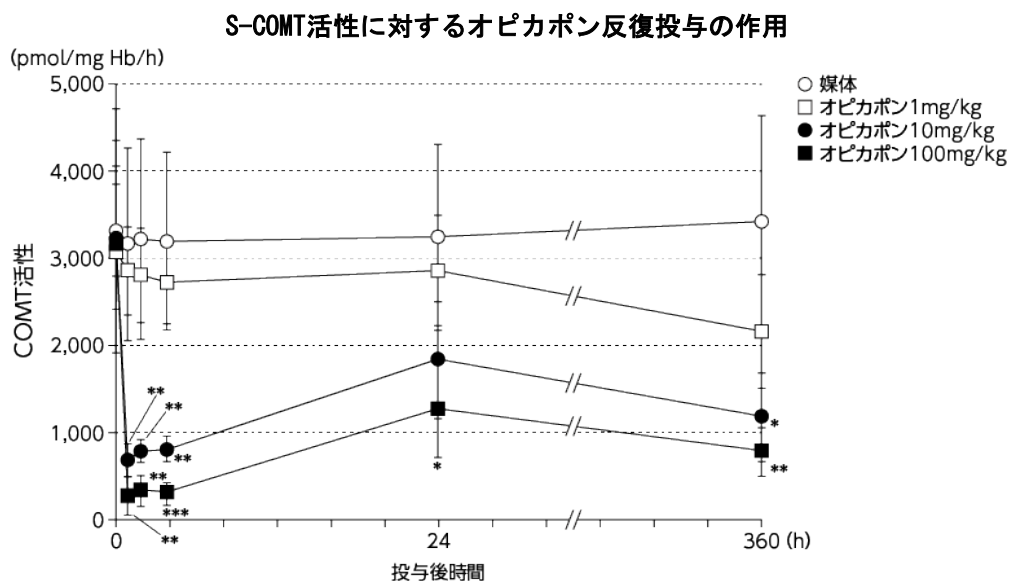
N=4 a) N=8 平均値±標準誤差 NT: 実施せず。

**試験方法：**Wistar系ラットにオピカポン3mg/kgを単回経口投与し、投与後0.25~48時間（肝臓及び腎臓、赤血球）もしくは投与後0.5~9時間（脳）までのCOMT活性を評価した。COMT活性は、基質としてアドレナリンを用い、37°Cで5分間（肝臓及び腎臓）もしくは10分間（赤血球）あるいは15分間（脳）反応させたときに生成するメタネフリンを定量し、酵素活性の指標とした。

### 3) サル及びヒト S-COMT に対するオピカポンの阻害作用

#### ①S-COMT に対する阻害作用 (サル) <sup>10,11)</sup>

オピカポン10及び100mg/kgは、初回投与後1時間からS-COMT活性を阻害した。初回投与後24時間ではオピカポン100mg/kgにおいて阻害作用が認められた。最終投与後(14日間反復投与後)24時間時点では、オピカポン10及び100mg/kg いずれもS-COMTを阻害した。



N=3/群 平均値±標準偏差

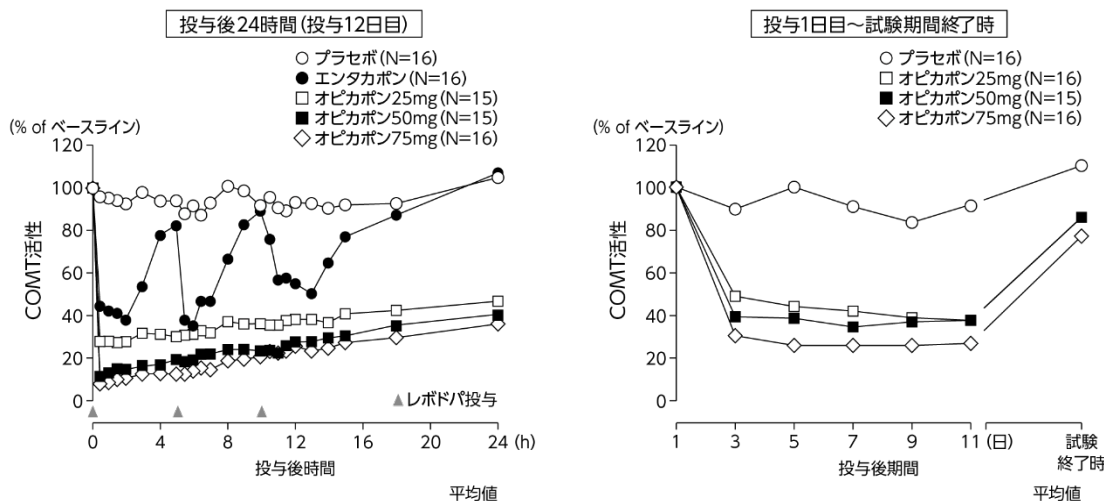
\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001 : vs.媒体、Dunnett 検定

**試験方法:** カニクイザルにオピカポン1、10及び100mg/kgを1日1回14日間反復経口投与した。初回投与後1、2、4及び24時間及び最終投与後24時間の静脈血を採取し、S-COMT活性を評価した。

②ヒトS-COMTに対する阻害作用（海外第I相試験：BIA-91067-124試験、海外データ）<sup>12,13)</sup>

オピカポン25、50又は75mgの反復投与により、S-COMT活性のベースラインに対する相対S-COMT活性は下記グラフのように推移した。オピカポンの各用量のCOMT活性の薬学的パラメータE<sub>max</sub>（最大阻害されたS-COMT活性）及びAUEC（効果-時間曲線下面積）は、プラセボに対し、E<sub>max</sub>で7.74～35.60%、AUECで24.07～36.30%であった。また、エンタカポン200mgに対し、AUECで33.96～51.21%であった。

ヒトS-COMTに対する阻害作用



S-COMT活性の薬学的パラメータ(E<sub>max</sub>及びAUEC)に及ぼすオピカポン及びエンタカポンの影響

比較	E <sub>max</sub> % 平均値の比 (90%CI)	AUEC <sub>0-24h</sub> % 平均値の比 (90%CI)	比較	E <sub>max</sub> % 平均値の比 (90%CI)	AUEC <sub>0-24h</sub> % 平均値の比 (90%CI)
1回目のレボドパ・カルビドパ投与			3回目のレボドパ・カルビドパ投与		
ENT/PLC	21.40 (8.65, 34.14)	—	ENT/PLC	37.24 (23.11, 51.36)	70.88 (58.02, 83.75)
25mg OPC/PLC	28.16 (15.20, 41.12)		25mg OPC/PLC	35.60 (21.25, 49.96)	36.30 (23.22, 49.38)
50mg OPC/PLC	11.57 (-1.39, 24.53)		50mg OPC/PLC	22.07 (7.72, 36.43)	24.79 (11.72, 37.87)
75mg OPC/PLC	7.74 (-5.01, 20.49)		75mg OPC/PLC	23.84 (9.72, 37.97)	24.07 (11.21, 36.94)
25mg OPC/ENT	131.62 (87.15, 176.08)		25mg OPC/ENT	95.61 (62.96, 128.25)	51.21 (36.22, 66.21)
50mg OPC/ENT	54.06 (9.60, 98.53)		50mg OPC/ENT	59.27 (26.62, 91.93)	34.98 (19.98, 49.97)
75mg OPC/ENT	36.18 (-7.56, 79.92)		75mg OPC/ENT	64.03 (31.91, 96.14)	33.96 (19.21, 48.71)
2回目のレボドパ・カルビドパ投与					
ENT/PLC	30.29 (16.17, 44.42)	—			
25mg OPC/PLC	33.48 (19.13, 47.84)				
50mg OPC/PLC	18.70 (4.34, 33.05)				
75mg OPC/PLC	15.45 (1.33, 29.57)				
25mg OPC/ENT	110.52 (70.28, 150.77)				
50mg OPC/ENT	61.72 (21.47, 101.97)				
75mg OPC/ENT	51.01 (11.42, 90.60)				

OPC：オピカポン、ENT：エンタカポン 200mg、PLC：プラセボ CI：信頼区間  
AUEC<sub>0-24h</sub>：レボドパ・カルビドパを投与した日の24時間のAUEC  
投与群を因子とした分散分析を用いて比較した。

**対象**：外国人健康成人80例(オピカポン25mg：16例、50mg：16例、75mg：16例、エンタカポン：16例、プラセボ：16例)  
**方法**：二重盲検無作為化プラセボ対照試験。対象を4グループ(各20例)に分け、グループごとに実薬群(オピカポン又はエンタカポン群)16例又はプラセボ群4例に無作為割付した。オピカポン25mg、50mgもしくは75mg(カプセル剤)又はプラセボを1日1回11日間〔Day1～Day11〕反復経口投与後、レボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤とエンタカポン200mg又はプラセボを5時間間隔で1日3回併用投与し〔Day12〕、S-COMT活性への影響について比較検討した。

注) エンタカポンの本邦における用法・用量は「通常、成人にはエンタカポンとして1回100mgを経口投与する。なお、症状によりエンタカポンとして1回200mgを投与することができる。ただし、1日8回を超えないこと。」である。

本試験において使用した本剤はカプセル剤であり、国内未承認である。

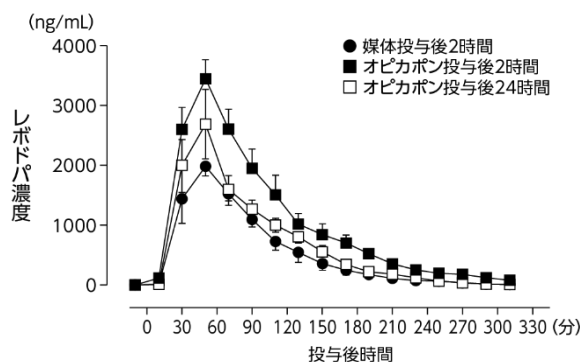
本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg(錠)を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

#### 4) ラット及びサル、ヒトにおけるレボドパ代謝に対するオピカポンの作用

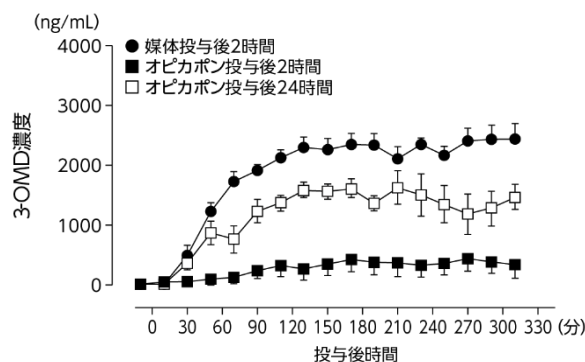
##### ①ラットにおける血漿中及び脳内のレボドパ代謝に対する阻害作用<sup>9)</sup>

レボドパの最高血漿中濃度Cmax（平均値）は媒体投与後2時間、オピカポン投与後2時間及びオピカポン投与後24時間にレボドパ・ベンセラジドを投与した時、それぞれ2196ng/mL、3484ng/mL及び3023ng/mLであった。また、レボドパ代謝物である3-OMDのCmax（平均値）はそれぞれ2694ng/mL、618ng/mL及び2026ng/mLであった。

##### 血漿中レボドパ及び3-OMD 濃度に対する影響



N=5~6/群 平均値±標準誤差

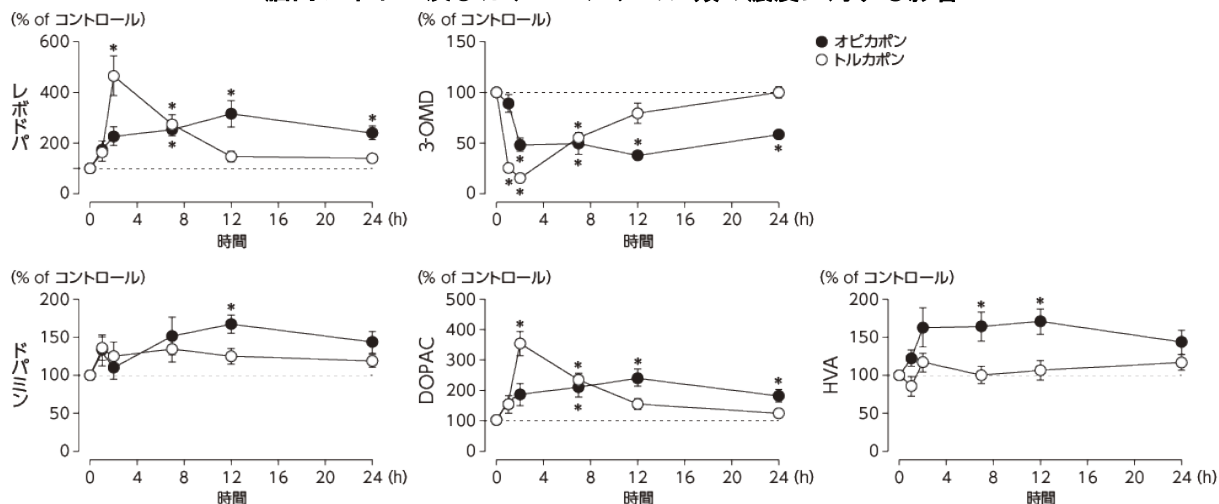


N=5~6/群 平均値±標準誤差

**試験方法：**Wistar系ラットにレボドパ（12mg/kg/日）及びベンセラジド（3mg/kg/日）を3日間反復経口投与した。投与1及び3日目のレボドパ・ベンセラジド投与前2時間に媒体、投与2日目のレボドパ・ベンセラジド投与前2時間にオピカポン 3mg/kg を経口投与した。透析膜を留置した頸静脈から20分間隔で透析液を採取し、レボドパ及びその代謝物である3-Oメチルドパ（3-OMD）濃度を測定した。

オピカポンはレボドパ・ベンセラジド投与後の脳内レボドパ濃度を投与後7時間より媒体投与群（コントロール）に比べて有意に増加させ、その作用はオピカポン投与後24時間においても認められた。また、脳内ドパミン濃度についても投与後12時間に有意な増加を示した。オピカポン投与により、レボドパ代謝物である3-OMD濃度は投与後2時間から有意に減少し、ドパミン代謝物であるDOPAC及びHVA濃度は投与後7時間から有意に増加した（いずれも $p < 0.05$ 、Tukeyのpost-hoc検定による一元配置分散分析）。

### 脳内レボドパ及びカテコールアミン類の濃度に対する影響



N=4~11/群 平均値±標準誤差

\* $p < 0.05$  : vs.媒体投与群（コントロール）、Tukeyのpost-hoc検定による一元配置分散分析

**試験方法** : Wistar系ラットにオピカポン及びトルカポン（国内未承認）3mg/kgを経口投与し、投与後1、2、7、12及び24時間の各時点で脳を摘出した。各個体、脳を摘出する1時間前にレボドパ・ベンセラジド（12/3mg/kg）を単回経口投与した。脳中のレボドパ及び関連するカテコールアミン類（3-OMD、ドパミン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 [DOPAC]<sup>a)</sup>及びホモバニリン酸 [HVA]<sup>b)</sup>の濃度を測定した。

a) モノアミン酸化酵素によって酸化されて生じるドーパ及びドパミン中間代謝産物

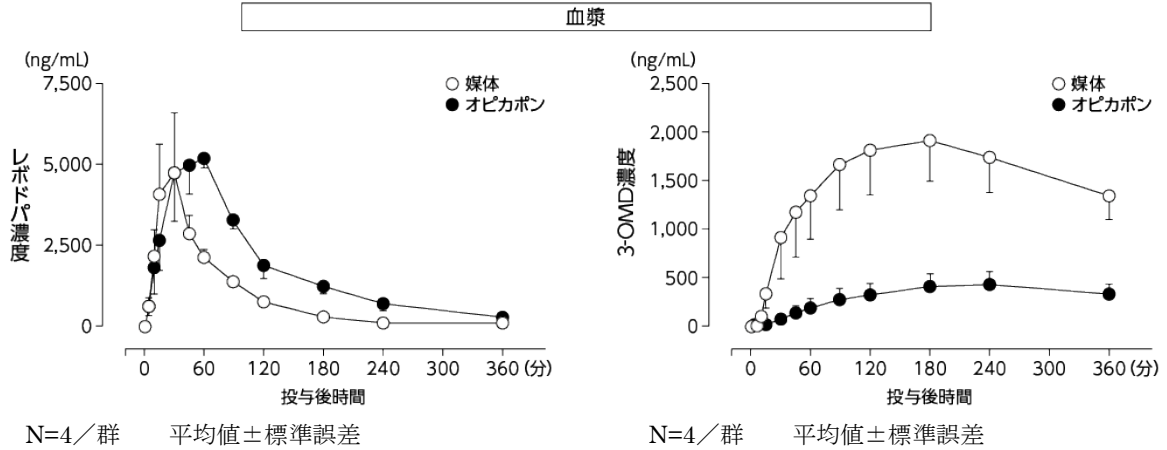
b) ドーパ及びドパミンの最終代謝産物



②サルにおける血漿中及び脳内のレボドパ代謝に対する阻害作用<sup>14)</sup>

オピカポンは投与後23時間において、レボドパ・ベンセラジド投与後の血漿中レボドパのAUC<sub>0-6h</sub> (平均値)はコントロール(媒体) 324485ng・min/mLに対し、オピカポンは638463ng・min/mLと有意に増加させ、レボドパの代謝物である3-OMDのAUC<sub>0-6h</sub>はそれぞれ548056ng・min/mL、111675ng・min/mL、Cmax(平均値)は1939ng/mL、427ng/mLといずれも有意に減少させた(いずれもp<0.05、student's t test)。線条体におけるレボドパのAUC<sub>0-6h</sub>(平均値)はオピカポン 3352ng・min/mLに対し、コントロールでは2031ng・min/mLであり、3-OMDのAUC<sub>0-6h</sub>は、それぞれ1631ng・min/mL、8213ng・min/mLであった。

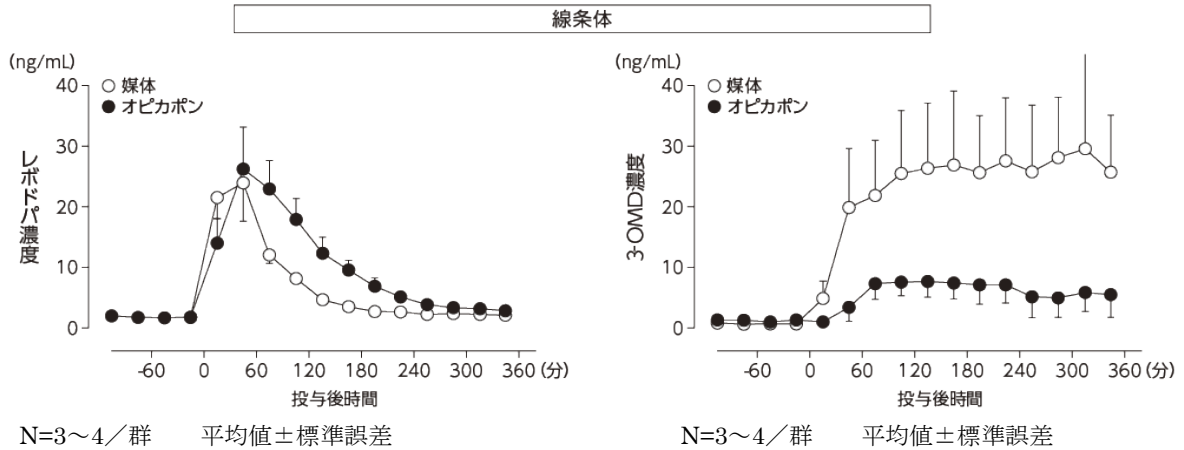
血漿中及び脳内(線条体)におけるレボドパ及びカテコールアミン類の濃度に対する影響



血漿中レボドパ及び3-OMDの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL) <sup>a)</sup>		Tmax (min) <sup>b)</sup>		AUC <sub>0-6h</sub> (ng・min/mL) <sup>a)</sup>	
	コントロール	オピカポン	コントロール	オピカポン	コントロール	オピカポン
レボドパ	5052±1752	6081±640	26 (15-45)	45 (45-60)	324485±58035	638463±45117*
3-OMD	1939±440	427±138*	180 (120-360)	240	548056±130314	111675±38386*

N=4 a) 平均値±標準誤差 b) 中央値(範囲) \*p<0.05 (vs.コントロール(媒体)、student's t test)



脳内レボドパ及びカテコールアミン類のAUC<sub>0-6h</sub> (ng・min/mL)

	背側線条体		黒質		前頭前皮質	
	コントロール	オピカポン	コントロール	オピカポン	コントロール	オピカポン
レボドパ	2031±370	3352±805	1243±512	1721±408	1337±294	3067±1168
3-OMD	8213±3288	1631±1007	4165±1912	593±376	4716±1637	1963±1308
DOPAC	18712±12043	16826±6486	931±555	3904±796	NA	NA
HVA	311589±48636	247393±28946	85778±19757	121151±10560	22790±1066	21725±3285

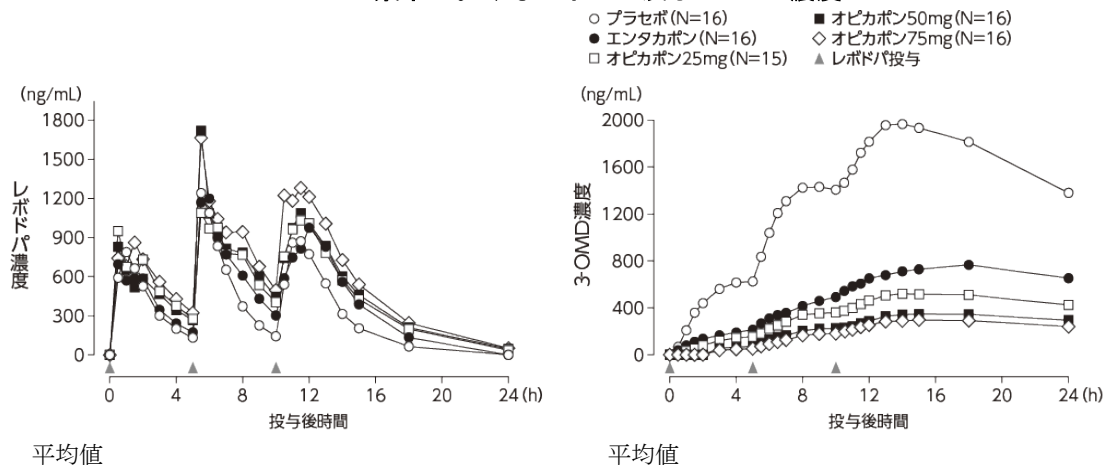
N=3~4 平均値±標準誤差 NA: 未測定

**試験方法:** カニクイザルにオピカポン100mg/kg/日を1日1回14日間反復経口投与し、最終投与後23時間にレボドパ・ベンセラジド(12/3mg/kg)を経口投与した。レボドパ・ベンセラジド投与前及び投与後5、10、15、30、45、60、90、120、180、240及び360分に静脈血を採取し、レボドパ及び3-OMD濃度を測定した。また、あらかじめ透析膜を留置した背側線条体から30~360分まで、30分毎に透析液を採取し、レボドパ及び関連するカテコールアミン類(3-OMD、DOPAC及びHVA)の濃度を測定した。

③ヒトにおけるレボドパ代謝に対する阻害作用(海外第I相試験:BIA-91067-124 試験,海外データ)<sup>12,13)</sup>

オピカポンの用量別の血漿中濃度及び3-OMDの濃度を測定した結果、レボドパの曝露量及び3-OMDの生成は下記グラフのように推移した。オピカポン反復投与後の定常状態で、血漿中レボドパの薬物動態パラメータAUCにより評価したレボドパの曝露量は、プラセボに対し、141.42～178.90%であった。

ヒト血漿中におけるレボドパ及び3-OMDの濃度



血漿中レボドパの薬物動態パラメータ(C<sub>max</sub>及びAUC)に及ぼすオピカポン及びエンタカポンの影響  
 〈血漿中レボドパの薬物動態パラメータ〉      〈血漿中3-OMDの薬物動態パラメータ〉

比較	C <sub>max</sub> % 幾何平均値の比 (90%CI)	AUC <sub>0-24h</sub> % 幾何平均値の比 (90%CI)	比較	C <sub>max</sub> % 幾何平均値の比 (90%CI)	AUC <sub>0-24h</sub> % 幾何平均値の比 (90%CI)
1回目のレボドパ・カルビドパ投与 ENT/PLC	76.60 (58.85, 99.71)	—	1回目のレボドパ・カルビドパ投与 ENT/PLC	34.21 (24.80, 43.61)	—
25mg OPC/PLC	113.81 (87.05, 148.78)		25mg OPC/PLC	24.48 (14.92, 34.04)	
50mg OPC/PLC	96.01 (73.76, 124.97)		50mg OPC/PLC	11.82 (2.41, 21.22)	
75mg OPC/PLC	101.76 (78.18, 132.45)		75mg OPC/PLC	8.44 (-0.97, 17.84)	
25mg OPC/ENT	148.57 (111.93, 197.20)		25mg OPC/ENT	71.56 (54.77, 88.36)	
50mg OPC/ENT	125.34 (94.86, 165.60)		50mg OPC/ENT	34.55 (18.03, 51.07)	
75mg OPC/ENT	132.84 (100.54, 175.51)		75mg OPC/ENT	24.66 (8.14, 41.19)	
2回目のレボドパ・カルビドパ投与 ENT/PLC	80.85 (58.20, 112.31)	—	2回目のレボドパ・カルビドパ投与 ENT/PLC	30.64 (23.72, 39.68)	—
25mg OPC/PLC	98.16 (70.28, 137.11)		25mg OPC/PLC	25.31 (19.51, 32.83)	
50mg OPC/PLC	123.95 (89.23, 172.18)		50mg OPC/PLC	15.37 (11.90, 19.86)	
75mg OPC/PLC	132.03 (95.04, 183.41)		75mg OPC/PLC	12.01 (9.30, 15.52)	
25mg OPC/ENT	121.41 (84.53, 174.39)		25mg OPC/ENT	82.59 (62.36, 109.40)	
50mg OPC/ENT	153.30 (107.36, 218.91)		50mg OPC/ENT	50.18 (38.06, 66.16)	
75mg OPC/ENT	163.30 (114.36, 233.18)		75mg OPC/ENT	39.20 (29.73, 51.68)	
3回目のレボドパ・カルビドパ投与 ENT/PLC	92.33 (64.58, 131.99)	102.97 (76.16, 139.21)	3回目のレボドパ・カルビドパ投与 ENT/PLC	35.15 (27.17, 45.48)	33.86 (25.83, 44.38)
25mg OPC/PLC	97.45 (67.76, 140.14)	141.42 (104.08, 192.14)	25mg OPC/PLC	27.50 (21.16, 35.73)	26.59 (20.19, 35.01)
50mg OPC/PLC	110.96 (77.61, 158.64)	152.62 (112.89, 206.34)	50mg OPC/PLC	17.43 (13.47, 22.55)	16.45 (12.55, 21.57)
75mg OPC/PLC	136.17 (95.24, 194.67)	178.90 (132.32, 241.86)	75mg OPC/PLC	14.67 (11.34, 18.99)	13.55 (10.34, 17.76)
25mg OPC/ENT	105.55 (71.50, 155.80)	137.34 (97.56, 193.34)	25mg OPC/ENT	78.22 (59.02, 103.67)	78.54 (58.32, 105.76)
50mg OPC/ENT	120.18 (81.94, 176.28)	148.23 (105.88, 207.50)	50mg OPC/ENT	49.58 (37.58, 65.42)	48.59 (36.26, 65.12)
75mg OPC/ENT	147.49 (100.55, 216.33)	173.74 (124.11, 243.22)	75mg OPC/ENT	41.75 (31.46, 55.08)	40.02 (29.87, 53.64)

3-OMD : 3-O-メチルドパ、OPC : オピカポン、ENT : エンタカポン 200mg、PLC : プラセボ CI : 信頼区間  
 AUC<sub>0-24h</sub> : レボドパ・カルビドパを投与した日の24時間のAUC  
 投与群を因子とした分散分析を用いて比較した。

**対象:** 外国人健康成人80例(オピカポン25mg: 16例、50mg: 16例、75mg: 16例、エンタカポン: 16例、プラセボ: 16例)  
**方法:** 二重盲検無作為化プラセボ対照試験。対象を4グループ(各20例)に分け、グループごとに実薬群(オピカポン又はエンタカポン群) 16例又はプラセボ群4例に無作為割付した。オピカポン25mg、50mgもしくは75mg(カプセル剤)又はプラセボを1日1回11日間[Day1~Day11] 反復経口投与後、レボドパ・カルビドパ100/25mg即放性製剤とエンタカポン200mg又はプラセボを5時間間隔で1日3回併用投与し[Day12]、血漿中レボドパへの影響について比較検討した。

注) エンタカポンの国内における用法・用量は「通常、成人にはエンタカポンとして1回100mgを経口投与する。

なお、症状によりエンタカポンとして1回200mgを投与することができる。ただし、1日8回を超えないこと。」である。

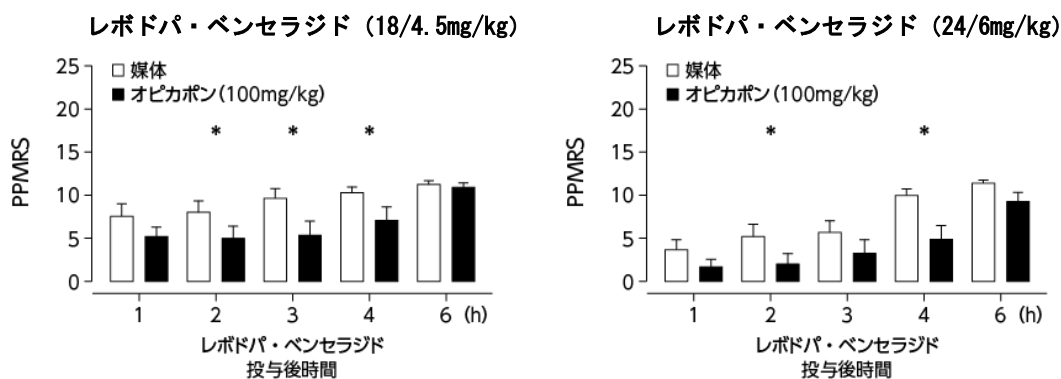
本試験において使用した本剤はカプセル剤であり、国内未承認である。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg(錠)を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

### 5) パーキンソン病モデルに対するオピカポンの作用 (サル)<sup>15,16)</sup>

1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 誘発サルパーキンソン病モデルにおいて、オピカポンはレボドパ・ベンセラジド(18/4.5mg/kg及び24/6mg/kg)投与後のPPMRSをそれぞれ投与後2、3、4時間及び投与後2、4時間に有意に低下させ、また、自発運動量を投与後3時間に増加させた(いずれも $p < 0.05$ 、二元配置分散分析)。

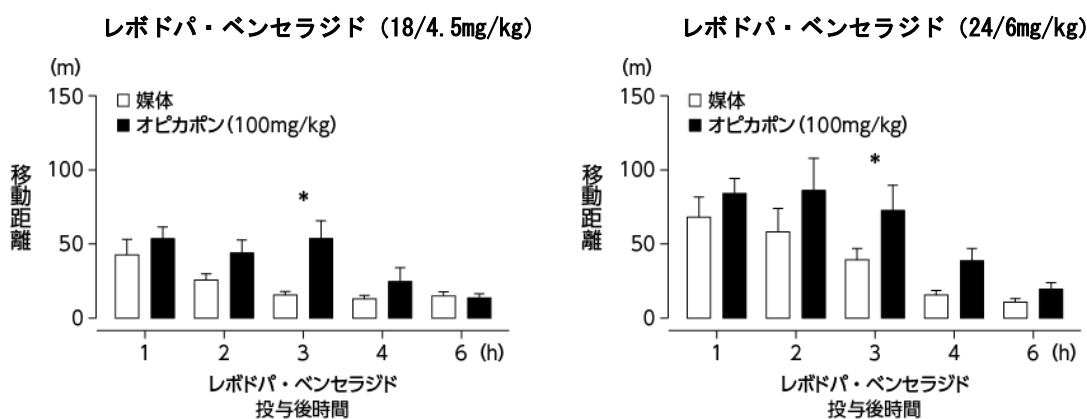
#### サルパーキンソン病モデルに対するレボドパ及びベンセラジドの作用に対するオピカポンの影響 (PPMRS)



N=10 平均値±標準誤差

\* $p < 0.05$ : vs.媒体投与群、二元配置分散分析

#### サルパーキンソン病モデルに対するレボドパ及びベンセラジドの作用に対するオピカポンの影響 (自発運動量)



N=10 平均値±標準誤差

\* $p < 0.05$ : vs.媒体投与群、二元配置分散分析

**試験方法：**カンクイザルに1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 0.2mg/kg/日を1日1回静脈内投与し、パーキンソン様症状を惹起した。オピカポン経口投与後12時間にレボドパ (6~24mg/kg) 及びベンセラジド (1.5~6mg/kg) を4:1の用量比で経口投与し、投与後1、2、3、4及び6時間の霊長類パーキンソン病運動症状評価スコア (PPMRS) 及び自発運動量を評価した。

#### 6) オピカポン代謝物の COMT 阻害作用 (ラット) <sup>17)</sup>

オピカポンのヒトにおける主代謝物である BIA 9-1103 は、10 $\mu$ mol/L において、COMT を阻害しなかった。

**試験方法：**Wistar系ラットの肝臓からS-COMTを調製した。基質としてアドレナリン (1000 $\mu$ mol/L) を用い、37 $^{\circ}$ Cで5分間反応したときに生成するメタネフリンをHPLC-EDで定量し、酵素活性の指標とした。BIA 9-1103 (10, 100, 300, 600, 1000, 1600, 2300及び3000 nmol/L) は、アドレナリン添加前20分に反応液と混合した。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

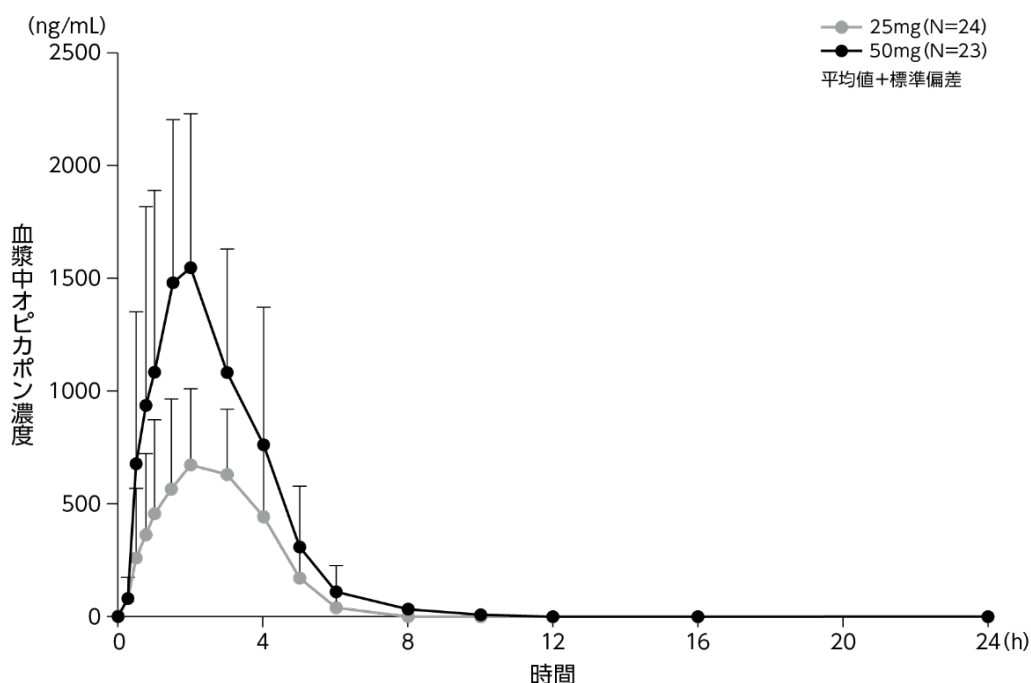
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（国内第 I 相試験：ONO-2370-01 試験/パート I）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性 48 例を対象に、非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー法の試験デザインにより、オピカポンの錠剤 25mg 又は 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中濃度はいずれも投与後 2 時間で最高に達し、最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) はそれぞれ 970ng/mL、2070 ng/mL、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) は、2530ng·h/mL、5200ng·h/mL、消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) は 0.729 時間、1.42 時間であった。

平均血漿中オピカポン濃度の推移（単回投与）



血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（単回投与）

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
25mg(N=24)	970±212	2.00(1.00-5.00)	2480±586	2530±581 <sup>b)</sup>	0.729±0.173 <sup>b)</sup>
50mg(N=23)	2070±552	2.00(0.750-4.00)	5170±1520	5200±1530	1.42±0.664

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値-最大値）

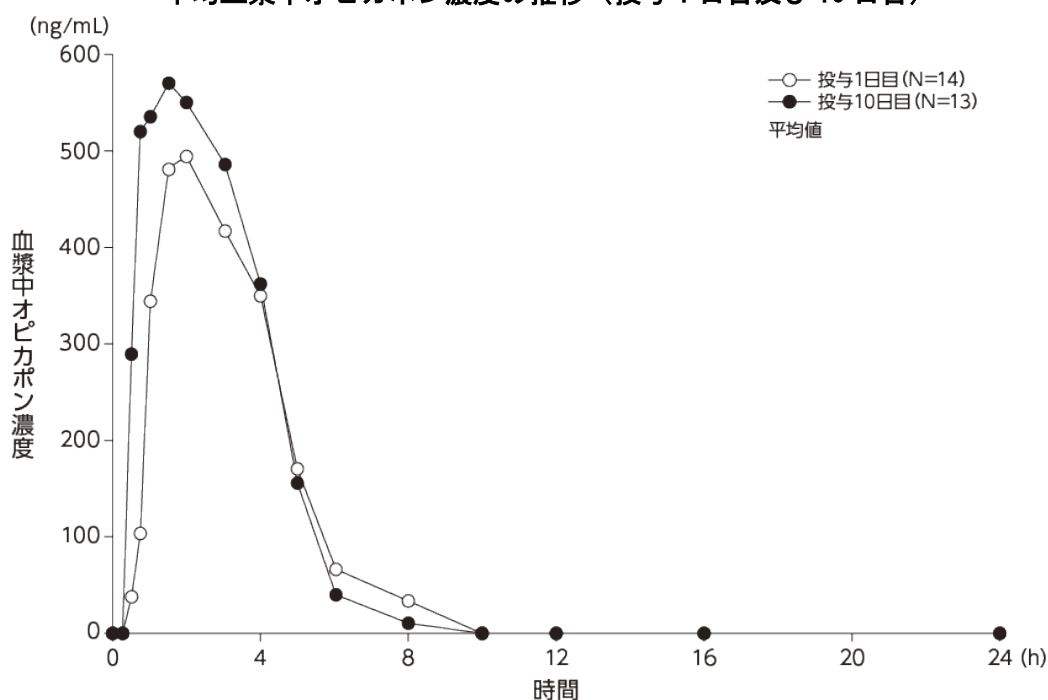
b) N=23

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

## 2) 反復投与（海外第 I 相試験：BIA-91067-126 試験）<sup>18,19)</sup>

日本人健康成人を対象に、二重盲検無作為化プラセボ対照の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤25mgを空腹時に1日1回10日間反復経口投与したとき、オピカポンのAUCの累積係数は1.20であった。

平均血漿中オピカポン濃度の推移（投与1日目及び10日目）



血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（投与1日目及び10日目）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
投与1日目 (N=14)	797 (40.5)	2.0 (1.0-8.0)	1886 (36.7)	1976 (34.1) <sup>b)</sup>	0.96 (40.0) <sup>b)</sup>
投与10日目 (N=13 <sup>c)</sup> )	959 (28.5)	2.0 (0.5-4.0)	2222 (18.3)	2240 (18.1)	0.9 (17.1)

平均値（変動係数%）      a) 中央値（最小値-最大値）      b) N=13

c) 日本人健康成人 14 例（オピカポン 25mg を 3 回投与された後、被験者からの申し出により治験を中止したため、投与 10 日目の対象は 13 例）

## (3) 中毒域

該当資料なし

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

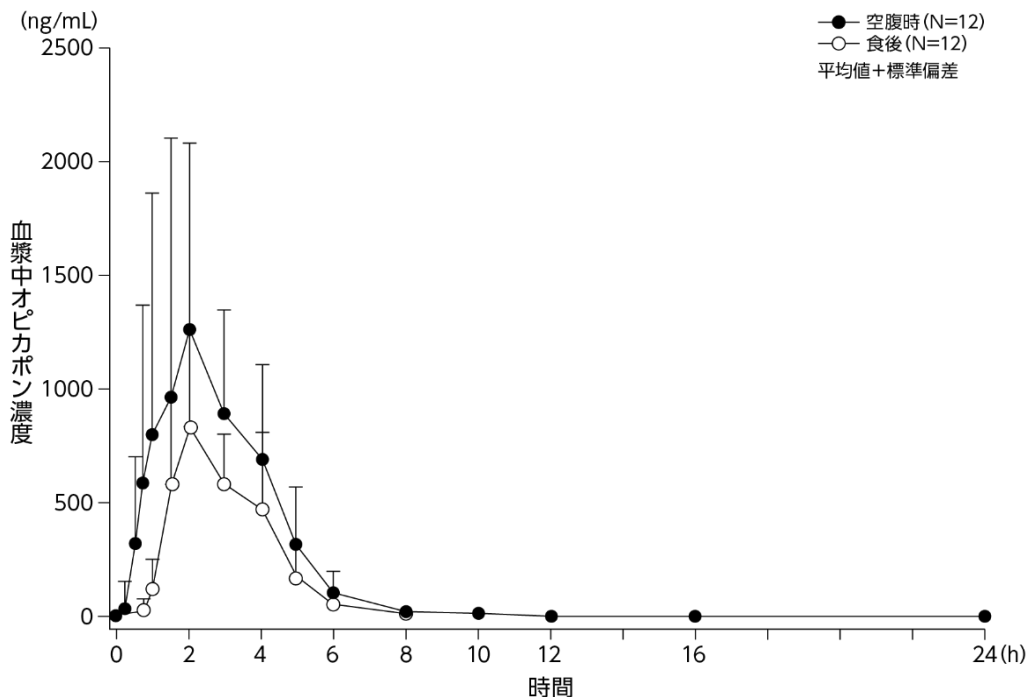
本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響 (国内第 I 相試験 : ONO-2370-03 試験) <sup>20)</sup>

日本人健康成人男性12例を対象に、非盲検無作為化2群2期クロスオーバー法の試験デザインにより、オピカポンの錠剤50mgを各期7日間の間隔をあけて単回経口投与したとき、空腹時投与に対して食後投与（標準食）のCmax及びAUC<sub>0-∞</sub>は、それぞれ0.53倍及び0.57倍であった。

平均血漿中オピカポン濃度の推移



血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
空腹時 (N=12)	1910 ± 786	2.00 (1.00-4.00)	4060 ± 1420	4090 ± 1410	0.817 ± 0.255
食後 (N=12)	999 ± 349	2.00 (1.50-4.00)	2290 ± 704	2360 ± 725 <sup>b)</sup>	0.931 ± 0.288 <sup>b)</sup>

平均値 ± 標準偏差    a) 中央値 (最小値-最大値)    b) N=11

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

	幾何平均値の比 (90%信頼区間) (食後投与/空腹時投与)
Cmax	0.53 (0.45, 0.62)
AUC <sub>0-t</sub>	0.57 (0.52, 0.63)
AUC <sub>0-∞</sub>	0.57 (0.51, 0.64)

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

## 2) 国内外の臨床試験における薬物動態の評価（外国人及び日本人データの併合解析）<sup>21)</sup>

日本人健康成人（24例）及び非日本人健康成人（27例）にそれぞれオピカポンの錠剤及びカプセル剤 25mg を空腹時に単回経口投与したとき、日本人に錠剤を投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、非日本人にカプセル剤を投与したときと比べて、2.23 倍及び 2.11 倍であった。また、日本人健康成人（23例）及び非日本人健康成人（84例）にそれぞれオピカポンの錠剤及びカプセル剤 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、日本人に錠剤を投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、非日本人にカプセル剤を投与したときと比べて、2.57 倍及び 2.26 倍であった。

### 非日本人及び日本人にオピカポン25又は50mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（併合解析）

投与量		25mg		50mg	
		非日本人 カプセル剤	日本人 錠剤	非日本人 カプセル剤	日本人 錠剤
N		27	24	84	23
C <sub>max</sub> (ng/mL)	平均値±標準偏差	450±156	970±212	825±302	2070±552
	幾何平均値	424	948	776	2000
	幾何平均値の比 (90%CI)	—	2.23 (1.86, 2.68)	—	2.57 (2.21, 2.99)
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	平均値±標準偏差	1210±414	2480±586	2350±902	5170±1520
	幾何平均値	1140	2400	2200	4960
	幾何平均値の比 (90%CI)	—	2.11 (1.77, 2.53)	—	2.26 (1.91, 2.66)

## 3) 併用薬の影響

### ①ワルファリンとの併用（海外第 I 相試験：BIA-91067-127 試験、外国人データ）<sup>22)</sup>

外国人健康成人 20 例を対象に、非盲検下でオピカポンのカプセル剤を反復経口投与後 [オピカポンの負荷用量 (475mg) を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与後、オピカポン 50mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与]、オピカポンのカプセル剤 50mg とワルファリン 25mg (CYP2C9 の基質) を併用投与したとき、ワルファリン単独投与時と比べて、S-ワルファリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は 1.01 倍及び 0.88 倍であり、R-ワルファリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は 0.98 倍及び 0.87 倍であった。

### 血漿中ワルファリンの薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
S-ワルファリン	ワルファリン 単独投与 (N=20)	1966.6± 630.6	0.75 (0.50-12.0)	71185± 27242	74131± 31758	28.80± 6.88
	ワルファリン+ オピカポン併用投与 (N=18)	1990.3± 724.8	1.00 (0.50-12.07)	63570± 16730	69547± 20532 <sup>b)</sup>	36.98± 8.70
R-ワルファリン	ワルファリン 単独投与 (N=20)	1936.6± 570.3	0.50 (0.50-16.0)	81974± 26807	88633± 30665	35.65± 8.84
	ワルファリン+ オピカポン併用投与 (N=18)	1899.0± 760.0	1.00 (0.50-12.07)	71606± 15416	80135± 20340 <sup>c)</sup>	44.86± 7.66 <sup>c)</sup>

幾何平均値±標準偏差    a) 中央値 (最小値-最大値)    b) N=16    c) N=15

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。



### 血漿中ワルファリンの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響

	S-ワルファリンの幾何平均値の比 (オピカポンと S-ワルファリン併用投与 /S-ワルファリン単独投与) a)	R-ワルファリンの幾何平均値の比 (オピカポンと R-ワルファリン併用投与 /R-ワルファリン単独投与) a)
Cmax	1.005(0.843, 1.199)	0.978(0.823, 1.163)
AUC <sub>0-t</sub>	0.863(0.790, 0.942)	0.852(0.781, 0.929)
AUC <sub>0-∞</sub>	0.883(0.800, 0.974)	0.872(0.787, 0.967)

a) 点推定値 (90%信頼区間)

注) ワルファリンの国内における用法・用量は「成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg1日1回である。」である。

### ②ラサギリンとの併用 (海外第 I 相試験 : BIA-91067-112 試験及び BIA-91067-113 試験、外国人データ) 【海外第 I 相試験 : BIA-91067-112 試験】<sup>23)</sup>

外国人健康成人 24 例を対象に、非盲検無作為化 3 群 3 期クロスオーバー法の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤 50mg とラサギリン 1mg を同時併用もしくは 1 時間後併用、又はラサギリン 1mg を単独で単回経口投与したとき、ラサギリン 1mg 単独投与時と比べて、ラサギリン 1mg を同時併用もしくは 1 時間後併用におけるラサギリンの Cmax は 1.01 倍及び 1.00 倍、AUC<sub>0-∞</sub> は 1.02 倍及び 1.02 倍であった。

### 血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータ

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h) a)	AUC <sub>0-t</sub> (pg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
ラサギリン単独投与 (N=24)	6152 (36.5)	0.50 (0.25-1.5)	4323 (22.5)	4455 (22.8)	2.69 (70.0) #
オピカポンと同時に ラサギリン投与 (N=24)	6078 (37.1)	0.50 (0.25-1.5)	4391 (20.0)	4528 (20.4)	2.92 (57.8) #
オピカポン投与 1 時間 後にラサギリン投与 (N=24)	6058 (39.6)	0.50 (0.25-1.5)	4431 (22.8)	4558 (23.2)	2.80 (67.6) #

平均値 (変動係数%)      a) 中央値 (最小値-最大値)      #: unreliable value

### 血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響

	Cmax 幾何平均値の比 <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> 幾何平均値の比 <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-∞</sub> 幾何平均値の比 <sup>a)</sup>
オピカポンと同時に ラサギリン投与/ ラサギリン単独投与	1.009 (0.870, 1.169)	1.022 (0.956, 1.092)	1.022 (0.957, 1.092)
オピカポン投与 1 時間後 にラサギリン投与/ ラサギリン単独投与	0.999 (0.862, 1.158)	1.025 (0.959, 1.095)	1.023 (0.957, 1.093)

a) 点推定値 (90%信頼区間)

臨床成績には、国内未承認の剤形 (カプセル剤) が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg (錠) を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

**【海外第 I 相試験 : BIA-91067-113試験】<sup>24)</sup>**

外国人健康成人 25 例を対象に、非盲検無作為化 3 群 3 期クロスオーバー法の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤 50mg とラサギリン 1mg を同時併用もしくは 1 時間前併用、又はオピカポン 50mg を単独で単回経口投与したとき、オピカポン 50mg 単独投与時と比べて、ラサギリン 1mg を同時併用もしくは 1 時間前併用におけるオピカポンの Cmax は 1.00 倍及び 1.12 倍、AUC<sub>0-∞</sub>は 1.05 倍及び 1.07 倍であった。

**血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ**

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
オピカポン単独投与 (N=25)	647 (40.3)	3.00 (0.75-6.0)	1966 (42.3)	2138 (36.7) <sup>b)</sup>	1.19 (39.5) <sup>b), #</sup>
オピカポンと同時にラサギリン投与 (N=24)	640 (35.0)	2.50 (0.5-6.0)	2064 (40.1)	2286 (36.0) <sup>c)</sup>	1.17 (48.6) <sup>c), #</sup>
ラサギリン投与 1 時間前にオピカポン投与 (N=24)	703 (29.5)	3.00 (1.0-6.0)	2182 (36.4)	2297 (33.3) <sup>b)</sup>	1.04 (21.4) <sup>b)</sup>

平均値 (変動係数%)      a) 中央値 (最小値-最大値)      b) N=23      c) N=21      #: unreliable value

**血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼすラサギリンの影響**

	Cmax 幾何平均値の比 <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> 幾何平均値の比 <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-∞</sub> 幾何平均値の比 <sup>a)</sup>
オピカポンと同時にラサギリン投与/オピカポン単独投与	1.001 (0.883, 1.135)	1.069 (0.926, 1.234)	1.049 (0.915, 1.202)
ラサギリン投与 1 時間前にオピカポン投与/オピカポン単独投与	1.116 (0.984, 1.265)	1.121 (0.970, 1.294)	1.074 (0.940, 1.226)

a) 点推定値 (90%信頼区間)

**③キニジン (海外第 I 相試験 : OPC-1707 試験、外国人データ)<sup>25)</sup>**

外国人健康成人 18 例を対象に、非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー法の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤 50mg を空腹時に単回経口投与、又はキニジン 600mg を単回経口投与した 1 時間後にオピカポン 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、オピカポン単独投与時と比べて、キニジン併用投与におけるオピカポンの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ 0.70 倍及び 0.69 倍であった。

(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項 参照)

**血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ**

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
オピカポン単独投与 (N=18)	804.3 (31.71)	1.53 (1.00-4.00)	2045 (28.05)	2136 <sup>b)</sup> (26.76)	0.9184 <sup>b)</sup> (28.70)
キニジン+オピカポン併用投与 (N=18)	569.0 (34.78)	3.00 (1.50-4.00)	1327 (36.08)	1744 <sup>c)</sup> (28.45)	0.9185 <sup>c)</sup> (28.84)

平均値 (CV%)      a) 中央値 (最小値-最大値)      b) N=16      c) N=6      AUC<sub>0-t</sub>=AUC<sub>120h</sub>

**血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼすキニジンの影響**

	幾何平均値の比 (90%信頼区間) (オピカポン+キニジン併用投与/オピカポン単独投与)
Cmax	0.70 (0.60, 0.82)
AUC <sub>0-t</sub>	0.63 (0.54, 0.73)
AUC <sub>0-∞</sub>	0.69 (0.55, 0.86)

臨床成績には、国内未承認の剤形 (カプセル剤) が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg (錠) を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

④レボドパ・DCI との併用（国内第 I 相試験：ON0-2370-01 試験/パート II）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性 20 例を対象に、非盲検 3 期クロスオーバー法の試験デザインにより、オピカポンの錠剤 25mg を 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与し、オピカポンの初回投与前日及び最終投与 1 日後にレボドパ・カルビドパ 100/10mg を 1 日 3 回空腹時経口投与したとき、オピカポン投与前と比べて、オピカポン投与後のレボドパの AUC<sub>0-24h</sub> は 1.51 倍であり、3-OMD の AUC<sub>0-24h</sub> は 0.21 倍であった。

血漿中レボドパ、3-OMD の薬物動態パラメータ

	血漿中レボドパ	血漿中 3-OMD
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
オピカポン投与前 (第 1 期) (N=20)	7170±1400	18700±3720
オピカポン投与後 (第 3 期) (N=20)	10800±1760	3860±785

平均値±標準偏差

血漿中レボドパ、3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響

	AUC <sub>0-24h</sub> 幾何平均値の比 (90%信頼区間) (オピカポン投与後/オピカポン投与前)
血漿中レボドパ	1.51 (1.44, 1.57)
血漿中 3-OMD	0.21 (0.19, 0.22)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数（国内第 I 相試験：ON0-2370-01 試験/パート I）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性、空腹時単回経口投与

	オピカポン 25mg (錠剤)
kel (1/h)	0.995±0.204

N=23 平均値±標準偏差

(4) クリアランス（海外第 I 相試験：BIA-91067-126 試験）<sup>18,19)</sup>

日本人健康成人、1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与

	オピカポン 25mg (カプセル剤)
CL/F (L/h)	11.5 (18.4)

N=13 平均値 (変動係数%)

(5) 分布容積（海外第 I 相試験：BIA-91067-126 試験）<sup>18,19)</sup>

日本人健康成人、1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与

	オピカポン 25mg (カプセル剤)
V/F (L)	14.5 (23.9)

N=13 平均値 (変動係数%)

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg（錠）を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

#### (1) 相対的バイオアベイラビリティ（国内第 I 相試験：ON0-2370-01 試験/パート I）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性24例を対象に、非盲検無作為化2群2期クロスオーバー法の試験デザインにより、オピカポンの錠剤又はカプセル剤25mgを空腹時にそれぞれ単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>（平均値）は錠剤投与及びカプセル剤投与でそれぞれ970及び804ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub>（平均値）は錠剤投与及びカプセル剤投与でそれぞれ2480及び2130ng・h/mLであった。また、オピカポンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>の幾何平均値の比（錠剤/カプセル剤）及びその90%信頼区間は1.24（1.12～1.37）及び1.18（1.10～1.27）であり、いずれも幾何平均値の比の90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲に含まれなかったため、オピカポンのカプセル剤に対する錠剤の生物学的同等性は検証できなかった。

#### (2) 吸収部位

該当資料なし

#### (3) 吸収率

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性<sup>26)</sup>

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに<sup>14</sup>C-オピカポン10mg/kgを単回経口投与したとき、脳組織中の放射能濃度は投与後1～48時間のすべての時点で定量下限（121ng eq./g）未満であった。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性<sup>26)</sup>

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠17日のラットに<sup>14</sup>C-オピカポン10mg/kgを単回経口投与したとき、母体の組織中放射能濃度のT<sub>max</sub>は、胎膜（12時間）を除いて1時間であり、肝臓、腎臓及び胎膜を除いた組織中の放射能濃度は血漿の1.34倍以下であった。また、<sup>14</sup>C-オピカポンを単回経口投与後の放射能は胎児に移行し、胎児（全身）中放射能濃度は母体の血漿の0.02～0.86倍であった。

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

**(3) 乳汁への移行性** <sup>26)</sup>

該当資料なし

<参考：ラット>

分娩後 11 日の授乳中雌ラットに <sup>14</sup>C-オピカポンを 10mg/kg で単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は血漿の 0.509～1.08 倍であった。投与後 1、4、12 及び 48 時間後の乳汁中放射能濃度は、406、450、440、173ng eq./mL であった。

**(4) 髄液への移行性**

該当資料なし

**(5) その他の組織への移行性 (*in vitro*)** <sup>26)</sup>

ヒトにおける <sup>14</sup>C-オピカポン (0.3～30µg/mL) の *in vitro*での血球移行率は、0.0%であった。

<参考：ラット>

ラットに <sup>14</sup>C-オピカポン 10mg/kg を単回経口投与したとき、多くの組織中放射能濃度の T<sub>max</sub> は 4 時間であり、投与後 4 時間の組織中放射能濃度は、消化管を除き肝臓、腎皮質及び腎髄質の順に高く、それぞれ血液 (690ng eq./g) の 12.3、7.27 及び 6.49 倍であった。また、最終評価時点 (投与後 48 時間) の組織中放射能濃度は、多くの組織 (評価対象の約 3/5) で定量下限未満であり、肝臓、腎皮質、腎髄質及び血液の放射能は、それぞれの最高濃度の 27～41%であった。

**(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)** <sup>26)</sup>

限外濾過法により測定した <sup>14</sup>C-オピカポン (0.3～30µg/mL) のヒト血漿蛋白結合率は 99.9%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

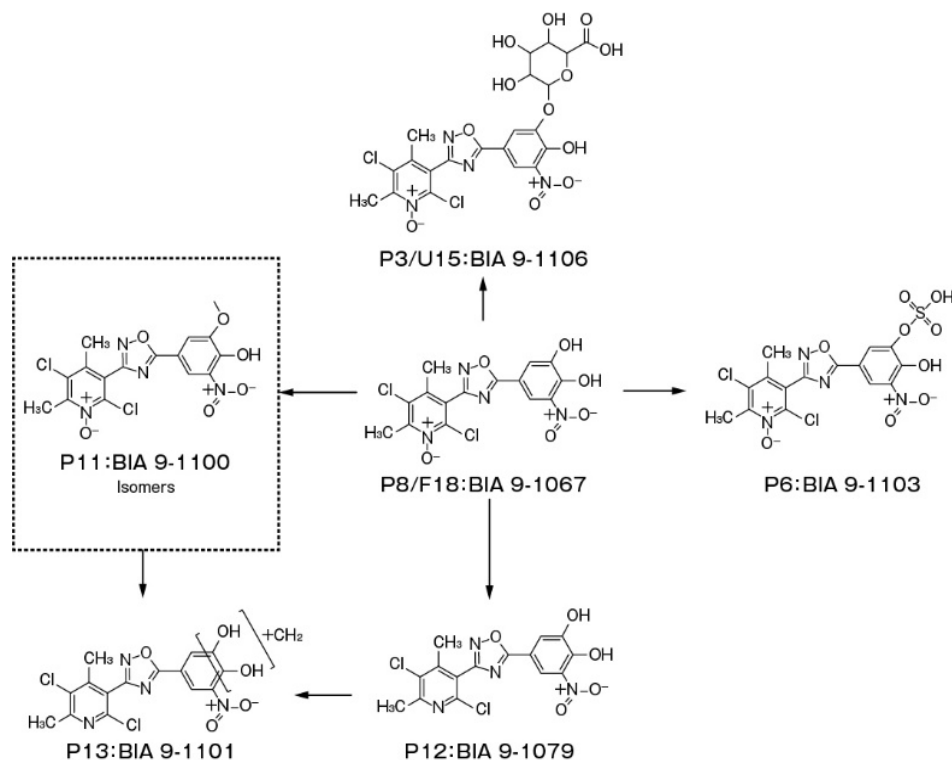
#### 1) 代謝部位（外国人データ）<sup>27,28)</sup>

海外マスバランス試験（BIA-91067-130試験）では、主な放射能の排泄経路が糞中排泄であったこと、及び海外第 I 相試験（BIA-91067-101試験）において、主要排泄経路が腎臓ではなく胆汁排泄が主な排泄経路である可能性が考えられたことより、オピカポンの主な代謝部位は、肝臓であると推察された。（「VII. 7. 排泄」の項 参照）

#### 2) 代謝経路（外国人データ）<sup>27)</sup>

<sup>14</sup>C-オピカポン 100mg を単回経口投与した海外マスバランス試験（BIA-91067-130 試験）から推定されたオピカポンの主要な代謝経路を下図に示す。

#### オピカポンの主要な推定代謝経路



P : 血漿、U : 尿、F : 糞

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg（錠）を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 (*in vitro*) <sup>26)</sup>

ヒト及び動物の *in vitro* 又は *in vivo* 試料において検出されたオピカポンの代謝物は、硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、還元体及びメチル化体であったことから、オピカポンの代謝には SULT、UGT、還元酵素及び COMT が関与していると考えられた。また、オピカポンはヒト CYP 発現系ミクロソームにより代謝されたことから、CYP も代謝に関与していると考えられた。

### 1) SULT 分子種 (*in vitro*) <sup>26)</sup>

ヒト SULT (SULT1A1\*1、SULT1A1\*2、SULT1A2、SULT1A3、SULT1B1、SULT1E1及び SULT2A1) 発現系試料のうち、オピカポンは主に SULT1A1 によって代謝され、SULT1A1\*1 及び SULT1A1\*2 により、硫酸抱合体 BIA 9-1103 が生成した。SULT1B1 を除くその他の分子種でもオピカポンの硫酸抱合体 BIA 9-1103 は確認された。

### 2) UGT 分子種 (*in vitro*) <sup>26)</sup>

ヒト UGT (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17) 発現系ミクロソームのうち、オピカポンの UGT による代謝は、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10 及び UGT2B7 で認められた。

### 3) カテコール-O-メチル化反応の種差 (*in vitro*) <sup>26)</sup>

各種 *in vitro* 試料を用いて、オピカポンのメチル化体への代謝を検討した。ラット肝ホモジネートでは、オピカポンのメチル化が認められた。マウス及びラット S-COMT では、BIA 9-1100 (3-O-メチル化体) が生成し、BIA 9-1104 も認められた。マウス及びラット肝 S9 ではオピカポン及び BIA 9-1079 のメチル化が認められたが、ヒト肝 S9 ではいずれのメチル化も認められなかった。

### 4) CYP 分子種 (*in vitro*) <sup>26)</sup>

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系ミクロソームのうち、オピカポンは CYP3A4 発現系ミクロソームにより代謝されたが、ヒト肝ミクロソームでは代謝されなかった。

### 〈CYP 分子種に対する阻害作用及び誘導作用 (*in vitro*) 〉 <sup>26)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、オピカポンは CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示し、 $K_i$  値はそれぞれ 0.9 及び 18  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 のいずれの分子種においても、プレインキュベーションによる阻害作用の増強は認められなかった。また、新鮮ヒト肝細胞又は HepaRG 細胞を用いた *in vitro* 試験において、オピカポンは CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 のいずれに対しても誘導作用を示さなかった。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率（外国人データ）<sup>27)</sup>

海外マスバランス試験（BIA-91067-130試験）において、外国人健康成人男性7例を対象に、非盲検非無作為化の試験デザインにより、<sup>14</sup>C-オピカポンのカプセル剤100mgを空腹時に単回経口投与した。未変化体及び同定された主な代謝物の血漿中における総放射能に対する割合は、未変化体で12.05%、BIA 9-1103<sup>a)</sup>（オピカポンの3-*O*硫酸抱合体）で58.57%、BIA 9-1106<sup>b)</sup>（オピカポンの3-*O*グルクロン酸抱合体）で4.97%、BIA 9-1104で6.59%、BIA 9-1079（オピカポンの*N*-オキシド還元体）で1.06%であった。

なお、BIA 9-1104及びBIA 9-1079は非臨床試験でオピカポンの活性代謝物として報告されている<sup>c)</sup>。

また、海外マスバランス試験（BIA-91067-122試験及びBIA-91067-130試験）において、血漿中のBIA 9-1104及びBIA 9-1079の濃度は、ほぼすべてが定量下限未満であった。

- a) BIA 9-1103はフリー体として測定したが、表記は「BIA 9-1103」に統一した。
- b) BIA 9-1106（マイナーな成分）とMetabolite 568 Da及びBIA 9-4584とBIA 9-1106異性体（マイナーかつ未知代謝物）が共溶出した代謝物の合計
- c) ラットにおけるオピカポンの代謝物のCOMT阻害活性を検討した。COMT阻害活性のある代謝物は、BIA 9-1079及びBIA 9-1104であった。<sup>17)</sup>

## 7. 排泄

### (1) 単回投与時①（海外マスバランス試験：BIA-91067-130試験、外国人データ）<sup>27)</sup>

外国人健康成人7例を対象に、非盲検非無作為化の試験デザインにより、<sup>14</sup>C-オピカポンのカプセル剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、最終評価時点（投与後504時間）までに投与した総放射能のうち、平均で96.1%が回収された。主な放射能の排泄経路は糞中排泄であり、総放射能に対する糞中排泄率は70.4%（以下、平均値）、尿中排泄率は5.3%、呼気中排泄率は20.5%であった。

尿中、糞中及び呼気中放射能の排泄率

回収期間 (0-504h)	尿中累積排泄率 [A <sub>e</sub> urine] (%)	糞中累積排泄率 [A <sub>e</sub> faeces] (%)	呼気中累積排泄率 [A <sub>e</sub> air] (%)	総累積排泄率 [A <sub>e</sub> total] (%)
平均値（標準偏差）	5.294 (1.140)	70.366 (10.966)	20.469 (12.477)	96.126 (4.673)
最小値-最大値	3.65-7.17	50.46-82.21	7.58-38.32	91.21-105.08

N=7

### (2) （参考資料）単回投与時②（海外第I相試験：BIA-91067-101試験、外国人データ）<sup>28)</sup>

外国人健康成人12例を対象に、二重盲検無作為化プラセボ対照用量漸増の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤800及び1200mgを空腹時単回経口投与したとき、投与量の0.02~0.05%が尿中に排泄された。

### (3) （参考資料）反復投与時（海外第I相試験：BIA-91067-102試験、外国人データ）<sup>29)</sup>

外国人健康成人男性 25 例を対象に、二重盲検無作為化プラセボ対照用量漸増の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤 5、10、20 又は 30mg を 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したとき、オピカポンは尿中にほとんど検出されなかった。また、BIA 9-1106 の尿中排泄率（各群の平均値）は、3%未満（1.32~2.33%）であった。

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカボンとして 25mg（錠）を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。



## 8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

*In vitro*において、オピカポンは OATP1B3、BCRP 及び P-gp の基質である。

*In vitro*において、オピカポンは OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、MATE2-K 及び BSEP を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.45、1.40、9.18、4.36、約 30\*及び 12.28µg/mL であった。

\*最大評価濃度 30µg/mL での阻害率が 52%

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 高齢者 (海外第 I 相試験 : BIA-91067-105 試験、外国人データ)<sup>30)</sup>

外国人健康成人男性12例と外国人健康高齢男性12例を対象に、非盲検非無作為化並行群の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤30mgを1日1回7日間空腹時反復経口投与したとき、健康成人男性と比べ健康高齢男性のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ1.09~1.19倍及び1.12~1.33倍であった。

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ (投与1日目及び7日目)

	投与	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
成人男性 (N=12)	1日目	391.1±138.0	2.2 (0.5-3.0)	1204.1±474.7	—	1.1±0.4
	7日目	382.0±146.6	2.7 (1.5-4.0)	1112.3±338.4	1138.6±338.1	0.9±0.2
高齢男性 (N=12)	1日目	407.4±81.1	2.0 (1.0-4.0)	1265.9±240.6	—	1.2±0.4
	7日目	439.6±127.5	2.3 (0.5-4.0)	1413.6±451.3	1496.3±431.0 <sup>b)</sup>	1.0±0.1 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差 a) 中央値 (最小値-最大値) b) N=11

AUC<sub>0-t</sub>=AUC<sub>0-24h</sub> (投与1日目) AUC<sub>0-120h</sub> (投与7日目)

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす年齢の影響

	幾何平均値の比 (健康高齢男性/健康成人男性) <sup>a)</sup>	
	投与1日目	投与7日目
C <sub>max</sub>	1.09 (0.88, 1.34)	1.19 (0.92, 1.55)
AUC <sub>0-24h</sub>	1.12 (0.88, 1.42)	1.28 (0.99, 1.64)
AUC <sub>0-∞</sub>	—	1.33 (1.04, 1.70)

a) 点推定値 (90%信頼区間)

臨床成績には、国内未承認の剤形 (カプセル剤) が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg (錠) を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

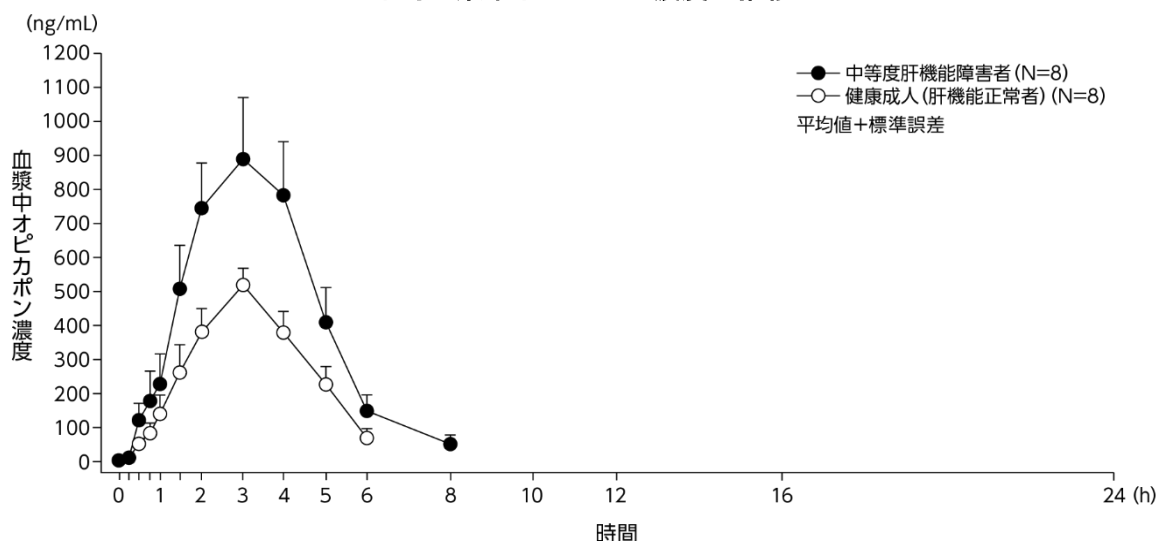
(2) 中等度肝機能障害者（海外第 I 相試験：BIA-91067-106試験、外国人データ）<sup>31)</sup>

外国人中等度肝機能障害者（Child - Pugh分類B）8例とマッチング<sup>a)</sup>した外国人健康成人（肝機能正常者）8例を対象に、非盲検非無作為化並行群の試験デザインにより、オピカポンのカプセル剤 50mgを空腹時単回経口投与したとき、肝機能正常者と比べて、中等度肝機能障害者のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ1.89倍及び1.84倍であった。なお、重度肝機能障害者（Child - Pugh分類C）における使用経験はない。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由2.4」の項及び「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項 参照）

a) 健康成人の人種（白人、黒人、アジア人）、年齢（±5歳）、性別、体重（腹水を除いた体重で±10%）及び喫煙状況（喫煙者又は3ヵ月間禁煙の過去喫煙者を含む非喫煙者）をマッチングさせた。

平均血漿中オピカポン濃度の推移



血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
肝機能正常者 (N=8)	559 ± 119	3.0 (1.5-4)	1724 ± 503	1768 ± 483	0.9 ± 0.3
中等度肝機能障害者 (N=8)	1108 ± 448	3.0 (1.5-4)	3392 ± 1584	3426 ± 1593	1.2 ± 0.9

平均値 ± 標準偏差      a) 中央値（最小値-最大値）

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能障害の影響

	幾何平均値の比 (中等度肝機能障害者 / 肝機能正常者) <sup>a)</sup>
C <sub>max</sub>	1.89 (1.44, 2.49)
AUC <sub>0-t</sub>	1.87 (1.37, 2.56)
AUC <sub>0-∞</sub>	1.84 (1.35, 2.50)

a) 点推定値 (90%信頼区間)

11. その他

該当資料なし

臨床成績には、国内未承認の剤形（カプセル剤）が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg（錠）を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

---

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 褐色細胞腫、傍神経節腫又はその他のカテコールアミン分泌腫瘍のある患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕
- 2.3 悪性症候群又は非外傷性横紋筋融解症の既往歴のある患者〔投与中止に伴い、悪性症候群や横紋筋融解症の発現リスクが増大するおそれがある。〕
- 2.4 重度肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者〔9.3.1、16.6.1参照〕

（解説）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として記載した。
- 2.2 カテコールアミンを過剰に産生、分泌する褐色細胞腫等の患者は、発作性の血圧上昇を生じるため、本剤投与により高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがあることから禁忌とした。
- 2.3 パーキンソン病患者でドパミン作動薬を急に中止した場合、まれに悪性症候群や横紋筋融解症が報告されていることから禁忌とした。
- 2.4 重度肝機能障害（Child - Pugh分類C）のある患者への投与経験はなく、本剤の血中濃度が過度に上昇するおそれがあることから設定した。  
（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者9.3.1」の項及び「Ⅶ. 10. (2) 中等度肝機能障害者」の項 参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジア、幻覚、悪心、嘔吐及び起立性低血圧）があらわれる場合がある。このため、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。〔7.2参照〕
- 8.2 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。〔11.1.3参照〕
- 8.3 本剤は常にレボドパ含有製剤と併せて経口投与されるため、使用前に必ずこれらの添付文書に留意すること。
- 8.4 本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者と同様に、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が起こる可能性があるため、このような症状が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
- 8.5 本剤の投与中止により、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現する可能性があるため、投与を中止する場合は、患者の状態を十分観察すること。
- 8.6 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折や外傷に至るおそれがあるため、十分に注意すること。〔15.1参照〕

### （解説）

- 8.1 本剤はレボドパの作用を増強するため、レボドパによるドパミン作動性の副作用としてジスキネジア等が発現する場合がある。抗パーキンソン剤を併用することにより、これらドパミン作動性の副作用が増加する可能性があり、抗パーキンソン剤の用量調節が必要になる場合があることから設定した。  
（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意7.2」の項 参照）
- 8.2 本剤とレボドパ製剤との併用により、突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧、めまいが生じたとの報告があるので、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起した。  
（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状11.1.3」の項 参照）
- 8.3 本剤は常にレボドパ製剤と併用されるため、併用されるレボドパ含有製剤の添付文書に留意するよう設定した。
- 8.4 レボドパ製剤又はドパミン受容体作動薬を投与された患者では、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が起こる可能性があり、本剤投与において、このような症状が認められた場合は、本剤を中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起した。
- 8.5 パーキンソン病患者でドパミン作動薬を急に中止した場合、まれに悪性症候群や横紋筋融解症が報告されていることから、悪性症候群又は非外傷性横紋筋融解症の既往歴のある患者への本剤の投与は禁忌としているが、これらの既往歴がない患者においても本剤の投与中止時に発現する可能性は否定できないため、本剤の投与中止時には患者の状態を十分観察するよう注意喚起した。
- 8.6 本剤とレボドパ製剤との併用により、起立性低血圧又は低血圧が認められていること、またパーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧等があらわれた場合には、転倒により骨折や外傷に至るおそれがあるため、注意喚起した。  
（「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項 参照）

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[2.4、16.6.1参照]

##### 9.3.2 肝機能障害のある患者（重度肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.1参照]

（解説）

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」の項及び「Ⅶ. 10. (2) 中等度肝機能障害患者」の項 参照

9.3.2 海外第 I 相試験（BIA-90167-106 試験）において、外国人中等度肝機能障害患者（Child - Pugh 分類 B）を対象に、本剤 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能が正常な健康成人に対する中等度肝機能障害患者の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、C<sub>max</sub> が 1.89（1.44～2.49）、AUC<sub>0-∞</sub>が 1.84（1.35～2.50）であり、健康成人に対して中等度肝機能障害患者で約 2 倍であった。本剤を肝機能障害患者に投与すると本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、肝機能障害のある患者へは慎重に投与する必要があると考えられた。なお、重度（Child - Pugh 分類 C）の肝機能障害患者への投与経験はない。（「Ⅶ. 10. (2) 中等度肝機能障害患者」の項 参照）

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤を通過すること、COMT遺伝子を欠損させたマウスでは胎児死亡数の増加及び胎盤重量の減少が報告されている。

（解説）

妊娠中の患者に対する本剤投与の安全性は確立されていないこと、また、ラットでの胎盤移行試験において本剤が胎盤を通過することが報告されていること並びに COMT 遺伝子を欠損させたマウスでは胎児死亡数の増加及び胎盤重量の減少が報告されていることから<sup>32)</sup>、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用するよう注意を喚起した。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

ラットでの乳汁移行試験において本剤が乳汁中に移行することが報告されているので<sup>26)</sup>、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう注意を喚起した。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして 25mg（錠）を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。」である。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児への本剤投与に関する臨床データはなく、安全性が確立されていないことを注意喚起した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（肝機能等）が低下している。

(解説)

高齢者では一般に心機能、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、血中濃度の上昇や抵抗力の低下などにより副作用が起こりやすいと考えられるので、本剤を投与する場合は患者の状態を注意深く観察しつつ慎重に投与するよう注意を喚起した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤である。

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
COMTにより代謝される薬剤 アドレナリン（別名エピネフリン） ノルアドレナリン（別名ノルエピネフリン） dl-イソプレナリン塩酸塩 ドパミン塩酸塩等	心拍数増加、不整脈、血圧変動があらわれるおそれがある。 吸入を含めて投与経路にかかわらず注意すること。	カテコール基を有するこれらの薬剤はCOMTにより代謝されるが、本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。
MAO-B阻害剤 セレギリン塩酸塩 ラサギリンメシル酸塩等	血圧上昇等を起こすおそれがある。	これら薬剤のMAO-Bの選択的阻害効果が低下した場合、非選択的MAO阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。
鉄剤	同時に服用すると鉄剤及び本剤の効果が減弱する可能性がある。	本剤は消化管内で鉄とキレートを形成する可能性がある。
三環系・四環系抗うつ薬、ノルアドレナリン再取込み阻害薬、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 マプロチリン塩酸塩 ベンラファキシン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩 ミルタザピン等	使用経験が限られており、血圧上昇等を起こすおそれがある。	これらの薬剤はノルアドレナリン取込み阻害作用あるいは放出促進作用を有する。本剤はノルアドレナリン等のカテコールアミンの代謝を阻害するため、併用によりノルアドレナリン等の作用を増強させる可能性がある。
キニジン [16.7.4参照]	本剤の効果が減弱する可能性がある。	機序は不明であるが、併用により本剤の血中濃度が低下する。

### （解説）

カテコール-Oメチルトランスフェラーゼ（COMT）によって代謝される薬剤の血中濃度を増加させる可能性があるため、該当薬剤との併用について注意を喚起した。また、カテコールアミンはCOMTとMAOによって代謝されるため、非選択的なMAO阻害により生理的なカテコールアミンの代謝を阻害する可能性があるため、本剤とMAO-B阻害剤の併用について注意喚起した。さらに、本剤により効果が減弱又は増強される可能性のある薬剤についても例示し、併用する場合の注意を喚起した。また、本剤とキニジンの併用により、本剤の血中濃度が低下したため、キニジンとの併用について注意喚起した。

（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響 3) 併用薬の影響③」の項 参照）

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 ジスキネジア (17.3%)</b>          このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量、あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1.2 幻覚 (4.4%)、幻視 (2.8%)、幻聴 (0.7%)、譫妄 (0.5%)</b>          このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量、あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1.3 傾眠 (2.1%)、突発的睡眠 (1.2%)</b>          傾眠、前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはレボドパ含有製剤あるいは抗パーキンソン剤の減量、あるいはそれでもコントロール困難な場合は本剤の中止等の適切な処置を行うこと。[8.2参照]</p>
---

(解説)

11.1.3 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項 参照

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系障害		浮動性めまい、睡眠障害	不眠症、体位性めまい、ジストニア、頭痛、感覚鈍麻、うつ病、落ち着きのなさ、失神、パーキンソン病、味覚異常、悪夢、不安	異常な夢、運動過多
胃腸障害	便秘	悪心、口渇	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、嘔吐、胃炎、大腸ポリープ、消化不良	
心臓障害			動悸、頻脈	
代謝及び栄養障害		食欲減退	脱水、血中トリグリセリド増加、高アルカリホスファターゼ血症	
全身障害			発熱、異常感、浮腫	
筋骨格系障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、変形性脊椎症、筋骨格硬直	筋攣縮
血液障害			貧血、白血球減少	
肝胆道系障害			肝機能障害、ALT増加	
腎及び尿路障害			腎機能障害、着色尿、排尿困難、頻尿、血尿、膀胱炎	
皮膚障害			発疹、湿疹、接触皮膚炎	
血管障害		起立性低血圧、高血圧	低血圧、血圧変動	
その他		体重減少、CK増加、転倒、挫傷	裂傷、呼吸困難、咽頭炎、肺炎、回転性めまい、創傷、足部白癬	耳閉、ドライアイ

(解説)

国内の臨床試験成績において報告されている副作用を示し、本剤の投与に際してはこれらの副作用の発現に注意して患者の状態を注意深く観察し、副作用が発現した場合には早期に適切に対処するよう注意を喚起した。



◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）における副作用

（注）副作用は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRAJ Ver20.1）の器官別大分類及び基本語（PT）にて集計した。

安全性評価項目	428 例
副作用発現例数 (%)	215 例 (50.2%)
副作用の種類	発現例数 (%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>4 (0.93)</b>
貧血	1 (0.23)
鉄欠乏性貧血	2 (0.47)
リンパ節症	1 (0.23)
<b>心臓障害</b>	<b>5 (1.17)</b>
完全房室ブロック	1 (0.23)
期外収縮	1 (0.23)
動悸	1 (0.23)
上室性頻脈	1 (0.23)
頻脈	1 (0.23)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>4 (0.93)</b>
回転性めまい	2 (0.47)
頭位性回転性めまい	1 (0.23)
耳そう痒症	1 (0.23)
<b>内分泌障害</b>	<b>1 (0.23)</b>
甲状腺腫	1 (0.23)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.23)
<b>眼障害</b>	<b>6 (1.40)</b>
白内障	1 (0.23)
流涙増加	1 (0.23)
斜視	1 (0.23)
一過性視力低下	1 (0.23)
硝子体浮遊物	1 (0.23)
黄斑線維症	1 (0.23)
<b>胃腸障害</b>	<b>52 (12.15)</b>
腹部不快感	4 (0.93)
腹部膨満	1 (0.23)
上腹部痛	1 (0.23)
バレット食道	1 (0.23)
胃食道逆流性疾患	1 (0.23)
慢性胃炎	1 (0.23)
胃炎	1 (0.23)
便秘	24 (5.61)
下痢	1 (0.23)
口内乾燥	2 (0.47)
消化不良	1 (0.23)
嚥下障害	1 (0.23)
胃ポリープ	1 (0.23)
歯肉痛	1 (0.23)
裂孔ヘルニア	1 (0.23)
胃酸過多	1 (0.23)
イレウス	1 (0.23)
悪心	15 (3.50)
唾液腺痛	1 (0.23)
流涎過多	1 (0.23)
口内炎	1 (0.23)
腸の軸捻転	1 (0.23)
嘔吐	3 (0.70)
大腸ポリープ	2 (0.47)

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>20 (4.67)</b>
胸痛	1 (0.23)
活動性低下	1 (0.23)
疲労	1 (0.23)
異常感	4 (0.93)
倦怠感	1 (0.23)
浮腫	1 (0.23)
末梢性浮腫	1 (0.23)
発熱	4 (0.93)
口渇	7 (1.64)
末梢腫脹	1 (0.23)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2 (0.47)</b>
肝機能異常	2 (0.47)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>12 (2.80)</b>
気管支炎	1 (0.23)
膀胱炎	2 (0.47)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.23)
歯肉炎	1 (0.23)
インフルエンザ	1 (0.23)
上咽頭炎	2 (0.47)
咽頭炎	1 (0.23)
肺炎	2 (0.47)
足部白癬	2 (0.47)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>15 (3.50)</b>
転倒	6 (1.40)
裂傷	3 (0.70)
靭帯捻挫	1 (0.23)
肋骨骨折	1 (0.23)
歯牙損傷	1 (0.23)
擦過傷	1 (0.23)
挫傷	7 (1.64)
創傷	2 (0.47)
<b>臨床検査</b>	<b>38 (8.88)</b>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.47)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.23)
血中コレステロール増加	1 (0.23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (1.87)
血中ブドウ糖増加	1 (0.23)
血圧上昇	2 (0.47)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.23)
血中トリグリセリド増加	1 (0.23)
胸部X線異常	1 (0.23)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.23)
尿中ブドウ糖	1 (0.23)
尿中血陽性	4 (0.93)
ヘモグロビン減少	1 (0.23)
心拍数減少	1 (0.23)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.23)
体重減少	16 (3.74)
白血球数減少	3 (0.70)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.70)
肝酵素上昇	1 (0.23)
肝機能検査値上昇	1 (0.23)

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>12 (2.80)</b>
脱水	2 (0.47)
糖尿病	1 (0.23)
低カルシウム血症	1 (0.23)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.23)
食欲減退	6 (1.40)
高脂血症	1 (0.23)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>14 (3.27)</b>
関節痛	2 (0.47)
背部痛	1 (0.23)
側腹部痛	1 (0.23)
筋痙縮	2 (0.47)
筋肉痛	2 (0.47)
変形性関節症	1 (0.23)
四肢痛	2 (0.47)
関節周囲炎	1 (0.23)
変形性脊椎症	2 (0.47)
筋骨格硬直	1 (0.23)
体幹前屈症	1 (0.23)
<b>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)</b>	<b>3 (0.70)</b>
乳癌	1 (0.23)
脂漏性角化症	1 (0.23)
前立腺癌	1 (0.23)
<b>神経系障害</b>	<b>108 (25.23)</b>
アカシジア	1 (0.23)
手根管症候群	1 (0.23)
浮動性めまい	5 (1.17)
体位性めまい	3 (0.70)
味覚異常	2 (0.47)
ジスキネジア	74 (17.29)
ジストニア	2 (0.47)
頭痛	4 (0.93)
感覚鈍麻	2 (0.47)
意識消失	1 (0.23)
記憶障害	1 (0.23)
オンオフ現象	1 (0.23)
坐骨神経痛	1 (0.23)
傾眠	9 (2.10)
失神	2 (0.47)
振戦	1 (0.23)
硬膜下ヒグローム	1 (0.23)
突発的睡眠	5 (1.17)
嗅覚減退	1 (0.23)
パーキンソン病	3 (0.70)
姿勢反射障害	1 (0.23)
頭部下垂症候群	1 (0.23)

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>精神障害</b>	<b>46 (10.75)</b>
激越	1 (0.23)
不安	1 (0.23)
譫妄	2 (0.47)
うつ病	1 (0.23)
抑うつ症状	1 (0.23)
幻覚	19 (4.44)
幻聴	3 (0.70)
幻視	12 (2.80)
不眠症	4 (0.93)
故意の自傷行為	1 (0.23)
神経症	1 (0.23)
悪夢	1 (0.23)
レム睡眠異常	3 (0.70)
睡眠障害	2 (0.47)
ねごと	1 (0.23)
自殺念慮	1 (0.23)
落ち着きのなさ	1 (0.23)
衝動制御障害	1 (0.23)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>10 (2.34)</b>
着色尿	1 (0.23)
排尿困難	2 (0.47)
失禁	1 (0.23)
尿意切迫	1 (0.23)
頻尿	3 (0.70)
腎機能障害	2 (0.47)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1 (0.23)</b>
陰脱	1 (0.23)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>6 (1.40)</b>
慢性気管支炎	1 (0.23)
息詰まり感	1 (0.23)
呼吸困難	1 (0.23)
間質性肺疾患	1 (0.23)
鼻の炎症	1 (0.23)
アレルギー性鼻炎	1 (0.23)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>11 (2.57)</b>
接触皮膚炎	2 (0.47)
湿疹	3 (0.70)
多汗症	1 (0.23)
過角化	1 (0.23)
類天疱瘡	1 (0.23)
発疹	2 (0.47)
蕁麻疹	1 (0.23)
好中球性皮膚症	1 (0.23)
皮脂欠乏症	1 (0.23)
皮膚腫瘍	1 (0.23)
<b>血管障害</b>	<b>27 (6.31)</b>
血圧変動	2 (0.47)
潮紅	1 (0.23)
高血圧	4 (0.93)
低血圧	1 (0.23)
リンパ浮腫	1 (0.23)
起立性低血圧	18 (4.21)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

ジスキネジア、浮動性めまい等が予想される。

(解説)

本剤の過量投与による徴候、症状に関する臨床データはないため、国内第Ⅱ相試験(ONO-2370-02試験)において、25mgに比べて50mg群で発現頻度が上回った副作用を参考に、予想される過量投与による症状を記載した。なお、海外第Ⅰ相試験(BIA-91067-101試験)において、非日本人健康成人に本剤10~1200mg(カプセル剤)を単回経口投与した際に、50mg以上の用量で副作用は認められなかった。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤はPTP包装で包装されている。PTPシートの誤飲により重篤な合併症を併発することが報告されていることから、PTP包装される薬剤での一般的な注意事項として設定した(平成8年3月27日日薬連発第240号に則り設定)。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

COMT阻害剤はレボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させるおそれがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤( $\alpha$ 遮断剤、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断剤、交感神経末梢遮断剤等)を服用している場合には注意すること。[8.6参照]

(解説)

本剤はレボドパの作用を増強することにより起立性低血圧を増悪させるおそれがあるため、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤の服用に注意を喚起した。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由8.6」の項 参照)

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

臨床成績には、国内未承認の剤形(カプセル剤)が使用された症例が含まれている。

本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはオピカポンとして25mg(錠)を1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後1時間以上あけて経口投与する。」である。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項 参照)

#### (2) 安全性薬理試験<sup>33)</sup>

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響 (ラット)

動物種/系統 (性別: 動物数)	投与量、投与方法	無影響量	試験結果
ラット/Wistar (雄: 4例/群)	0、30、300及び1000mg/kg 単回経口投与	30mg/kg 未満	30mg/kgで活動性亢進などの興奮作用、300mg/kg以上で活動性低下や筋緊張低下などの鎮静作用及び頭部攣縮が認められた。

##### 2) 呼吸系に及ぼす影響 (ラット)

動物種/系統 (性別: 動物数)	投与量、投与方法	無影響量	試験結果
ラット/Wistar (雄: 8例/群)	0、30、300及び1000mg/kg 単回経口投与	30mg/kg	300mg/kg以上で呼吸数の減少、吸気時間、呼気時間及び弛緩時間の延長が認められた。

##### 3) 心血管系に及ぼす影響 (*in vitro*、イヌ)

動物種・系統 (性別: 動物数)	投与量、投与方法	無影響量	試験結果
hERG遺伝子導入 HEK293細胞 (3標本/濃度)	3、10、30及び100µmol/L	10µmol/L (4.13µg/mL)	hERGチャンネル電流に対する IC <sub>50</sub> 値: 388.9µmol/L (160.7µg/mL)
イヌ/ビーグル (雄: 摘出心筋6標本/濃度)	0.1、1、3及び10µg/mL	10µg/mL	影響なし
イヌ/ビーグル (雄: 4例/群)	0、60、200及び600mg/kg 単回経口投与	600mg/kg	影響なし

〈主代謝物 BIA 9-1103 の心血管系に及ぼす影響 (in vitro)〉

動物種・系統 (性別：動物数)	投与量、投与方法	無影響量	試験結果
hERG遺伝子導入 HEK293細胞 (3標本/濃度)	1、3、10 及び 30µg/mL	30µg/mL	影響なし
イヌ/ビーグル (雄：摘出心筋 6 標本/濃度)	1、3 及び 10µg/mL	3µg/mL	10µg/mLで60及び90%再分極時の活動電位持続時間を延長した。

その他、ラットの腎及び泌尿器系に対する作用を尿量、尿 pH、尿クレアチニン及び尿中電解質で、また消化器系に対する作用を活性炭の消化管輸送能で検討した結果、いずれも 1000mg/kg まで影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

(参考情報) 副次的薬理試験 (in vitro)

オピカポン及びヒトの主代謝物である BIA 9-1103 の受容体、輸送体及び酵素の計113標的に対する結合親和性を 10µmol/L (4.13µg/mL) で評価し、オピカポンが作用した酵素について、0.03 ~ 100µmol/L で阻害活性を評価した。オピカポンは、10µmol/L での濃度で、セリン/スレオニン脱リン酸化酵素 (PP2A) 及びチロシンリン酸化酵素 (ZAP70) の標識基質への結合をそれぞれ 77 及び 49% 阻害し、酵素活性に対する IC<sub>50</sub> 値は 45 及び 17µmol/L (18.54 及び 7.18µg/mL) であった。また、オピカポンは、トランスロケータープロテイン 18kDa (TSPO) への標識リガンドの結合を 82% 阻害した。また、BIA 9-1103 は、10µmol/L の濃度でホスホジエステラーゼ (PDE5A1) の標識基質への結合をそれぞれ 55% 阻害し、TSPO への標識リガンドの結合を 88% 阻害し、PDE5A1 の酵素活性に対する IC<sub>50</sub> 値は 63µmol/L であった。しかし、阻害の認められた濃度は、日本人健康成人男性にオピカポン 25mg/日を投与したときの C<sub>max</sub> である 0.97µg/mL より高く、またオピカポンの蛋白結合率が 99.9% と高いことを加味すると、生体ではさらに乖離幅が広がると考えられた。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、サル) <sup>34)</sup>

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg) (性別及び動物数)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス/CD-1	単回経口投与	250 (雌 3)、1000 (雌 3)、2000 (雌雄各 3)	>2000
ラット/SD	単回経口投与	250 (雌 3)、1000 (雌 3)、2000 (雌雄各 3)	>2000
ラット/SD	単回静脈内 急速投与	1 (雌 2)、5 (雌雄各 3)、10 (雌 1)	10
カニクイザル	単回経口投与 (用量漸増法)	100、200、400、600、1000 (雌雄各 1)	>1000

単回経口投与において、マウスでは 2000mg/kg で円背及び立毛が認められたが、投与 4 日までに回復した。ラットでは 2000mg/kg まで一般状態変化は認められなかった。経口投与による概略の致死量はマウス及びラットともに 2000mg/kg を超える量であった。ラットにおける単回静脈内投与では 10mg/kg で虚脱、努力性呼吸及び痙攣を呈して投与直後に死亡したことから、静脈内投与による概略の致死量は 10mg/kg であった。サルにおける単回経口投与では 1000mg/kg まで毒性変化は認められず、概略の致死量は 1000mg/kg を超える量であった。

### (2) 反復投与毒性試験 <sup>35)</sup>

#### 1) 反復投与毒性試験 (ラット)

投与期間 及び回復期間	動物種/系統	投与量 (mg/kg/日) (性別及び動物数)	無毒性量 (mg/kg/日)
4 週間投与	ラット/WIST	0、100、500、1000 (雌雄各 10 例/群)	雌雄：1000
13 週間投与 及び 4 週間休薬	ラット/WIST	0、100、500、1000 (雌雄各 10 又は 15 例/群)	雌雄：1000
26 週間投与 及び 4 週間休薬	ラット/WIST	0、100、500、1000 (雌雄各 20 又は 30 例/群)	雌雄：500

4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験では、オピカポン投与による毒性変化は認められず、無毒性量は雌雄とも 1000mg/kg/日と判断した。26 週間反復投与毒性試験では、1000mg/kg/日で総ビリルビン及び LDH の高値並びにプロトロンビン時間の延長や前胃のびらんが認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500mg/kg/日と判断した。TK 測定では、いずれの試験でも、オピカポンの曝露量に反復投与による影響はなく、投与期間を通じて雌雄差は認められなかった。ラットの無毒性量 500mg/kg/日における曝露量は、臨床用量 25mg/日 [国内第 I 相試験 (ONO-2370-01 試験)、単回投与後の男性被験者] の AUC<sub>24h</sub> に対して 16.8~23.9 倍の曝露比であった。

#### 2) 反復投与毒性試験 (サル)

投与期間 及び回復期間	動物種	投与量 (mg/kg/日) (性別及び動物数)	無毒性量 (mg/kg/日)
4 週間投与 及び 2 週間休薬	カニクイザル	0、100、300、1000 (雌雄各 3 又は 5 例/群)	雌雄：1000
13 週間投与 及び 4 週間休薬	カニクイザル	0、100、300、1000 (雌雄各 4 又は 6 例/群)	雌雄：1000
52 週間投与 及び 8 週間休薬	カニクイザル	0、100、300、1000 (雌雄各 4 又は 6 例/群)	雌雄：1000

4 週間、13 週間及び 52 週間反復投与毒性試験では、いずれの試験でもオピカポン投与による毒性変化は認められず、無毒性量は雌雄とも 1000mg/kg/日と判断した。TK 測定では、いずれの試験でも、オピカポンの曝露量に反復投与による影響はなく、投与期間を通じて雌雄差は認められなかった。サルの無毒性量 1000mg/kg/日における曝露量は、臨床用量 25mg/日 (国内第 I 相試験 (ONO-2370-01 試験)、単回投与後の男性被験者) の AUC<sub>24h</sub> に対して 6.5~8.4 倍の曝露比であった。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)<sup>36)</sup>

試験の種類	試験材料又は動物種/系統 (性別及び動物数)	濃度範囲又は投与量	結果
復帰突然変異試験 [Ames 試験]	ネズミチフス菌 (TA98、 TA100、TA1535、TA1537)、 大腸菌 (WP2uvrA)	17~5000µg/plate	遺伝子突然変異誘 発性：なし
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健康 成人)	短時間処理： S9mix存在下又は非存在 下で5時間処理後、培養29 時間：78~313µg/mL  連続処理： S9mix非存在下で25時間 連続処理後、培養29時間： 20~156µg/mL又は培養 53時間：20~78µg/mL	構造異常誘発性： なし 数的異常誘発性： あり (連続処理の 培養 53 時間 の 78µg/mL)
小核試験	マウス/CD-1 (雌雄各 5 例/群)	0、450、900及び 1800mg/kg/日を1日1回2 日間、反復経口投与	小核誘発性：なし

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性を示し、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で染色体の数的異常を誘発したが、構造異常は誘発しなかった。また、マウスを用いた小核試験においては陰性を示した。

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)<sup>37)</sup>

動物種 系統	動物数	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
マウス CD-1(ICR)BR	雌雄 各 50 例/群	反復経口投与 104 週間 <sup>a)</sup>	0、100、500 <sup>b)</sup> 、1000 <sup>b)</sup>	がん原性：なし
ラット WIST	雌雄 各 51 例/群	反復経口投与 104 週間	0、100、500、1000	がん原性：なし

a) 生存例数減少のため、雄は投与 84 週及び雌は 93 週に投与中止し、それぞれ投与 104 週及び 103 週に剖検した。

b) 生存例数減少のため、投与 10 週以降は、投与量をそれぞれ 375 及び 750mg/kg/日に減量した。

マウス及びラットにおける 104 週間反復経口投与によるがん原性試験では、いずれの試験においても最大耐量あるいは投与可能最大量まで投与したが、オピカポンに起因した腫瘍性変化は認められなかった。マウス及びラットの最高投与量における曝露量は、臨床用量 25mg/日 [国内第 I 相試験 (ONO-2370-01 試験)、単回投与後の男性被験者] の AUC<sub>24h</sub> に対して、3.7~8.2 倍及び 23.5~35.0 倍の曝露比であった。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>38)</sup>

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

動物種/系統 (性別：動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/WI(Han) (雌雄：各 20 例/群)	反復経口投与 雄：交配前 28 日~剖検前日 雌：交配前 14 日~妊娠 6 日	0、150、375、1000	雌雄：1000

オピカポンはラット雌雄の受胎能及び初期胚発生に対して影響しなかった。無毒性量は雌雄ともに1000mg/kg/日と判断した。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

動物種／系統 (性別：動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/WI(Han) (妊娠雌：20例/群)	反復経口投与 妊娠6～17日(胎児器官形成期)	0、150、375、1000	母動物及び胚・胎児： 1000
ウサギ/NZW (妊娠雌：20例/群)	反復経口投与 妊娠6～18日(胎児器官形成期)	0、100、175、225	母動物：100 胚・胎児：225

・ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、オピカポンはラットの母動物及び胚・胎児に対して影響しなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも1000mg/kg/日と判断した。母動物の1000mg/kg/日における曝露量は、臨床用量25mg/日〔国内第I相試験(ONO-2370-01試験)、単回投与後の男性被験者〕のAUC<sub>24h</sub>に対して35.3倍の曝露比であった。

・ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対して175mg/kg/日以上で投与初期に体重及び摂餌量の減少が認められたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。母動物に対する無毒性量は100mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量225mg/kg/日と判断した。母動物の225mg/kg/日における曝露量は、臨床用量25mg/日〔国内第I相試験(ONO-2370-01試験)、単回投与後の男性被験者〕のAUC<sub>24h</sub>に対して1.82倍の曝露比であった。

## 3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）

動物種／系統 (性別：動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/WI(Han) (妊娠雌：22例/群)	反復経口投与 妊娠6日～分娩後20日 (着床から離乳まで)	0、150、375、 1000	母動物・離乳までの出生児：1000 離乳後の出生児：375

母動物の機能及び離乳までの出生児に対する影響は認められなかったことから、無毒性量はともに1000mg/kg/日と判断した。出生児については、1000mg/kg/日の出生児のうち雄2例を、離乳後(生後34及び62日)の状態悪化で切迫剖検した。切迫剖検時までは異常は認められなかったが、オピカポン投与との関連は否定できなかったことから、離乳後の出生児に対する無毒性量は375mg/kg/日と判断した。

## (6) 局所刺激性試験

実施せず

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 光安全性試験 (*in vitro*、モルモット)<sup>39)</sup>

試験材料又は動物種／ 系統(性別及び動物数)	試験方法	濃度範囲又は 投与量	結果
Balb/c 3T3 細胞	5 J/cm <sup>2</sup> UVA非照射及び照射の条件下における細胞生存率を比較した。	3.91～500µg/mL	光毒性なし
モルモット/DH (対照群：雌10例/群、 オピカポン感作群：雌 20例/群)	完全フロイントアジュバントの皮内投与後、50w/w%のオピカポンを経皮投与し、10 J/cm <sup>2</sup> のUVAと1.8 J/cm <sup>2</sup> のUVBの混合紫外線を照射した。皮内投与以外の操作を2週間に4回繰り返す、初回感作の3週間後にオピカポンを経皮投与、10 J/cm <sup>2</sup> のUVAを照射し、皮膚反応を観察した。	10、15、25、50 w/w%	オピカポン感作群で皮膚反応なし



## 2) オピカポンとレボドパ・カルビドパの併用毒性試験（ラット）<sup>39)</sup>

オピカポンとレボドパ・カルビドパを併用したときの毒性について、ラットにおける13週間反復投与により検討した（以下、投与量はオピカポン・レボドパ・カルビドパの順で表記）。オピカポン単独投与群（1000/0/0mg/kg/日）、レボドパ・カルビドパ投与群（0/20/5mg/kg/日）、オピカポン及びレボドパ・カルビドパ併用投与群（1000/20/5、1000/50/12.5及び1000/120/30mg/kg/日）において、オピカポン単独投与群、レボドパ・カルビドパ投与群では毒性変化は認められなかった。オピカポン及びレボドパ・カルビドパ併用投与群では、1000/50/12.5及び1000/120/30mg/kg/日群において、虚脱や体重増加抑制、膵臓の腺房細胞の空胞化、耳下腺、顎下腺及び眼窩外涙腺の腺房の肥大並びに眼窩外涙腺に隣接する部位の褐色脂肪の過形成が認められた。併用によるオピカポンの毒性の増強や曝露量への影響は認められなかった。無毒性量は1000/50/12.5mg/kg/日と判断した。

## 3) 代謝物 BIA 9-1103 の毒性試験（ラット、*in vitro*）<sup>39)</sup>

ヒトの主要代謝物であるBIA 9-1103は、ラットの毒性試験において、臨床での曝露量を上回って曝露されていたことから、ラットを用いた反復投与毒性、がん原性及び胚・胎児発生毒性においてBIA 9-1103の安全性は評価されていると判断した。また、BIA 9-1103は、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性を示さなかった。

## 4) 抗原性試験

実施せず

## 5) 免疫毒性試験（ラット）

ラットの4週間反復投与毒性試験<sup>35)</sup>において、免疫細胞フェノタイプ及びSRBCに対する抗体産生能を評価した結果、オピカポン投与に起因すると考えられる免疫細胞フェノタイプの変動や抗体産生能に及ぼす影響は認められなかった。

## 6) 毒性発現の機序に関する試験

実施せず

## 7) 依存性試験

実施せず

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：オンジェンティス®錠 25mg  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup> 注)：注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：オピカポン (Opicapone) 毒薬

### 2. 有効期間

有効期間：4年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資料：「オンジェンティス錠を服用される患者さんご家族へ」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資料)  
(「I. 6. RMP の概要」及び「XIII. 2. その他の関連資料」の項 参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：末梢 COMT 阻害剤 (エンタカポン)、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬 (イストラデフィリン)、レボドパ賦活剤 (ゾニサミド)、選択的 MAO-B 阻害剤 (ラサギリンメシル酸塩、セレギリン塩酸塩、サフィナミドメシル酸塩)

### 7. 国際誕生年月日

2016年6月24日 (欧州)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年6月29日  
承認番号：30200AMX00487000  
薬価基準収載年月日：2020年8月26日  
販売開始年月日：2020年8月26日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年：2020年6月29日～2028年6月28日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日）とその一部改正の厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

## 13. 各種コード

包装	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
30 錠 (PTP)	1169019F1024	1169019F1024	1282177010101	622821701
100 錠 (PTP)			1282177010102	
100 錠 (バラ)			1282177010201	

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ相試験：ONO-2370-01 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4）
- 2) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：BIA-91067-111 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.31）
- 3) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相試験：ONO-2370-02 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.34）
- 4) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相試験：BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.37）  
小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相試験：BIA-91067-302 試験，非盲検期）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.38）  
Lees AJ, et al., JAMA Neurol. 74(2): 197-206, 2017 (PMID : 28027332)
- 5) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相試験：BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.35）  
小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相試験：BIA-91067-301 試験，非盲検期）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.36）  
Ferreira JJ, et al., Lancet Neurol. 15(2): 154-165, 2016 (PMID : 26725544)
- 6) 西川 典子, 野元 正弘, 新しい診断と治療のABC39/神経4 パーキンソン病, 最新医学社, 2006年7月
- 7) 小野薬品工業社内資料（オピカポンのヒト COMT 阻害作用）（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 8) 小野薬品工業社内資料（ラット COMT に対するオピカポン単回投与の阻害作用）（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
- 9) Bonifácio MJ, et al., Br J Pharmacol. 172(7): 1739-52, 2015 (PMID : 25409768)
- 10) 小野薬品工業社内資料（サル S-COMT に対するオピカポンの阻害作用）（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2.4）
- 11) Kitajima T, et al., Neuropharmacology. 143: 282-8, 2018 (PMID : 30290160)
- 12) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：BIA-91067-124 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.28）
- 13) Rocha JF, et al., Eur J Clin Pharmacol. 70(9): 1059-71, 2014 (PMID : 24925090)
- 14) Bonifácio MJ, et al., Neuropharmacology. 77: 334-41, 2014 (PMID : 24148813)
- 15) 小野薬品工業社内資料（オピカポンのパーキンソンモデル病に対する作用）（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
- 16) Bonifácio MJ, et al., Eur J Pharmacol. 892: 173742-51, 2021 (PMID : 33220276)
- 17) 小野薬品工業社内資料（ラットにおける代謝物の COMT 活性阻害作用）（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2.7）
- 18) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：BIA-91067-126 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.15）
- 19) Falcão A, et al., Clin Pharmacol Drug Dev. 5(2): 150-61, 2016 (PMID : 27138028)
- 20) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ相試験：ONO-2370-03 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.1）
- 21) 小野薬品工業社内資料（国内外の臨床試験における薬物動態の評価）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.5.9）
- 22) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：BIA-91067-127 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.30）
- 23) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：BIA-91067-112 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.20）

- 24) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験 : BIA-91067-113 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.21)
- 25) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験 : OPC-1707 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.43)
- 26) 小野薬品工業社内資料 (非臨床薬物動態試験、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.4、2.6.4.5、2.6.4.6、2.7.2.2.1)
- 27) 小野薬品工業社内資料 (海外マスバランス試験 : BIA-91067-130 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.12)
- 28) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験 : BIA-91067-101 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.9)
- 29) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験 : BIA-91067-102 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.10)
- 30) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験 : BIA-91067-105 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.13)
- 31) 小野薬品工業社内資料 (肝機能障害者における海外第 I 相試験 : BIA-91067-106 試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.14)
- 32) Kanasaki K, et al., Nature. 453(7198): 1117-21, 2008 (PMID : 18469803)
- 33) 小野薬品工業社内資料 (安全性薬理試験、代謝物の安全性薬理試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.4)
- 34) 小野薬品工業社内資料 (単回投与毒性試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.2)
- 35) 小野薬品工業社内資料 (反復投与毒性試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.3)
- 36) 小野薬品工業社内資料 (遺伝毒性試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.4)
- 37) 小野薬品工業社内資料 (がん原性試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.5)
- 38) 小野薬品工業社内資料 (生殖発生毒性試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.6)
- 39) 小野薬品工業社内資料 (光毒性試験、レボドパ・カルビドパとの併用毒性試験、代謝物の毒性試験) (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.6.8.5、2.6.6.8.7、2.6.6.8.9)

## 2. その他の参考文献

- 1) 日本神経学会監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病診療ガイドライン 2018, 医学書院
- 2) Nilsson H, et al., Dysphagia. 11(2): 144-50, 1996 (PMID : 8721074)
- 3) 波田野 琢、服部 信孝: Pharma Med. 29(3): 157, 2011
- 4) 波田野 琢、服部 信孝: Pharma Med. 31(5): 101, 2013

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2016年6月24日、経口剤である Ongentys®25mg 及び 50mg（硬カプセル）において、レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤で症状が安定しない、運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法を適応として、欧州委員会（EC）により承認された。また、2020年4月に米国 FDA に承認された。

#### 主要な既承認国における使用状況（2020年8月時点）

国名	販売名	会社名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
ドイツ	Ongentys®	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A.	2016年 6月24日	硬カプセル1剤中にオピカポン25mgを含有する。 硬カプセル1剤中にオピカポン50mgを含有する。	レボドパ/DCI配合剤で症状が安定しない、運動症状の日内変動（wearing-off現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法	オピカポンの推奨用量は50mgである。 Ongentys®は、レボドパ併用投与の少なくとも1時間前又は後の就寝時に1日1回服用すること。
スペイン						
英国						
イタリア						
ポルトガル						

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載とは異なる。  
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

### 4. 効能又は効果

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善

### 6. 用法及び用量

本剤は、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25mg を 1日1回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1時間以上あけて経口投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤を通過すること、COMT遺伝子を欠損させたマウスでは胎児死亡数の増加及び胎盤重量の減少が報告されている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

### 欧州添付文書（2021年3月改訂）の原文

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of opicapone in pregnant women. Opicapone crossed the placenta in rats. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Ongentys is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

##### Breast-feeding

Opicapone levels in the milk of lactating rats were equivalent to those in plasma. It is unknown whether opicapone or its metabolites are excreted into human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Ongentys.

##### Fertility

The effects of opicapone on fertility in humans have not been studied. Animal studies with opicapone do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

#### 和訳

#### 4.6 生殖能、妊娠及び授乳

##### 妊娠

妊婦に対するオピカポンの投与に関するデータはない又は限られている。オピカポンはラットの胎盤を通過した。生殖毒性に関する動物実験は不十分である。妊婦及び避妊法を実施していない妊娠可能な女性に対するOngentysの投与は推奨されない。

##### 授乳

授乳中のラットの乳汁中のオピカポン濃度は血漿中濃度と同等であった。オピカポン又はその代謝物がヒトの母乳中に移行するか否かは明らかにされていない。新生児／乳児に対するリスクは否定できないことから、Ongentys投与中の授乳は中止すること。

##### 生殖能

ヒトの受胎能に及ぼすオピカポンの影響は検討されていない。オピカポンを用いた動物試験では、受胎能に関する有害な影響は認められていない。

## 米国添付文書（2020年4月作成）の原文

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with use of ONGENTYS in pregnant women. In animal studies, oral administration of opicapone during pregnancy resulted in adverse effects on embryofetal development (increased incidence of fetal abnormalities) at clinically relevant plasma exposures in one of two species tested.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data on the presence of opicapone in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. In lactating rats, oral administration of opicapone resulted in levels of opicapone or metabolites in milk similar to those in maternal plasma.

#### 和訳

##### 8.1 妊娠

妊婦への本剤投与に関連する発達リスクに関する十分なデータはない。動物試験では、妊娠中にオピカポンを経口投与したとき、検討したいずれかの動物種で臨床的に意味のある血漿中曝露量で胚・胎児発生（胎児異常の発生率上昇）に対する有害な影響が認められた。

##### 8.2 授乳婦

オピカポンのヒト乳汁中への移行、母乳栄養乳児への影響又は乳汁産生への影響に関するデータはない。授乳中のラットにオピカポンを経口投与したとき、乳汁中のオピカポン又は代謝物濃度は母体血漿中濃度と同程度であった。

## (2) 小児等に対する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載とは異なる。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 欧州添付文書（2021年3月改訂）の原文

### 4.2 Posology and method of administration

#### Special populations

##### *Paediatric population*

There is no relevant use of Ongentys in the paediatric population with Parkinson's disease and motor fluctuations.

#### 和訳

##### 4.2 用法及び用量

パーキンソン病及び運動症状の日内変動を有する小児患者に対してOngentysは投与されていない。

## 米国添付文書（2020年4月作成）の原文

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

#### 和訳

##### 8.4 小児への投与

小児への安全性及び有効性は確立されていない。



---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口にて個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

RMP の追加のリスク最小化活動として作成した資料

- ・ 医療従事者向け資料（オンジェンティス錠を適正にご使用いただくために）
- ・ 患者及び家族向け資料（オンジェンティス錠を服用される患者さんとご家族へ）

「I. 6. RMP の概要」の項 参照

参照先 URL <https://www.ononavi1717.jp>

