2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 8
2.7.1.1　背景及び概観 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 31
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 70

表

表 2.7.1-1　用語及び略号一覧 8
表 2.7.1.1-1　国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧 10
表 2.7.1.1.1-1　国内及び海外の臨床試験において使用した主要な製剤の処方 13
表 2.7.1.1.1.3-1　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤の溶出比較結果 16
表 2.7.1.1.1.4-1　含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）の溶出比較結果 18
表 2.7.1.1.1.5-1　国内市販予定製剤（25 mg 錠，ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性判定結果【標準製剤：国内第II相試験用製剤（25 mg 錠，ロット番号[redacted]）】 19
表 2.7.1.1.1.6-1　国内市販予定製剤（割線なし，Tab-B 製剤の 25 mg 錠，ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性判定結果【標準製剤*1：割線あり，Tab-B 製剤の 25 mg 錠，ロット番号[redacted]】 20
表 2.7.1.1.2-1　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略 22
表 2.7.1.1.2-1　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略（続き） 23
表 2.7.1.1.2-2　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績 24
表 2.7.1.1.2-2　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績（続き） 25
表 2.7.1.1.2-2　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績（続き） 26
表 2.7.1.1.2-3　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の安定性情報 27
表 2.7.1.1.2-4　尿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略 28
表 2.7.1.1.2-5　尿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績 29
表 2.7.1.1.2-6　尿中オピカポン及び代謝物の安定性試験成績 30
表 2.7.1.2.1.1-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 33

表 2.7.1.2.1.1-2　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価 33
表 2.7.1.2.1.1-3　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 34
表 2.7.1.2.1.1-4　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC48h%）の比較 34
表 2.7.1.2.1.2-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 39
表 2.7.1.2.1.2-2　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 39
表 2.7.1.2.1.2-3　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 40
表 2.7.1.2.1.2-4　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の生物学的同等性の評価 40
表 2.7.1.2.1.2-5　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価 41
表 2.7.1.2.1.2-6　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価 41
表 2.7.1.2.1.2-7　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 41
表 2.7.1.2.1.2-8　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 42
表 2.7.1.2.1.2-9　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 42
表 2.7.1.2.1.2-10　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC24h%）の比較 42

表 2.7.1.2.1.2-11　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC24h%）の比較 43
表 2.7.1.2.1.2-12　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC24h%）の比較 43
表 2.7.1.2.1.3-1　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 48
表 2.7.1.2.1.3-2　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の生物学的同等性の評価 48
表 2.7.1.2.1.3-3　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 49
表 2.7.1.2.1.3-4　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEClast）の比較 49
表 2.7.1.2.1.4-1　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 51
表 2.7.1.2.1.4-2　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価 52
表 2.7.1.2.1.5-1　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 56
表 2.7.1.2.1.5-2　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 57

表 2.7.1.2.1.5-3　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，Cmax ss，AUClast，AUCinf 及び AUCtau）の生物学的同等性の評価 58
表 2.7.1.2.1.5-4　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，Cmax ss，AUClast，AUCinf 及び AUCtau）の生物学的同等性の評価 58
表 2.7.1.2.1.5-5　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 59
表 2.7.1.2.1.5-6　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 60
表 2.7.1.2.1.5-7　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h）の比較 61
表 2.7.1.2.1.5-8　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h）の比較 61
表 2.7.1.2.1.6-1　オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 64
表 2.7.1.2.1.6-2　オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価 64

表 2.7.1.2.1.7-1　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 67
表 2.7.1.2.1.7-2　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価..... 67
表 2.7.1.2.1.7-3　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 67
表 2.7.1.2.1.7-4　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%，AUEC24h 及び Emin%）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価..... 67
表 2.7.1.2.1.8-1　オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 70
表 2.7.1.2.1.8-2　オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価..... 70

図

図 2.7.1.1.1-1　製剤開発及び生物学的同等性検討の概略 12
図 2.7.1.2.1.1-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 32
図 2.7.1.2.1.2-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 36
図 2.7.1.2.1.2-2　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 37
図 2.7.1.2.1.2-3　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 38
図 2.7.1.2.1.3-1　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 45
図 2.7.1.2.1.3-2　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 46

図 2.7.1.2.1.3-3　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 47
図 2.7.1.2.1.4-1　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 50
図 2.7.1.2.1.4-2　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 51
図 2.7.1.2.1.5-1　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 54
図 2.7.1.2.1.5-2　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 55
図 2.7.1.2.1.6-1　オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 63
図 2.7.1.2.1.7-1　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の平均血漿中オピカポン濃度の推移 65
図 2.7.1.2.1.7-2　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移 66
図 2.7.1.2.1.7-3　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のトラフ値のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移 66
図 2.7.1.2.1.8-1　オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 69

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to infinity	投与前から投与後無限大時間までの AUC
AUClast	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to the time of last quantifiable concentration	投与前から最終定量時点までの AUC
AUCtau	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔での AUC
AUCxh	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUC
AUEC	Area under the effect-time curve	効果－時間曲線下面積
AUEClast	Area under the effect-time curve from pre-dose to the last sampling time	投与前から最終測定時点までの AUEC
AUECxh	Area under the effect-time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUEC
AUECxh%	Area under the effect-time curve (AUEC) on the percent inhibition, defined as the area under the curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間における阻害率（%）の AUEC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BEGL	Bioequivalence Guideline	生物学的同等性試験ガイドライン
CL/F	Apparent total body clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax ss	Maximum observed plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DCI	Dopa decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	Maximum inhibition of S-COMT activity	最大阻害された S-COMT 活性

用語及び略号	英語	日本語
Emax%	Maximum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emax] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最大阻害率
Emin	Minimum inhibition of S-COMT activity	活性阻害が最小となる時点の S-COMT 活性
Emin%	Minimum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emin] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最小阻害率
E0	Baseline S-COMT activity value (pre-dose value)	S-COMT 活性のベースライン値
IMP	Investigational medicinal product	治験薬
kel	Elimination rate constant	消失速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
S-COMT	Soluble catechol-*O*-methyltransferase	赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素
SD	Standard deviation	標準偏差
TEmax	Time to occurrence of Emax	Emax 到達時間
Tmax	Time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
Tmax ss	Time to reach Cmax at steady state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
T1/2	Elimination half-life	消失半減期

2.7.1.1 背景及び概観

国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す.

表 2.7.1.1-1　国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧

試験番号	試験の種類	使用製剤	含量	資料分類
BIA-91067-124	レボドパ／DCI との薬物相互作用試験	オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）	25 mg 50 mg	評価
BIA-91067-126	日本人と外国人（白人）の PK 比較試験		5 mg 25 mg 50 mg	
BIA-91067-128	食事の影響試験		50 mg	
BIA-91067-301	海外第Ⅲ相試験		5 mg 25 mg 50 mg	
BIA-91067-302			25 mg 50 mg	
ONO-2370-01	BE 試験及びレボドパ併用試験	オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）[1)]	25 mg 50 mg	
		オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）	5 mg 25 mg 50 mg	
ONO-2370-02	国内第Ⅱ相試験	オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）	25 mg 50 mg	
ONO-2370-03	食事の影響試験	オピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）	50 mg	

1）オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）は，BE 試験パートのみで使用した．

2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観

一般的な経口剤である即放性錠剤として，オピカポン錠 25 mg 及び 50 mg（以下，本品）を開発した．

製剤開発及び生物学的同等性検討の概略を図 2.7.1.1.1-1 に示す．また，国内及び海外の臨床試験において使用した主要な製剤の処方を表 2.7.1.1.1-1 に示す．ポルトガルの BIAL-Portela & C[a]., S.A.社（以下，BIAL 社）は，オピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤）を開発した．次に，オピカポン Cap-A 製剤の[redacted]及び[redacted]を改善したオピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）を開発し，海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-124，BIA-91067-126 及び BIA-91067-128 試験）及び海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 試験及び BIA-91067-302 試験）などの主要な臨床試験に使用した．なお，BIAL 社はオピカポン Cap-B 製剤の[redacted]を改善したオピカポン海外市販カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）を開発し，2014 年 12 月に欧州医薬品庁（EMA）に対して Opicapone（商品名：Ongentys）の販売承認申請を行い，承認されている．

オピカポンの対象となる患者には高齢者が多く，パーキンソン病の病態により嚥下機能が低下している場合があることから，製剤の[redacted]を検討した．国内では，[redacted]の改善

のために剤形変更を行い，オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）を開発した．

国内第 I 相試験（ONO-2370-01 試験）には，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Tab-A 製剤を使用した．国内第 II 相試験（ONO-2370-02 試験）においてもオピカポン Tab-A 製剤を使用し，その後，[redacted]ために，[redacted]のみに軽微な処方変更（[redacted]）を行い，オピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤，割線あり）とした．なお，国内第 I 相試験（ONO-2370-03 試験）にはオピカポン Tab-B 製剤の 50 mg 錠（割線あり）を使用したが，国内市販予定製剤はオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（割線なし）である．

欧州にてオピカポン Cap-C 製剤が上市された後，BIAL 社はオピカポン原薬の第二製造所（[redacted] 社）の追加を目的とした生物学的同等性試験を実施した．当該臨床試験には，オピカポン原薬の第一製造所（[redacted] 社）の原薬を使用したオピカポン海外市販カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）及び[redacted]社の原薬を使用したオピカポン海外市販予定カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）を使用した．

本品の用法・用量において錠剤を分割して使用することは想定されないため，オピカポン国内市販予定製剤（25 mg 錠）は割線なしの製剤とした．オピカポン国内市販予定製剤（割線なし，25 mg 錠）はオピカポン国内最終処方錠剤（割線あり，25 mg 錠）と同じ処方成分及び分量であり，製造方法も同一である．

オピカポンの生物薬剤学に関する試験として，臨床試験で用いた製剤の相対的バイオアベイラビリティ（相対的 BA），生物学的同等性（BE）及び食事の影響を検討した．

図 2.7.1.1.1-1　製剤開発及び生物学的同等性検討の概略

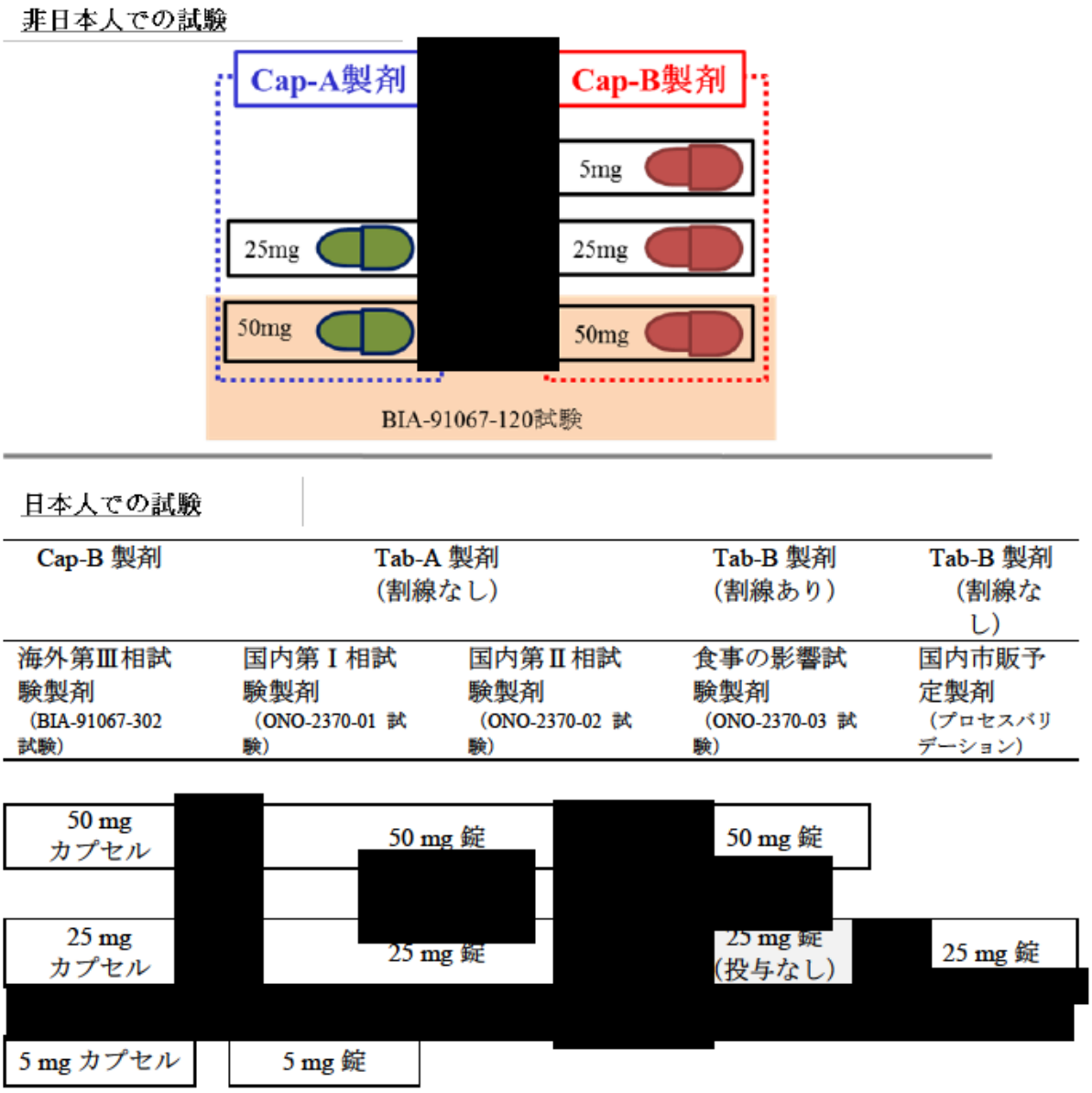


表 2.7.1.1.1-1　国内及び海外の臨床試験において使用した主要な製剤の処方

成分	配合目的	製剤名									
		オピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤）		オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）			オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）			オピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）	
		25 mg	50 mg	5 mg	25 mg	50 mg	5 mg	25 mg	50 mg	25 mg[1)]	50 mg
オピカポン	有効成分	[redacted]									
[redacted]	賦形剤										
[redacted]											
乳糖水和物											
[redacted]	結合剤										
部分アルファー化デンプン											
[redacted]	崩壊剤										
デンプングリコール酸ナトリウム											
[redacted]	滑沢剤										
[redacted]											
ステアリン酸マグネシウム											
カプセル内容量又は素錠質量											
カプセル											
ヒプロメロース	コーティング剤										
酸化チタン											
[redacted]											
三二酸化鉄											
マクロゴール 6000											
フィルムコーティング錠質量											

—：該当なし
単位：mg
1）オピカポン国内最終処方錠剤の 25 mg 錠（割線あり）と国内市販予定製剤（割線なし）は同一処方である.
[redacted]

2.7.1.1.1.1 処方変更製剤間の生物学的同等性（カプセル剤）

オピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤）及びオピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）の処方変更製剤間における生物学的同等性を「EMA；Guideline on the investigation of bioequivalence」（CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1; 20 Jan 2010）に従って評価した．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Cap-A 製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったことから，両製剤（オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤）は生物学的に同等ではないことが示された．また，オピカポン Cap-B 製剤と比べてオピカポン Cap-A 製剤ではオピカポンの曝露量が小さく，これによりオピカポン Cap-A 製剤の S-COMT 活性阻害も低かった．

2.7.1.1.1.2 剤形変更製剤間の生物学的同等性

オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）及びオピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）の剤形変更製剤間における生物学的同等性を「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号　別紙 4）に従って評価した．

日本人健康成人男性を対象に実施した，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Tab-A 製剤の同一含量製剤間における生物学的同等性試験の結果を表 2.7.1.2.1.3-2 に示す．その結果，オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の判定基準を満たさなかった．

2.7.1.1.1.3 処方変更製剤間の生物学的同等性（錠剤）

オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）及びオピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）の処方変更製剤間における生物学的同等性を「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号　別紙 3，以下，「処方変更 BEGL」）に従って評価した．処方変更 BEGL より，オピカポン Tab-A 製剤とオピカポン Tab-B 製剤は，同一含量製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）の処方変更水準がそれぞれ[redacted]水準及び[redacted]水準に該当することから，溶出試験により生物学的同等性を評価した．

処方変更 BEGL で求められる溶出試験条件下で比較した溶出挙動の結果を表 2.7.1.1.1.3-1 に示す．その結果，いずれの試験条件においても判定基準を満たし，両製剤（オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤）が生物学的に同等であると判断した．

表 2.7.1.1.1.3-1　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤の溶出比較結果

錠剤	試験液	パドル回転数（rpm）	平均溶出率		個々の溶出率		同等性の判定
			標準製剤との溶出率の差		標準製剤の最終溶出率平均値との差		
			比較時点，判定基準	結果（%）	判定基準	結果	
25 mg 錠	pH 1.2	50	規定時点平均溶出 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	水	50	[redacted]分及び規定時点 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH[redacted]	50	[redacted]分及び規定時点 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	50	[redacted]分及び[redacted]%付近の溶出 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	100	[redacted]分及び[redacted]%付近の溶出 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
50 mg 錠	pH 1.2	50	規定時点平均溶出 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	水	50	[redacted]分及び規定時点 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH[redacted]	50	規定時点平均溶出 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	50	[redacted]分及び[redacted]%付近の溶出 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	100	[redacted]分及び[redacted]%付近の溶出 （[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	±[redacted]%を超えるものが 1 個以下， かつ±[redacted]%の範囲を超えない．	適合	適合

標準製剤であるオピカポン Tab-A 製剤の溶出プロファイルから比較時点及び判定基準を設定し，[redacted]分未満の比較時点は[redacted]分の結果で判定した．

2.7.1.1.1.4 含量が異なる製剤間の生物学的同等性

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号　別紙 2，以下，「含量違い BEGL」）より，オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）及びオピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）の処方変更水準は，それぞれ [redacted] 水準に該当する．しかし，含量が異なる製剤間で，素錠部（内核）の構成成分は同一成分であり，[redacted]の処方についても軽微な処方変更（[redacted]）のみである．

含量違い BEGL で求められる溶出試験条件下で比較した溶出挙動の結果を表 2.7.1.1.1.4-1 に示す．いずれの試験条件においても，オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤が溶出挙動の同等性の判定基準を満たすことを確認した．また，オピカポン Tab-A 製剤の薬物動態パラメータを表示量に基づく投与量で補正し，製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）で比較した結果，投与量で補正した薬物動態パラメータの比較において，生物学的に同等であると考えられる判定基準を満たした［2.7.2.3.2.4］．なお，5～50 mg の投与量範囲においてオピカポンの薬物動態パラメータに用量比例性が確認されている［2.7.2.3.2.4］．

以上，オピカポン Tab-A 製剤とオピカポン Tab-B 製剤の溶出挙動が同等であったこと，オピカポン Tab-A 製剤において製剤間の含量の違いがオピカポンの薬物動態に影響を及ぼさなかったこと，また 5～50 mg の投与量範囲においてオピカポンの薬物動態に用量比例性が確認されたことから，オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）は，それぞれ生物学的に同等であると考える．

表 2.7.1.1.1.4-1　含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）の溶出比較結果

錠剤	試験液	パドル回転数（rpm）	平均溶出率		個々の溶出率		同等性の判定
			標準製剤との溶出率の差		標準製剤の最終溶出率平均値との差		
			比較時点，判定基準	結果（%）	判定基準	結果	
オピカポン Tab-A 製剤							
50 mg 錠 ■錠 vs 25 mg 錠 ■錠	pH 1.2	50	規定時点平均溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	50	■分及び■%付近の溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	100	■分及び■%付近の溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
50 mg 錠 ■錠 vs 25 mg 錠 ■錠	水	50	■分及び規定時点（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH■	50	規定時点平均溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
オピカポン Tab-B 製剤							
50 mg 錠 ■錠 vs 25 mg 錠 ■錠	pH 1.2	50	規定時点平均溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH■	50	規定時点平均溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	50	■分及び■%付近の溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
	pH 6.8	100	■分及び■%付近の溶出（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合
50 mg 錠 ■錠 vs 25 mg 錠 ■錠	水	50	■分及び規定時点（■分）：±■%	■	±■%を超えるものが 1 個以下，かつ±■%の範囲を超えない．	適合	適合

オピカポン Tab-A 製剤 50 mg 錠及びオピカポン Tab-B 製剤 50 mg 錠をそれぞれの試験における標準製剤とし，50 mg 錠の溶出プロファイルから比較時点及び判定基準を設定した．また，■分未満の比較時点では■分の結果で判定した．

2.7.1.1.1.5 国内市販予定製剤（割線なし）と国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）で用いた製剤との生物学的同等性

割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）と割線なしのオピカポン Tab-A 製剤の 25 mg 錠（国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）で用いた製剤）について，処方変更 BEGL に従って生物学的同等性を評価した．両製剤の処方変更水準は[redacted]水準に該当するため，溶出試験により生物学的同等性を確認した．表 2.7.1.1.1.5-1 に示すように，溶出挙動の同等性判定に適合する結果であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

表 2.7.1.1.1.5-1 国内市販予定製剤（25 mg 錠，ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性判定結果【標準製剤：国内第Ⅱ相試験用製剤（25 mg 錠，ロット番号[redacted]）】

製剤比較	パドル回転数（rpm）	試験液	平均溶出率			個々の溶出率	溶出挙動の同等性判定
			判定基準	結果	判定	判定	
標準製剤及び試験製剤	50	溶出試験第 1 液（pH 1.2）	規定試験時間の溶出率の差（[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*1	適合
	50	薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	規定試験時間とその[redacted]の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*1	適合
	50	溶出試験第 2 液（pH 6.8）	[redacted]%及び[redacted]%付近の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*2	適合
	50	水	規定試験時間とその[redacted]の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*1	適合
	100	溶出試験第 2 液（pH 6.8）	[redacted]%及び[redacted]%付近の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*2	適合

*1：判定基準：最終比較時点における試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%を超えるものがない．
*2：判定基準：最終比較時点における試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%を超えるものがない．

2.7.1.1.1.6 国内市販予定製剤（割線なし）と食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）で用いた製剤との生物学的同等性

割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）と割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の 50 mg 錠（食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）で用いた製剤）は製剤含量と割線の有無が異なる．割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）については生物学的に同等と判断している（2.7.1.1.1.4）ことから，割線の有無についての生物学的同等性を処方変更 BEGL に従って評価した．

割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）で用いた 50 mg 錠の低含量製剤）と割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）の処方は同一であり，処方変更水準は[redacted]水準に該当することから溶出試験により生物学的同等性を確認した．表 2.7.1.1.1.6-1 に示すように溶出挙動の同等性判定に適合する結果であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

表 2.7.1.1.1.6-1 国内市販予定製剤（割線なし，Tab-B 製剤の 25 mg 錠，ロット番号[redacted]）の溶出挙動の同等性判定結果【標準製剤*1：割線あり，Tab-B 製剤の 25 mg 錠，ロット番号[redacted]】

製剤比較	パドル回転数（rpm）	試験液	平均溶出率			個々の溶出率	溶出挙動の同等性判定
			判定基準	結果	判定	判定	
標準製剤*1及び試験製剤	50	溶出試験第 1 液（pH 1.2）	規定試験時間の溶出率の差（[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*2	適合
	50	薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]）	規定試験時間とその[redacted]の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*2	適合
	50	溶出試験第 2 液（pH 6.8）	[redacted]%及び[redacted]%付近の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*3	適合
	50	水	規定試験時間とその[redacted]の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*2	適合
	100	溶出試験第 2 液（pH 6.8）	[redacted]%及び[redacted]%付近の溶出率の差（[redacted]分及び[redacted]分）：±[redacted]%	[redacted]	適合	適合*3	適合

*1：食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）で用いた 50 mg 錠の低含量製剤（割線あり）で，実生産スケール／実生産製造場所で製造した製剤．

*2：判定基準：最終比較時点における試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%を超えるものがない．
*3：判定基準：最終比較時点における試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%を超えるものがない．

2.7.1.1.2 分析法の概観

本承認申請資料中の生体試料中オピカポン濃度及び代謝物濃度分析には，各分析施設でバリデートした分析法を用いた．

2.7.1.1.2.1 血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法

血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略，バリデーション試験成績及び安定性試験成績を表 2.7.1.1.2-1，表 2.7.1.1.2-2 及び表 2.7.1.1.2-3 に示した．血漿中オピカポン濃度及び代謝物濃度の分析法は，いずれも除タンパク法を前処理とした LC/MS/MS 法であり定量下限は 10 ng/mL，検量線範囲は 10～2500 ng/mL であった．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．血漿中のオピカポン及び代謝物は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

2.7.1.1.2.2 尿中オピカポン及び代謝物濃度分析法

尿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略，バリデーション試験成績及び安定性試験成績を表 2.7.1.1.2-4，表 2.7.1.1.2-5 及び表 2.7.1.1.2-6 に示した．尿中オピカポン濃度及び代謝物濃度は，試料に 4 倍量の血漿を添加後に除タンパク又は有機溶媒で希釈後に LC/MS/MS で測定した．用いた分析法の定量下限は 10 又は 50 ng/mL，検量線範囲は 50～12500 ng/mL 又は 10～2500 ng/mL であった．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．尿中のオピカポン及び代謝物は，試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

表 2.7.1.1.2-1　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略

分析法番号	[redacted]13101518	[redacted]_S_07266	[redacted]_S_09073	[redacted]_S_10041	[redacted]_S_12036
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
試料の使用量（μL）	100	100	100	100	100
分析対象物質	オピカポン	オピカポン， BIA 9-1079	オピカポン	オピカポン， BIA 9-1079	オピカポン， BIA 9-1079， BIA 9-1103 f.a.， BIA 9-1106
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
前処理法	除タンパク法	除タンパク法	除タンパク法	除タンパク法	除タンパク法
定量下限	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL
検量線範囲	10.0～2500 ng/mL	10.0～2500 ng/mL	10.0～2500 ng/mL	10.0～2500 ng/mL	10.0～2500 ng/mL
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]*	[redacted]
適用した臨床試験	ONO-2370-01， ONO-2370-03	BIA-91067-101， BIA-91067-102， BIA-91067-105	BIA-91067-115， BIA-91067-116	BIA-91067-106， BIA-91067-111， BIA-91067-122， BIA-91067-123， BIA-91067-126， BIA-91067-129， BIA-91067-131	BIA-91067-119， BIA-91067-120， BIA-91067-125， BIA-91067-127， BIA-91067-128
CTD における記載場所	[5.3.1.4-1]	[5.3.1.4-2]	[5.3.1.4-3]	[5.3.1.4-4]	[5.3.1.4-5]

*：社名変更のため，BIA-91067-129 及び BIA-91067-131 試験時の実施施設名は [redacted] である．

表 2.7.1.1.2-1　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略（続き）

分析法番号	BIA-V8-519	[redacted]_S_07192	[redacted]_S_10036	[redacted]_S_12037	[redacted]-1954
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
試料の使用量（μL）	100	100	100	100	100
分析対象物質	オピカポン， BIA 9-1079	BIA 9-1100， BIA 9-1101， BIA 9-1103 f.a.， BIA 9-1106	BIA 9-1103 f.a.， BIA 9-1106	BIA 9-1100， BIA 9-1101， BIA 9-1104	オピカポン， BIA 9-1103
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
前処理法	除タンパク法	除タンパク法	除タンパク法	除タンパク法	除タンパク法
定量下限	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL	10.0 ng/mL
検量線範囲	10.0～2500.0 ng/mL	10.0～2500 ng/mL	10.0～2500 ng/mL	10.0～2500 ng/mL	10.0～2500 ng/mL
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
適用した臨床試験	BIA-91067-104 BIA-91067-107 BIA-91067-108 BIA-91067-109 BIA-91067-110 BIA-91067-112 BIA-91067-113 BIA-91067-117 BIA-91067-118 BIA-91067-201 BIA-91067-202	BIA-91067-101 BIA-91067-102 BIA-91067-105 BIA-91067-122 BIA-91067-126 BIA-91067-301 BIA-91067-302	BIA-91067-106 BIA-91067-111 BIA-91067-123	BIA-91067-122 BIA-91067-126	[redacted]-1707 [redacted]-1708
CTD における記載場所	[5.3.3.4-1]の Appendix 14.4	[5.3.1.4-6]	[5.3.1.4-7]	[5.3.1.4-8]	[5.3.3.4-19]，[5.3.3.4-20]

表 2.7.1.1.2-2　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績

分析法番号	[redacted]13101518	[redacted]_S_07266	[redacted]_S_09073	[redacted]_S_10041	[redacted]_S_12036
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質	オピカポン	オピカポン， BIA 9-1079	オピカポン	オピカポン， BIA 9-1079	オピカポン， BIA 9-1079， BIA 9-1103 f.a.， BIA 9-1106
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位間真度 a)	97.0～105.0%	オピカポン：98.0～102.1% BIA 9-1079：90.7～108.7%	未実施	オピカポン：101.0～105.0% BIA 9-1079：98.0～108.0%	オピカポン：92.7～96.0% BIA 9-1079：87.0～93.5% BIA 9-1103 f.a.：99.3～104.5% BIA 9-1106：82.0～103.0%
分析単位間精度 b)	≦3.6%	オピカポン：5.3～12.2% BIA 9-1079：4.8～14.8%	未実施	オピカポン：2.7～7.8% BIA 9-1079：2.6～9.7%	オピカポン：4.0～5.7% BIA 9-1079：4.9～8.1% BIA 9-1103 f.a.：5.0～14.0% BIA 9-1106：3.7～14.0%
分析単位内真度 a)	94.5～109.0%	未実施	96.8～102.4%	オピカポン：91.8～110.0% BIA 9-1079：95.5～117.0%	オピカポン：91.7～97.5% BIA 9-1079：80.9～96.5% BIA 9-1103 f.a.：90.0～117.0% BIA 9-1106：82.0～103.0%
分析単位内精度 b)	≦3.9%	未実施	2.7～15.6%	オピカポン：1.2～6.6% BIA 9-1079：2.1～8.2%	オピカポン：1.3～7.7% BIA 9-1079：1.5～8.9% BIA 9-1103 f.a.：2.8～14.5% BIA 9-1106：2.4～17.9%

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2-2　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績（続き）

分析法番号	BIA-V8-519	[redacted]-09011	[redacted]_S_07192	[redacted]_S_10036	[redacted]_S_12037
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象物質	オピカポン， BIA 9-1079	オピカポン， BIA 9-1079， BIA 9-1100， BIA 9-1101， BIA 9-1103 f.a.， BIA 9-1106	BIA 9-1100， BIA 9-1101， BIA 9-1103 f.a.， BIA 9-1106	BIA 9-1103 f.a.， BIA 9-1106	BIA 9-1100， BIA 9-1101， BIA 9-1104
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位間真度 [a]	オピカポン：93.3～99.4% BIA 9-1079：95.9～99.4%	オピカポン：93.3～99.7% BIA 9-1079：92.2～99.0% BIA 9-1100：97.1～102.7% BIA 9-1101：95.5～101.0% BIA 9-1103 f.a.：92.0～107.0% BIA 9-1106：94.0～101.0%	BIA 9-1100：96.1～107.6% BIA 9-1101：98.4～106.0% BIA 9-1103 f.a.：96.7～102.7% BIA 9-1106：97.8～109.6%	未実施	BIA 9-1100：91.4～99.5% BIA 9-1101：95.0～100.3% BIA 9-1104：88.0～95.0%
分析単位間精度 [b]	オピカポン：4.3～8.6% BIA 9-1079：4.1～6.8%	オピカポン：3.7～13.2% BIA 9-1079：4.2～9.7% BIA 9-1100：2.4～5.9% BIA 9-1101：4.2～12.4% BIA 9-1103 f.a.：5.4～7.0% BIA 9-1106：5.1～7.5%	BIA 9-1100：3.3～9.6% BIA 9-1101：2.5～8.5% BIA 9-1103 f.a.：3.4～10.3% BIA 9-1106：2.8～12.0%	未実施	BIA 9-1100：7.5～17.8% BIA 9-1101：7.8～10.9% BIA 9-1104：7.2～14.4%
分析単位内真度 [a]	オピカポン：96.3～99.7% BIA 9-1079：93.4～100.2%	未実施	未実施	BIA 9-1103 f.a.：93.0～104.0% BIA 9-1106：92.0～107.0%	BIA 9-1100：83.7～107.0% BIA 9-1101：90.7～110.7% BIA 9-1104：82.5～102.0%
分析単位内精度 [b]	オピカポン：1.4～3.7% BIA 9-1079：2.8～6.7%	未実施	未実施	BIA 9-1103 f.a.：1.6～6.9% BIA 9-1106：1.8～4.9%	BIA 9-1100：4.8～18.8% BIA 9-1101：3.6～11.3% BIA 9-1104：5.8～16.8%

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2-2　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績（続き）

分析法番号	[redacted]-1954
試料	血漿
分析対象物質	オピカポン， BIA 9-1103
選択性	妨害ピークなし
分析単位間真度 a)	オピカポン：101.6～105.2% BIA 9-1103：98.7～101.3%
分析単位間精度 b)	オピカポン：3.9～8.4% BIA 9-1103：4.2～10.8%
分析単位内真度 a)	オピカポン：101.9～112.5% BIA 9-1103：96.7～105.8%
分析単位内精度 b)	オピカポン：2.9～4.7% BIA 9-1103：5.1～11.9%

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2-3　血漿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の安定性情報

	分析対象物質	オピカポン, BIA 9-1079	BIA 9-1100	BIA 9-1101	BIA 9-1103 f.a.	BIA 9-1106	BIA 9-1104
血漿中安定性	長期保管	704 日 （−85℃）	未実施	106 日 （−85℃）	368 日 （−85℃）	368 日 （−85℃）	106 日 （−85℃）
		195 日 （−25℃）	12 カ月 （−25±5℃）	3 カ月 （−25±5℃）	12 カ月 （−25±5℃）	195 日 （−25℃）	183 日 （−25℃）
	短期保管	45.7 時間 （22℃）	20 時間 （20℃）	20 時間 （20℃）	20 時間 （20℃）	20 時間 （20℃）	7 時間 （20℃）
	凍結融解 繰り返し	5 回 （−85℃/20℃）	4 回 （−85℃/20℃）	3 回 （−85℃/20℃）	4 回 （−85℃/20℃）	5 回 （−85℃/20℃）	3 回 （−85℃/20℃）
		3 回 （−25℃/20℃）	3 回 （−25℃/20℃）	3 回 （−25℃/20℃）	3 回 （−25℃/20℃）	3 回 （−25℃/20℃）	3 回 （−25℃/20℃）
前処理後試料中安定性		127.6 時間 （4℃）	5 日 （8±5℃）	5 日 （8±5℃）	5 日 （8±5℃）	5 日 （8±5℃）	76 時間 （8℃）

括弧内は温度条件

表 2.7.1.1.2-4　尿中オピカポン及び代謝物濃度分析法の概略

分析法番号	[redacted]_S_07284	[redacted]_S_07285	[redacted]_S_08029
試料	尿	尿	尿
試料の使用量（μL）	20	20	20
分析対象物質	オピカポン，BIA 9-1079	BIA 9-1103 f.a.，BIA 9-1106	BIA 9-1100，BIA 9-1101
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
前処理法	除タンパク法 （4 倍量の血漿添加後）	除タンパク法 （4 倍量の血漿添加後）	除タンパク法 （4 倍量の血漿添加後）
定量下限	50 ng/mL	50 ng/mL	50 ng/mL
検量線範囲	50.0～12500 ng/mL	50.0～12500 ng/mL	50.0～12500 ng/mL
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]
適用した臨床試験	BIA-91067-101，BIA-91067-102，BIA-91067-105，BIA-91067-106，BIA-91067-122，BIA-91067-125，BIA-91067-126	BIA-91067-101，BIA-91067-102，BIA-91067-105，BIA-91067-106，BIA-91067-122，BIA-91067-125，BIA-91067-126	BIA-91067-101，BIA-91067-102，BIA-91067-105，BIA-91067-122，BIA-91067-126
CTD における記載場所	[5.3.1.4-9]	[5.3.1.4-10]	[5.3.1.4-11]

表 2.7.1.1.2-5　尿中オピカポン及び代謝物濃度分析法のバリデーション試験成績

分析法番号	[redacted]_S_07284	[redacted]_S_07285	[redacted]_S_08029	[redacted]-09013
試料	尿	尿	尿	尿
分析対象物質	オピカポン，BIA 9-1079	BIA 9-1103 f.a.，BIA 9-1106	BIA 9-1100，BIA 9-1101	オピカポン，BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101，BIA 9-1103 f.a.，BIA 9-1106
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位間真度 a)	オピカポン：93.1～101.1% BIA 9-1079：96.6～102.4%	BIA 9-1103 f.a.：101.1～105.5% BIA 9-1106：100.0～104.5%	BIA 9-1100：97.8～107.2% BIA 9-1101：98.3～109.6%	オピカポン：95.0～104.0%， BIA 9-1079：98.0～102.7%， BIA 9-1100：98.5～103.3%， BIA 9-1101：93.6～107.3%， BIA 9-1103 f.a.：95.5～103.0%， BIA 9-1106：96.5～106.0%
分析単位間精度 b)	オピカポン：4.4～16.9% BIA 9-1079：4.2～13.9%	BIA 9-1103 f.a.：3.7～7.7% BIA 9-1106：3.9～12.8%	BIA 9-1100：6.3～13.0% BIA 9-1101：6.2～8.4%	オピカポン：4.2～5.9%， BIA 9-1079：5.4～6.6%， BIA 9-1100：3.3～5.1%， BIA 9-1101：5.1～9.0%， BIA 9-1103 f.a.：6.0～7.8% BIA 9-1106：4.1～6.5%

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2-6　尿中オピカポン及び代謝物の安定性試験成績

	分析対象	オピカポン, BIA 9-1079	BIA 9-1103 f.a., BIA 9-1106	BIA 9-1100, BIA 9-1101
尿中安定性	長期保管	オピカポン：3 カ月 BIA 9-1079：6 カ月 （−25±5℃）	12 カ月 （−25±5℃）	12 カ月 （−25±5℃）
	短期保管	6 時間 （室温）	23 時間 （室温）	23 時間 （室温）
	凍結融解繰り返し	3 回	3 回	3 回
前処理後試料中安定性		24 時間 （8±5℃）	29 時間 （8±5℃）	13 日 （8±5℃）

括弧内は温度条件

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験

2.7.1.2.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（BIA-91067-120）

［5.3.1.2-2］

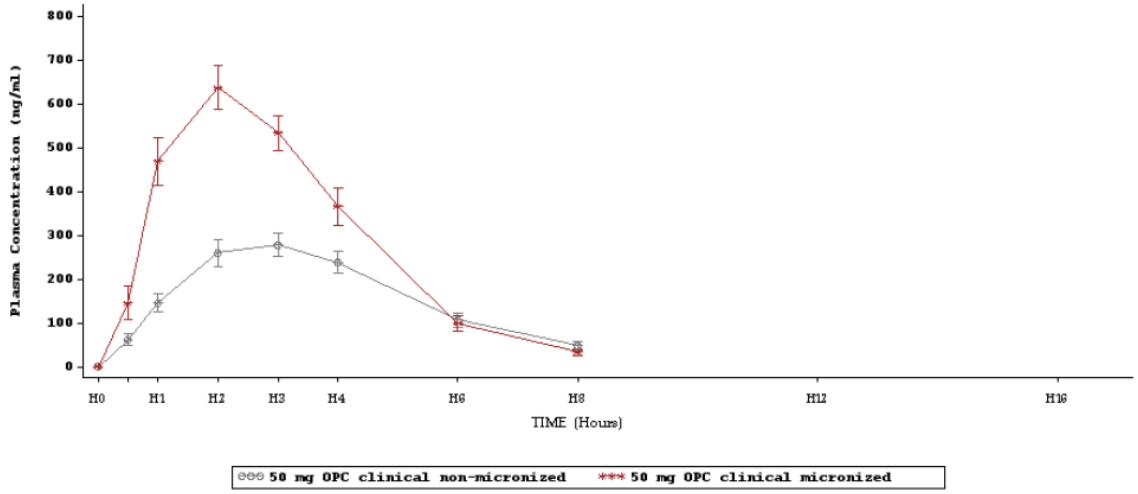
非日本人健康成人を対象に，オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）及びオピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.1-1 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.1-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの生物学的同等性の評価結果を表 2.7.1.2.1.1-2 に示した．

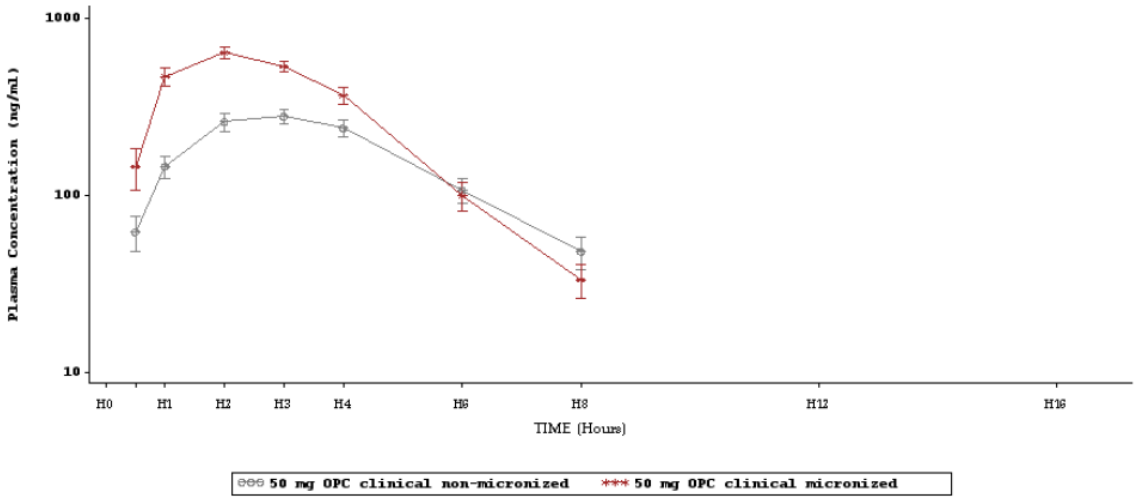
オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の点推定値（オピカポン Cap-A 製剤／オピカポン Cap-B 製剤）及びその 90%信頼区間は，それぞれ 0.437（0.381～0.501），0.502（0.441～0.571）及び 0.569（0.505～0.642）であった．オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Cap-A 製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準（Cmax：0.72～1.38，AUC：0.80～1.25）を満たさなかったことから，両製剤（オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤）は生物学的に同等ではないことが示された．

また，本試験において，両製剤の薬力学（S-COMT 活性阻害）を比較した．S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.1.2.1.1-3 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータの比較を表 2.7.1.2.1.1-4 に示した．

S-COMT 活性の薬力学パラメータの Emax%及び AUEC48h%の幾何平均値の比の点推定値（オピカポン Cap-A 製剤／オピカポン Cap-B 製剤）及びその 90%信頼区間は，それぞれ 0.844（0.792～0.899）及び 0.855（0.792～0.923）であった．

図 2.7.1.2.1.1-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移





平均値±標準誤差
各群：N = 28
OPC：オピカポン，micronized：Cap-B 製剤，non-micronized：Cap-A 製剤
上図：実数軸，下図：対数軸

表 2.7.1.2.1.1-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Parameter	Micronized	Non-micronized
Cmax (ng/mL)		
Geometric Mean	750.1	327.8
SD	184.1	129.6
Geometric CV%	24.2	37.9
Tmax (h)		
Median	2.00	2.50
Min	1.00	1.00
Max	4.00	6.00
AUClast (ng･h/mL)		
Geometric Mean	2296.5	1152.8
SD	778.2	537.5
Geometric CV%	30.5	45.4
AUCinf (ng･h/mL)		
Geometric Mean	2324.1	1327.0
SD	781.8	562.0
Geometric CV%	30.4	43.3
T1/2 (h)		
Geometric Mean	0.979	1.135
SD	0.283	0.556
Geometric CV%	26.5	39.9

Micronized：Cap-B 製剤，Non-micronized：Cap-A 製剤
オピカポン Cap-B 製剤：N = 28
オピカポン Cap-A 製剤：N = 28（AUCinf 及び T1/2：N = 23）
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.1-2　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Cmax (ng/mL)	0.437 (0.381; 0.501)
AUClast (ng･h/mL)	0.502 (0.441; 0.571)
AUCinf (ng･h/mL)	0.569 (0.505; 0.642)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-A 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.1-3　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

	Formulation	Parameter (N = 28)			
		Mean	SD	Min	Max
Emax%	Non-micronized	83.90	16.90	44.3	100.0
	Micronized	97.56	7.38	70.0	100.0
TEmax (h)	Non-micronized	4.32	1.79	2.0	8.0
	Micronized	2.54	1.17	1.0	6.0
AUEC48h%	Non-micronized	2281.94	559.09	866.2	3775.4
	Micronized	2618.54	465.81	2105.3	4289.4

Non-micronized：オピカポン Cap-A 製剤，Micronized：オピカポン Cap-B 製剤

表 2.7.1.2.1.1-4　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC48h%）の比較

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Emax%	0.844 (0.792; 0.899)
AUEC48h%	0.855 (0.792; 0.923)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-A 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤

2.7.1.2.1.2　相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（BIA-91067-119）

［5.3.1.2-3］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）及びオピカポン海外市販カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）を 5，25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.2-1～図 2.7.1.2.1.2-3 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.2-1～表 2.7.1.2.1.2-3 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの生物学的同等性の評価結果を表 2.7.1.2.1.2-4～表 2.7.1.2.1.2-6 に示した．

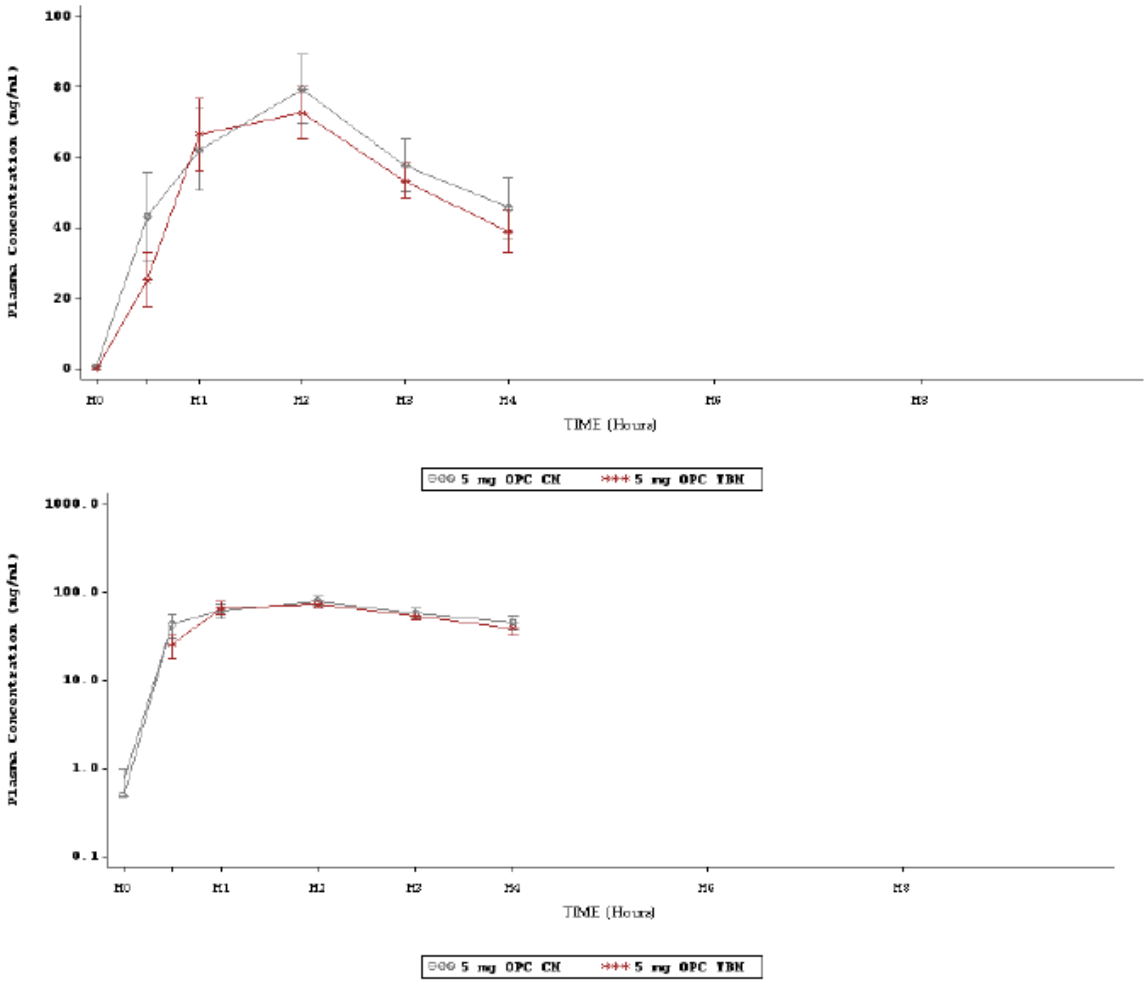
オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf（5 mg を除く）の幾何平均値の比の点推定値（オピカポン Cap-C 製剤／オピカポン Cap-B 製剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 5 mg 群ではそれぞれ 0.895（0.767～1.044）及び 1.017（0.847～1.222），オピカポン 25 mg 群ではそれぞれ 1.105（0.967～1.262），1.109（0.995～1.236）及び 0.976（0.893～1.067），オピカポン 50 mg 群ではそれぞれ 1.062（0.965～1.168），1.058（0.975～1.148）及び 1.019

（0.939～1.107）であった．オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Cap-C 製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準（Cmax：0.72～1.38，AUC：0.80～1.25）を満たしたことから，検討した 3 用量すべてにおいて，両製剤（オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤）は生物学的に同等であることが示された．

また，本試験において，両製剤の薬力学（S-COMT 活性阻害）を比較した．S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.1.2.1.2-7～表 2.7.1.2.1.2-9 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータの比較を表 2.7.1.2.1.2-10～表 2.7.1.2.1.2-12 に示した．

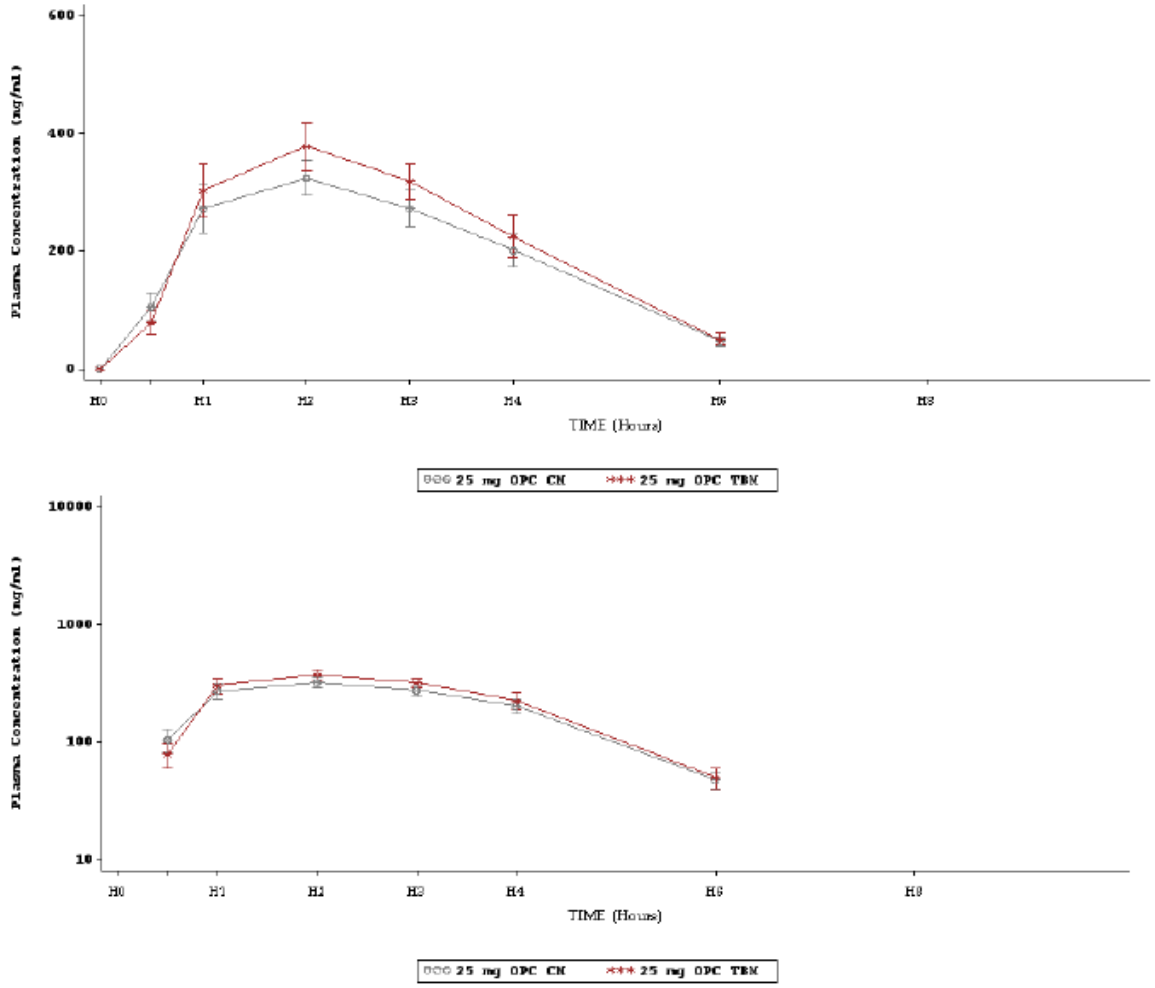
S-COMT 活性の薬力学パラメータの Emax%及び AUEC24h%の幾何平均値の比の点推定値（オピカポン Cap-C 製剤／オピカポン Cap-B 製剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 5 mg 群ではそれぞれ 0.960（0.875～1.053）及び 0.948（0.832～1.079），オピカポン 25 mg 群ではそれぞれ 1.047（0.997～1.100）及び 1.083（1.002～1.170），オピカポン 50 mg 群ではそれぞれ 1.015（1.001～1.030）及び 1.024（0.994～1.055）であった．

図 2.7.1.2.1.2-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



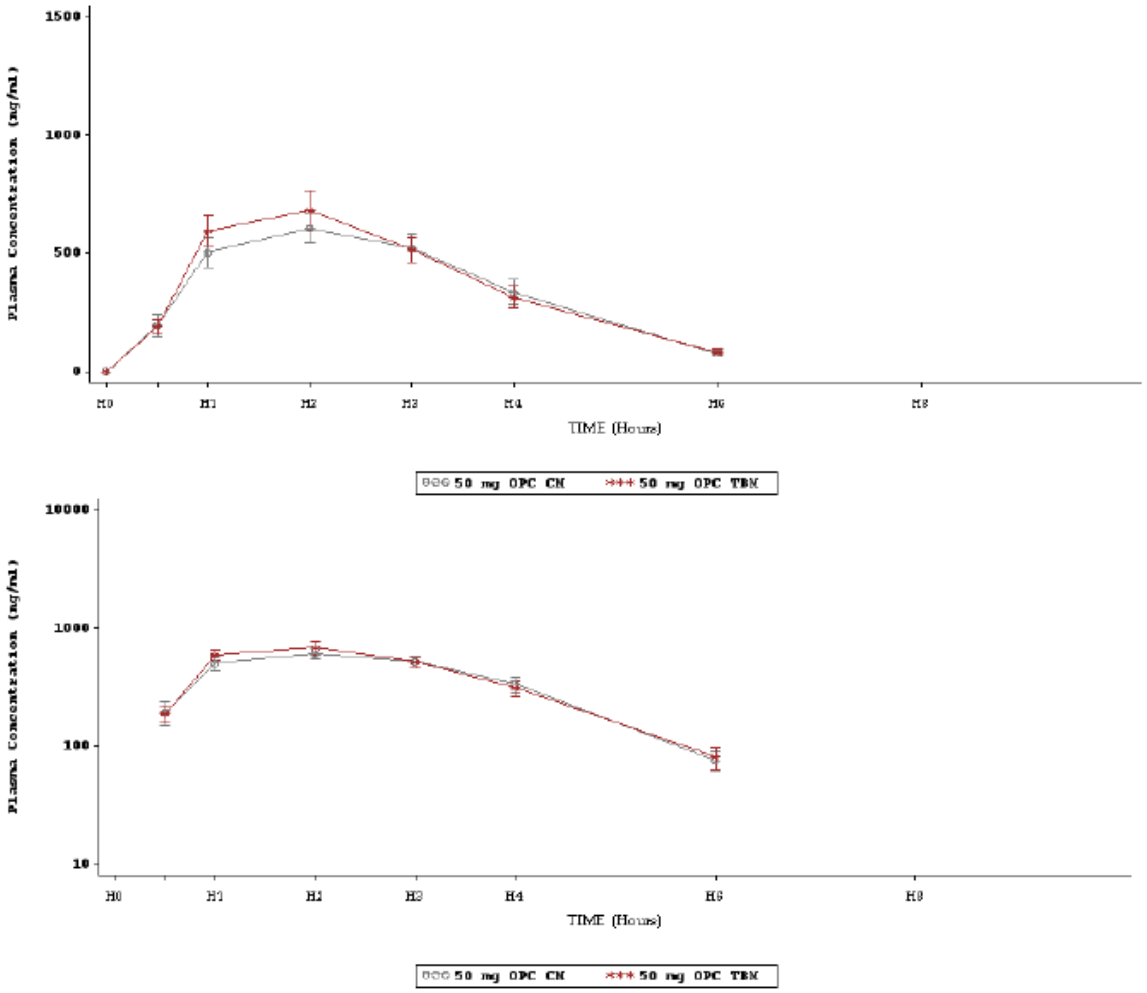
平均値±標準誤差
CM：N = 29，TBM：N = 28
OPC：オピカポン，CM：Cap-B 製剤，TBM：Cap-C 製剤
上図：実数軸，下図：対数軸

図 2.7.1.2.1.2-2　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



平均値±標準誤差
CM：N = 27，TBM：N = 28
OPC：オピカポン，CM：Cap-B 製剤，TBM：Cap-C 製剤
上図：実数軸，下図：対数軸

図 2.7.1.2.1.2-3　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



平均値±標準誤差
各群：N = 28
OPC：オピカポン，CM：Cap-B 製剤，TBM：Cap-C 製剤
上図：実数軸，下図：対数軸

表 2.7.1.2.1.2-1　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Dose	5 mg	
Formulation	**CM**	**TBM**
Cmax (ng/mL)		
Geometric Mean	107.3	95.5
SD	55.7	37.8
Geometric CV%	54.0	39.5
Tmax (h)		
Median	2.00	1.00
Min	0.50	0.50
Max	4.00	4.00
AUClast (ng･h/mL)		
Geometric Mean	196.8	197.7
SD	128.5	89.7
Geometric CV%	68.1	44.7

CM：オピカポン Cap-B 製剤，TBM：オピカポン Cap-C 製剤
オピカポン Cap-B 製剤：N = 29
オピカポン Cap-C 製剤：N = 28
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.2-2　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Dose	25 mg	
Formulation	**CM**	**TBM**
Cmax (ng/mL)		
Geometric Mean	424.5	471.0
SD	155.7	206.9
Geometric CV%	36.8	42.6
Tmax (h)		
Median	2.00	2.00
Min	0.50	0.50
Max	4.00	4.00
AUClast (ng･h/mL)		
Geometric Mean	1137	1270
SD	413.8	515.5
Geometric CV%	37.6	41.5
AUCinf (ng･h/mL)		
Geometric Mean	1321	1277
SD	355.0	493.3
Geometric CV%	25.0	39.4
T1/2 (h)		
Geometric Mean	0.974	0.891
SD	0.354	0.302
Geometric CV%	29.5	27.9

CM：オピカポン Cap-B 製剤，TBM：オピカポン Cap-C 製剤
オピカポン Cap-B 製剤：N = 27（AUCinf 及び T1/2：N = 20）
オピカポン Cap-C 製剤：N = 28（AUCinf 及び T1/2：N = 23）
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.2-3　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Dose	50 mg	
Formulation	**CM**	**TBM**
Cmax (ng/mL)		
Geometric Mean	756.2	802.9
SD	302.4	363.0
Geometric CV%	38.4	39.6
Tmax (h)		
Median	2.00	2.00
Min	1.00	1.00
Max	4.00	4.00
AUClast (ng･h/mL)		
Geometric Mean	2043	2161
SD	1032	1110
Geometric CV%	45.7	45.1
AUCinf (ng･h/mL)		
Geometric Mean	2244	2246
SD	1027	1138
Geometric CV%	40.8	45.4
T1/2 (h)		
Geometric Mean	0.921	0.893
SD	0.303	0.347
Geometric CV%	30.6	36.7

CM：オピカポン Cap-B 製剤，TBM：オピカポン Cap-C 製剤
オピカポン Cap-B 製剤：N = 28（AUCinf 及び T1/2：N = 24）
オピカポン Cap-C 製剤：N = 28（AUCinf 及び T1/2：N = 26）
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.2-4　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の生物学的同等性の評価

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Cmax (ng/mL)	0.895 (0.767 – 1.044)
AUClast (ng･h/mL)	1.017 (0.847 – 1.222)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-C 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.2-5　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Cmax (ng/mL)	1.105 (0.967 – 1.262)
AUClast (ng･h/mL)	1.109 (0.995 – 1.236)
AUCinf (ng･h/mL)	0.976 (0.893 – 1.067)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-C 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.2-6　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Cmax (ng/mL)	1.062 (0.965 – 1.168)
AUClast (ng･h/mL)	1.058 (0.975 – 1.148)
AUCinf (ng･h/mL)	1.019 (0.939 – 1.107)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-C 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.2-7　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

	Formulation	Parameter				
		N	Mean	SD	Min	Max
Emax%	CM	29	35.57	21.33	-22.6	100.0
	TBM	28	36.61	19.24	-23.1	100.0
TEmax (h)	CM	29	5.38	4.53	0.5	24.0
	TBM	28	4.57	2.75	0.5	12.0
AUEC24h%	CM	29	569.40	299.76	-220.7	1239.6
	TBM	28	621.09	241.66	170.7	1102.6

CM：オピカポン Cap-B 製剤，TBM：オピカポン Cap-C 製剤

表 2.7.1.2.1.2-8　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

	Formulation	Parameter				
		N	Mean	SD	Min	Max
Emax%	CM	27	82.86	15.11	57.2	100.0
	TBM	28	87.26	15.53	49.0	100.0
TEmax (h)	CM	27	3.85	1.46	2.0	6.0
	TBM	28	3.79	1.55	1.0	6.0
AUEC24h%	CM	27	1388.08	244.84	891.2	1881.9
	TBM	28	1559.97	643.05	893.0	4498.6

CM：オピカポン Cap-B 製剤，TBM：オピカポン Cap-C 製剤

表 2.7.1.2.1.2-9　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

	Formulation	Parameter				
		N	Mean	SD	Min	Max
Emax%	CM	28	94.98	10.28	65.1	100.0
	TBM	28	96.20	8.36	76.5	100.0
TEmax (h)	CM	28	2.64	1.45	1.0	6.0
	TBM	28	2.46	1.23	1.0	4.0
AUEC24h%	CM	28	1663.81	269.43	1084.7	2124.8
	TBM	28	1701.63	265.22	1121.0	2158.7

CM：オピカポン Cap-B 製剤，TBM：オピカポン Cap-C 製剤

表 2.7.1.2.1.2-10　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 5 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC24h%）の比較

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Emax%	0.960 (0.875; 1.053)
AUEC24h%	0.948 (0.832; 1.079)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-C 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤

表 2.7.1.2.1.2-11　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC24h%）の比較

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Emax%	1.047 (0.997; 1.100)
AUEC24h%	1.083 (1.002; 1.170)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-C 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤

表 2.7.1.2.1.2-12　オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-C 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC24h%）の比較

Parameter	Test / Reference PE (90%CI)
Emax%	1.015 (1.001; 1.030)
AUEC24h%	1.024 (0.994; 1.055)

PE：点推定値，CI：信頼区間
Test：オピカポン Cap-C 製剤
Reference：オピカポン Cap-B 製剤

2.7.1.2.1.3　生物学的同等性試験（ONO-2370-01　パートⅠ）

［5.3.1.2-1］

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）及びオピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の生物学的同等性を検証した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.3-1 及び図 2.7.1.2.1.3-2 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.3-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの生物学的同等性の評価結果を表 2.7.1.2.1.3-2 に示した．

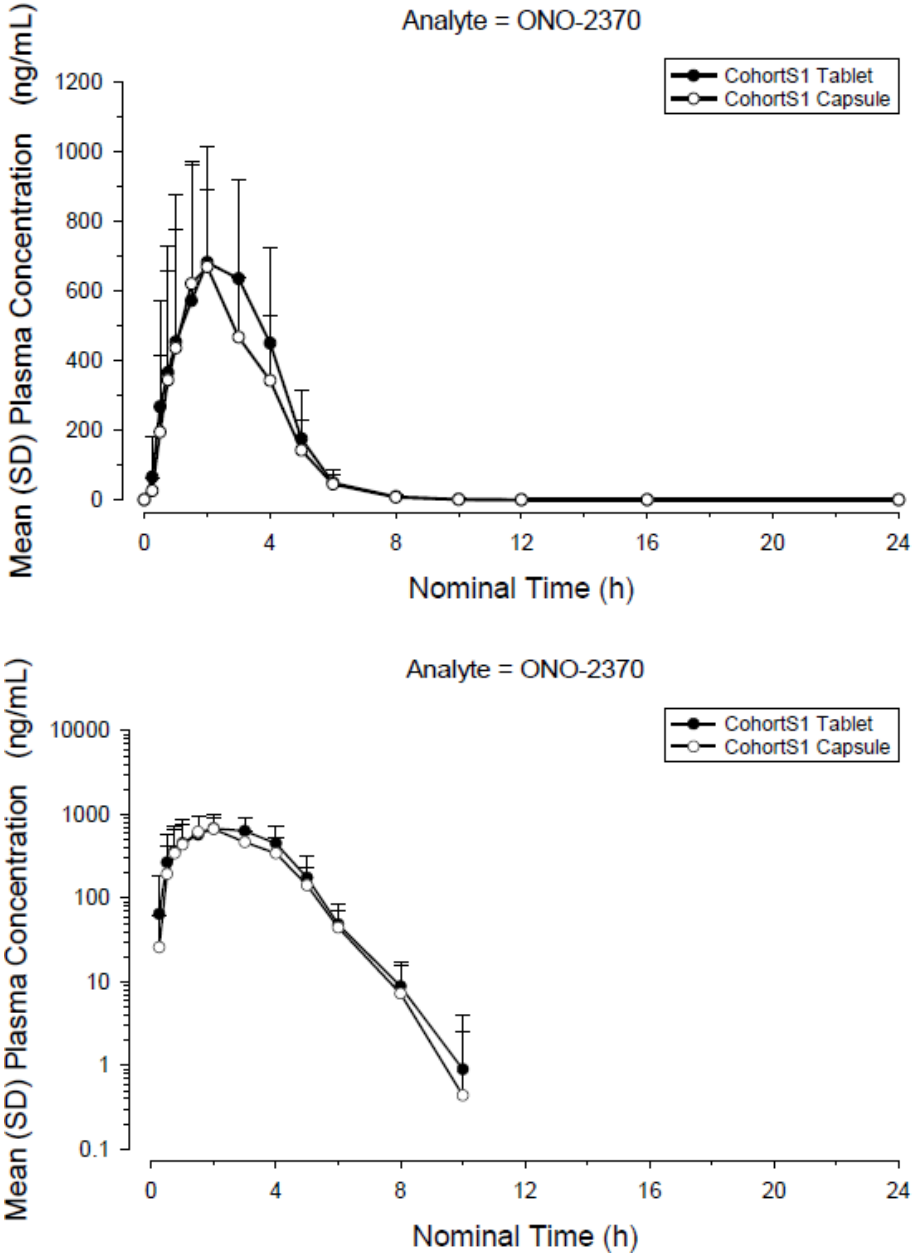
オピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（オピカポン Tab-A 製剤／オピカポン Cap-B 製剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 25 mg 群ではそれぞれ 1.24（1.12～1.37）及び 1.18（1.10～1.27），オピカポン 50 mg 群ではそれぞれ 1.42（1.25～1.62）及び 1.28（1.15～1.43）であった．Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった．また，Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比は，いずれも 0.90～1.11 の範囲に含まれなかった．Cmax 及び AUClast はいずれも生物学的同等性の判

定基準を満たさず，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Tab-A 製剤の生物学的同等性は検証できなかった．

また，本試験において，製剤間の薬力学（S-COMT 活性阻害）を比較した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.1.2.1.3-3 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.1.2.1.3-3 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータの比較を表 2.7.1.2.1.3-4 に示した．

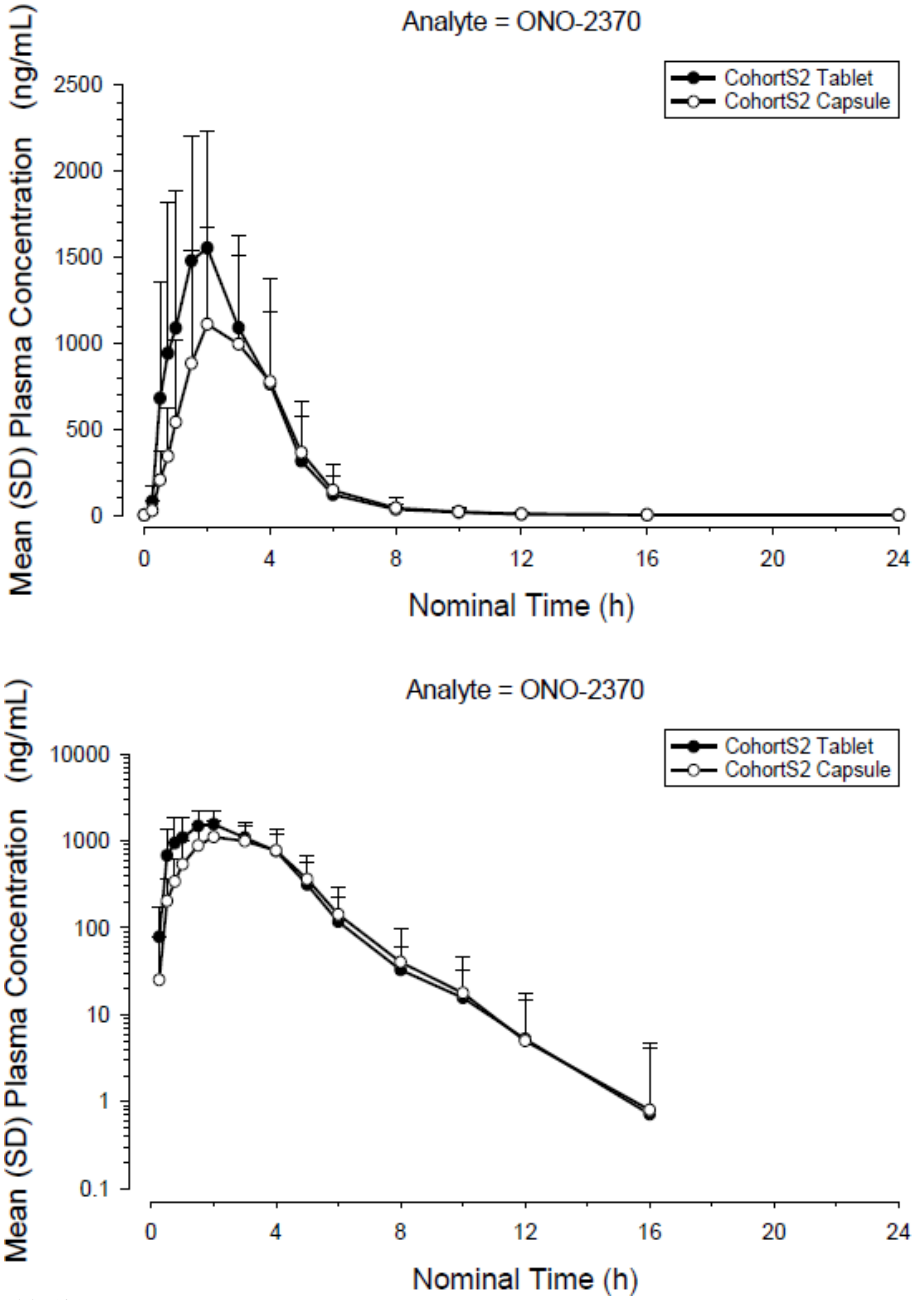
Emax 及び AUEClast の調整済平均値の差（（オピカポン Tab-A 製剤－オピカポン Cap-B 製剤）／オピカポン Cap-B 製剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 25 mg 群ではそれぞれ-0.04（-0.40～0.32）及び-0.10（-0.18～-0.01），オピカポン 50 mg 群ではそれぞれ-0.17（-0.48～0.14）及び-0.11（-0.22～0.01）であった．オピカポン 25 mg 群の AUEClast の調整済平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含まず，製剤間で有意な差が認められたが，その他の薬力学的パラメータについては調整済平均値の差の 90%信頼区間が 0 を含み，製剤間で有意な差は認められなかった．また，投与後 24 時間における血漿中オピカポン濃度の平均値はいずれの用量（25 mg 及び 50 mg）及び製剤（オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤）においても定量下限未満であったが，S-COMT 活性は投与後 24 時間においてもベースライン値までの回復が認められなかった．オピカポンは，持続的な S-COMT 活性の阻害作用を示した．

図 2.7.1.2.1.3-1　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



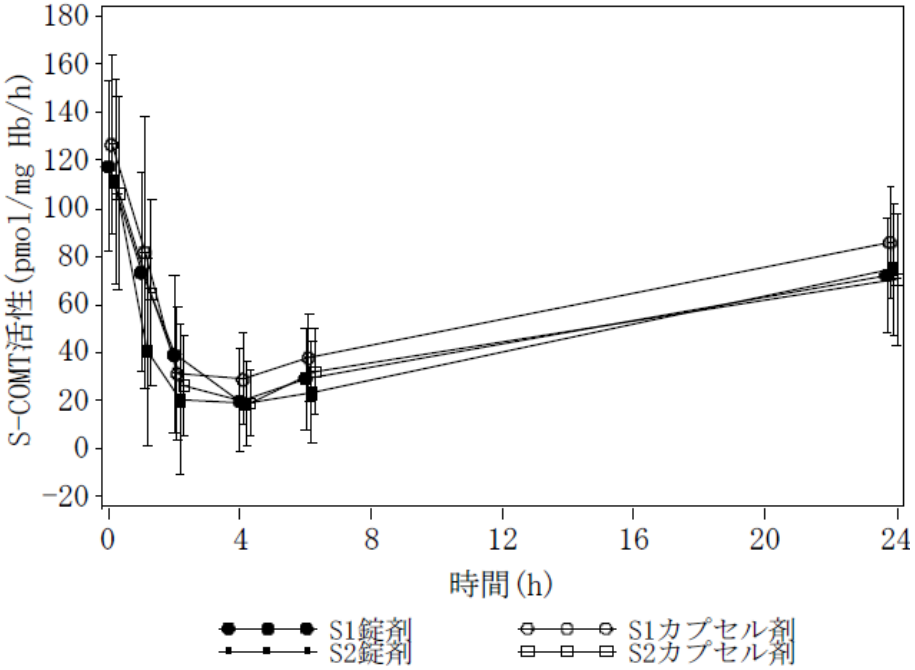
平均値＋標準偏差
各群：N = 24
ONO-2370：オピカポン
CohortS1 Tablet：オピカポン Tab-A 製剤 25 mg 群，CohortS1 Capsule：オピカポン Cap-B 製剤 25 mg 群
上図：実数軸，下図：対数軸

図 2.7.1.2.1.3-2　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



平均値＋標準偏差
各群：N = 24
ONO-2370：オピカポン
CohortS2 Tablet：オピカポン Tab-A 製剤 50 mg 群，CohortS2 Capsule：オピカポン Cap-B 製剤 50 mg 群
上図：実数軸，下図：対数軸

図 2.7.1.2.1.3-3　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移



平均値±標準偏差
各群：N = 24
S1 錠剤：オピカポン Tab-A 製剤 25 mg 群，S2 錠剤：オピカポン Tab-A 製剤 50 mg 群
S1 カプセル剤：オピカポン Cap-B 製剤 25 mg 群，S2 カプセル剤：オピカポン Cap-B 製剤 50 mg 群

表 2.7.1.2.1.3-1　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

a）投与量：25 mg

Mean ± SD	Plasma ONO-2370	
	CohortS1 Capsule	CohortS1 Tablet
N	24	24
Cmax (ng/mL)	804 ± 255	970 ± 212
Tmax[a] (h)	1.50 (0.500 - 4.00)	2.00 (1.00 - 5.00)
AUClast (ng*h/mL)	2130 ± 618	2480 ± 586
AUCinf (ng*h/mL)	2150 ± 617	2530 ± 581[b]
T1/2 (h)	0.748 ± 0.190	0.729 ± 0.173[b]
CL/F (L/h)	12.9 ± 5.31	10.6 ± 3.50[b]
kel (1/h)	0.977 ± 0.217	0.995 ± 0.204[b]
MRT (h)	2.66 ± 0.505	2.70 ± 0.605[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 23
AUClast：AUC24h

b）投与量：50 mg

Mean ± SD	Plasma ONO-2370	
	CohortS2 Capsule	CohortS2 Tablet
N	24	23[c]
Cmax (ng/mL)	1460 ± 448	2070 ± 552
Tmax[a] (h)	2.00 (1.50 - 4.00)	2.00 (0.750 - 4.00)
AUClast (ng*h/mL)	4080 ± 1650	5170 ± 1520
AUCinf (ng*h/mL)	4210 ± 1620[b]	5200 ± 1530
T1/2 (h)	1.18 ± 0.477[b]	1.42 ± 0.664
CL/F (L/h)	13.6 ± 5.09[b]	10.4 ± 3.20
kel (1/h)	0.669 ± 0.233[b]	0.592 ± 0.239
MRT (h)	3.11 ± 0.645[b]	2.69 ± 0.663

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 23
[c] Subject D111 was not included in calculation of summary statistics
AUClast：AUC24h

ONO-2370：オピカポン
CohortS1 Capsule：オピカポン Cap-B 製剤 25 mg 群，CohortS1 Tablet：オピカポン Tab-A 製剤 25 mg 群，CohortS2 Capsule：オピカポン Cap-B 製剤 50 mg 群，CohortS2 Tablet：オピカポン Tab-A 製剤 50 mg 群

表 2.7.1.2.1.3-2　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の生物学的同等性の評価

コホート	ONO-2370 の用量	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）	幾何平均値の比の 90%信頼区間
S1	25 mg	Cmax	1.24	(1.12 ~ 1.37)
		AUClast	1.18	(1.10 ~ 1.27)
S2	50 mg	Cmax	1.42	(1.25 ~ 1.62)
		AUClast	1.28	(1.15 ~ 1.43)

ONO-2370：オピカポン，錠剤：オピカポン Tab-A 製剤，カプセル剤：オピカポン Cap-B 製剤
AUClast = AUC24h

表 2.7.1.2.1.3-3　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

ONO-2370の用量		25 mg		50 mg	
コホート		S1		S2	
薬力学的パラメータ	統計量	錠剤	カプセル剤	錠剤	カプセル剤
Emax (pmol/mg Hb/h)	対象者数	24	24	23	24
	平均値 ± 標準偏差	15.75 ± 18.54	18.53 ± 16.57	12.74 ± 14.70	14.64 ± 12.19
	中央値	9.54	13.35	7.12	13.40
	最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 70.4	0.0 ～ 56.3	0.0 ～ 45.4	0.0 ～ 36.7
AUEClast (pmol/mg Hb/h*h)	対象者数	24	24	23	24
	平均値 ± 標準偏差	1171.94 ± 488.80	1400.09 ± 446.90	1068.84 ± 516.98	1148.89 ± 459.19
	中央値	1102.72	1300.78	1038.80	1131.79
	最小値 ～ 最大値	484.8 ～ 2533.5	521.5 ～ 2369.9	355.2 ～ 2272.9	427.6 ～ 2212.0
最大S-COMT阻害率 (%)	対象者数	24	24	23	24
	平均値 ± 標準偏差	87.65 ± 12.64	85.91 ± 11.62	88.22 ± 13.05	84.71 ± 14.12
	中央値	90.05	89.45	94.26	88.12
	最小値 ～ 最大値	52.9 ～ 100.0	65.8 ～ 100.0	58.6 ～ 100.0	47.6 ～ 100.0

ONO-2370：オピカポン，錠剤：オピカポン Tab-A 製剤，カプセル剤：オピカポン Cap-B 製剤
AUEClast = AUEC24h

表 2.7.1.2.1.3-4　オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Cap-B 製剤 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEClast）の比較

ONO-2370の用量	25 mg				50 mg			
コホート	S1				S2			
薬力学的パラメータ	調整済平均値（標準誤差）		調整済平均値の差（錠剤 － カプセル剤）／カプセル剤		調整済平均値（標準誤差）		調整済平均値の差（錠剤 － カプセル剤）／カプセル剤	
	錠剤	カプセル剤	点推定値	90%信頼区間	錠剤	カプセル剤	点推定値	90%信頼区間
Emax (pmol/mg Hb/h)	16.80 (3.11)	17.48 (3.11)	-0.04	[-0.40 , 0.32]	12.27 (2.25)	14.80 (2.20)	-0.17	[-0.48 , 0.14]
AUEClast (pmol/mg Hb/h*h)	1219.44 (56.58)	1352.59 (56.58)	-0.10	[-0.18 , -0.01]	1042.75 (60.12)	1165.63 (58.72)	-0.11	[-0.22 , 0.01]

ONO-2370：オピカポン，錠剤：オピカポン Tab-A 製剤，カプセル剤：オピカポン Cap-B 製剤
AUEClast = AUEC24h

2.7.1.2.1.4　相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（BIA-91067-129）

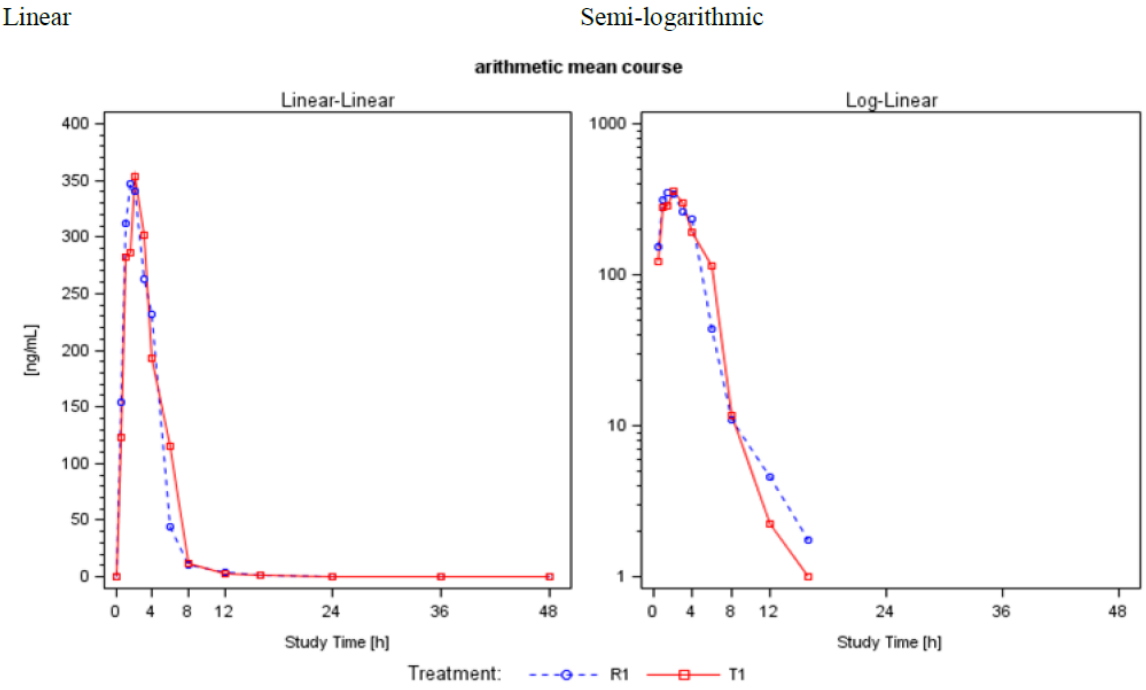
［5.3.1.2-4］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン海外市販カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）及びオピカポン海外市販予定カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.4-1 及び図 2.7.1.2.1.4-2 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.4-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの生物学的同等性の評価結果を表 2.7.1.2.1.4-2 に示した．

オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（海外市販予定カプセル剤／海外市販カプセル剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 25 mg 群ではそれぞれ 101.31%（84.05～122.09%），96.78%（88.47～105.85%）及び 95.04%（89.09～101.38%），オピカ

ポン 50 mg 群ではそれぞれ 77.96％（67.14～90.52％），81.61％（71.24～93.48％）及び 78.99％（66.89～93.28％）であった．オピカポン 25 mg 群において，オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤に対する海外市販予定カプセル剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90％信頼区間が生物学的同等性の判定基準（Cmax：72.15～138.59％，AUC：80.00～125.00％）を満たしたことから，両製剤（オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）は生物学的に同等であることが示された．一方，オピカポン 50 mg 群において，オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤に対する海外市販予定カプセル剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90％信頼区間の下限値が生物学的同等性の判定基準（Cmax：72.15～138.59％，AUC：80.00～125.00％）を満たさなかったことから，両製剤（オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）は生物学的に同等ではないことが示された．

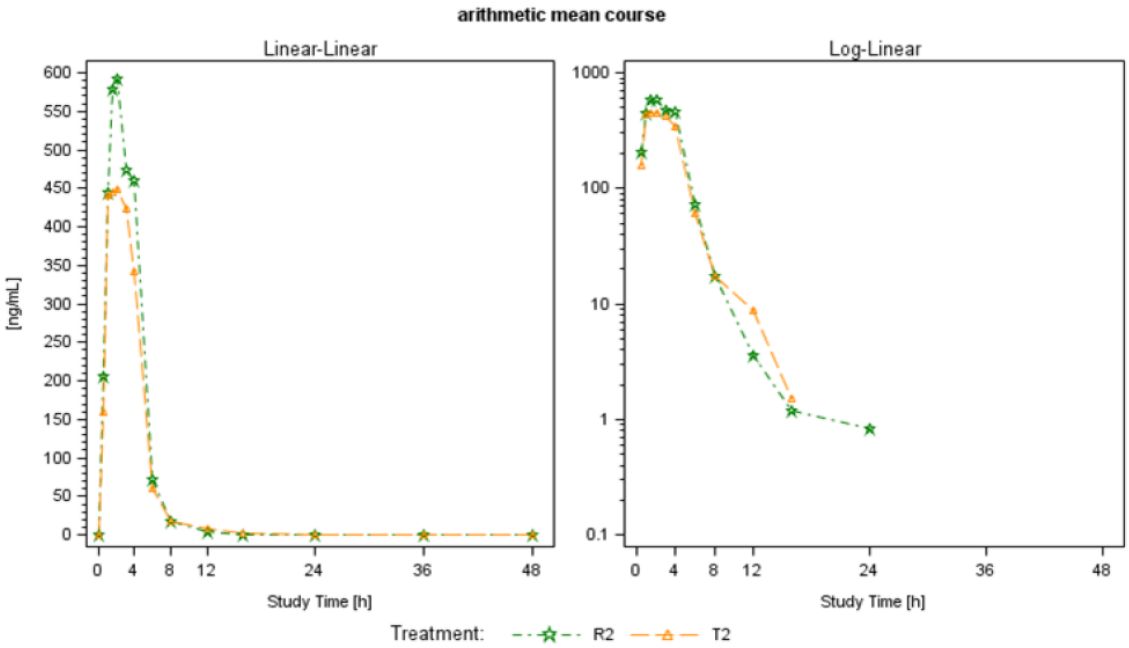
図 2.7.1.2.1.4-1　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



R1 群：N = 27，T1 群：N = 28
R1：海外市販カプセル剤，T1：海外市販予定カプセル剤
左図：実数軸，右図：対数軸

図 2.7.1.2.1.4-2 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移

Linear　　Semi-logarithmic



R2 群：N = 27，T2 群：N = 26
R2：海外市販カプセル剤，T2：海外市販予定カプセル剤
左図：実数軸，右図：対数軸

表 2.7.1.2.1.4-1 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

		25 mg NF N = 27	25 mg AF N = 27	50 mg NF N = 25	50 mg AF N = 25
Cmax (ng/mL)	Geometric Mean Geometric CV%	467.8 51.7	461.0 44.5	653.6 53.1	838.9 25.0
Tmax (h)	Median Min - Max	2.000 1.00 – 6.00	1.500 0.50 - 4.02	2.000 1.00 - 4.00	2.000 1.00 – 4.00
AUClast (ng･h/mL)	Geometric Mean Geometric CV%	1238.5 45.1	1279.5 43.5	1854.2 38.0	2272.1 36.4
AUCinf (ng･h/mL)	Geometric Mean Geometric CV%	1540.2 [a] 31.0	1390.4 [b] 46.1	1981.3 [c] 40.5	2356.1 [d] 34.7
T1/2 (h)	Geometric Mean Geometric CV%	1.212 [a] 63.1	1.228 [b] 67.5	1.138 [c] 63.1	1.322 [d] 131.7

NF：海外市販予定カプセル剤，AF：海外市販カプセル剤
a：N = 13，b：N = 18，c：N = 20，d：N = 17
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.4-2 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の生物学的同等性の評価

	Comparison NF / AF 25 mg	
	Ratio (%)	**90% confidence interval (%)**
Cmax	101.31	84.05; 122.09
AUClast	96.78	88.47; 105.85
AUCinf	95.04	89.09; 101.38
	Comparison NF / AF 50 mg	
	Ratio (%)	**90% confidence interval (%)**
Cmax	77.96	67.14; 90.52
AUClast	81.61	71.24; 93.48
AUCinf	78.99	66.89; 93.28

NF：海外市販予定カプセル剤，AF：海外市販カプセル剤
AUClast = AUC48h

2.7.1.2.1.5 相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（BIA-91067-131）

［5.3.1.2-5］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン海外市販カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）及びオピカポン海外市販予定カプセル剤（オピカポン Cap-C 製剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.5-1 及び図 2.7.1.2.1.5-2 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.5-1 及び表 2.7.1.2.1.5-2 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの生物学的同等性の評価結果を表 2.7.1.2.1.5-3 及び表 2.7.1.2.1.5-4 に示した．

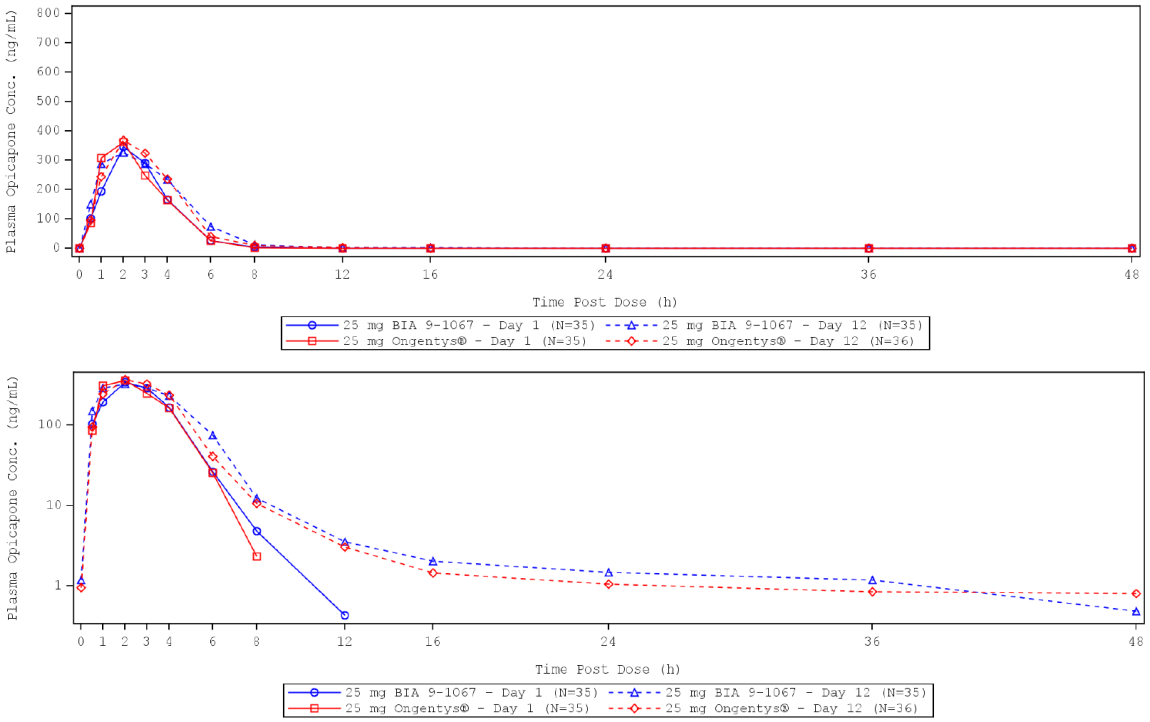
オピカポンの単回経口投与時に算出した Cmax，AUClast 及び AUCinf，反復経口投与時に算出した Cmax ss 及び AUCtau の幾何平均値の比の点推定値（海外市販予定カプセル剤／海外市販カプセル剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 25 mg 群の単回経口投与時（Cmax，AUClast 及び AUCinf）ではそれぞれ 87.49%（76.96～99.47%），95.02%（86.12～104.84%）及び 79.91%（69.90～91.35%），反復経口投与時（Cmax ss 及び AUCtau）ではそれぞれ 93.09%（82.98～104.43%）及び 100.93%（90.56～112.49%），オピカポン 50 mg 群の単回経口投与時（Cmax，AUClast 及び AUCinf）ではそれぞれ 79.30%（70.28～89.47%），83.94%（77.30～91.14%）及び 86.00%（78.49～94.23%），反復経口投与時（Cmax ss 及び AUCtau）ではそれぞれ 82.52%（74.76～91.09%）及び 88.91%（82.52～95.78%）であった．オピカポン 25 mg 群において，単回経口投与時及び反復経口投与時ともに，オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤に対する海外市販予定カプセル剤の Cmax 及び AUC（単回経口投与時の AUCinf を除く）の幾何平均値の比の点推定値の 90%信頼区間が生物学的同等性の

判定基準（Cmax：74.62～134.02%，AUC：80.00～125.00%）を満たしたことから，両製剤（オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）は生物学的に同等であることが示された．オピカポン 50 mg 群において，単回経口投与時では，オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤に対する海外市販予定カプセル剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の点推定値の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準（Cmax：74.62～134.02%，AUC：80.00～125.00%）を満たさなかったことから，両製剤（オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）は生物学的に同等ではないことが示された．なお，反復経口投与時では，オピカポン Cap-C 製剤の海外市販カプセル剤に対する海外市販予定カプセル剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の点推定値の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準（Cmax：74.62～134.02%，AUC：80.00～125.00%）を満たしている．

また，本試験において，両製剤の薬力学（S-COMT 活性阻害）を比較した．S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.1.2.1.5-5 及び表 2.7.1.2.1.5-6 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータの比較を表 2.7.1.2.1.5-7 及び表 2.7.1.2.1.5-8 に示した．

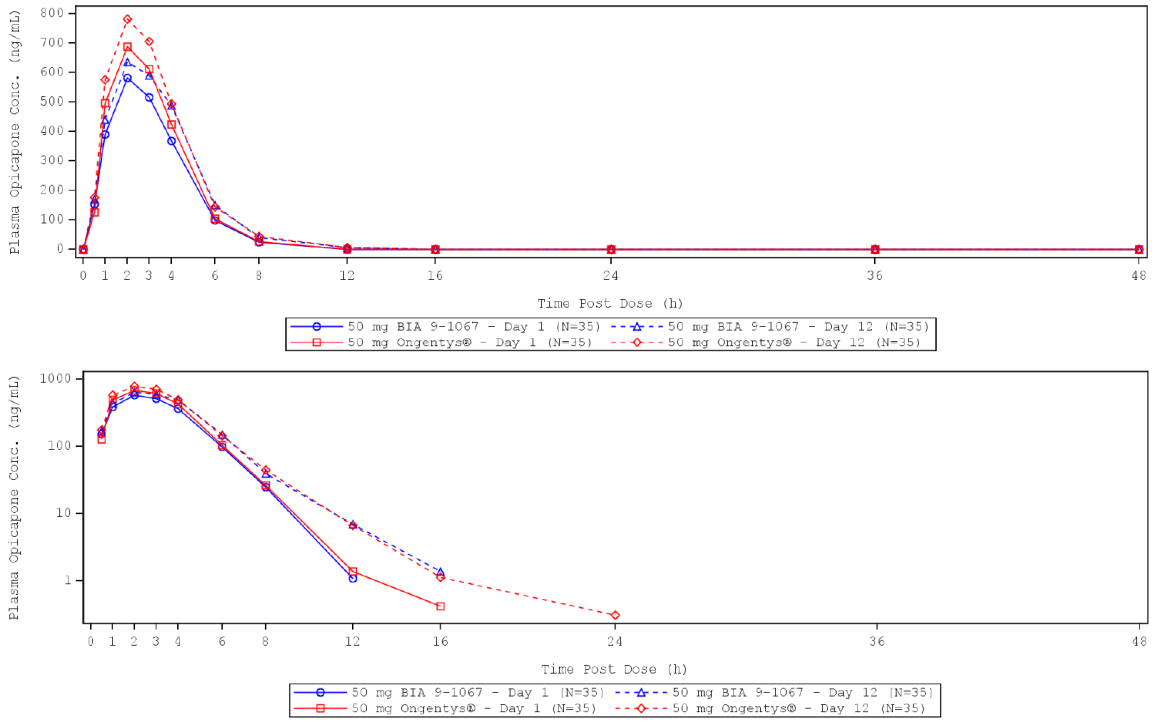
S-COMT 活性の薬力学パラメータの Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h の幾何平均値の比の点推定値（海外市販予定カプセル剤／海外市販カプセル剤）及びその 90%信頼区間は，オピカポン 25 mg 群の単回経口投与時ではそれぞれ 94.67%（89.18～100.50%），95.34%（89.75～101.29%）及び 103.98%（97.59～110.79%），反復経口投与時ではそれぞれ 99.99%（96.62～103.47%），99.12%（95.71～102.64%）及び 103.93%（91.09～118.59%），オピカポン 50 mg 群の単回経口投与時ではそれぞれ 97.40%（95.26～99.60%），94.76%（90.98～98.70%）及び 107.20%（99.98～114.94%），反復経口投与時ではそれぞれ 100.00%（算出されず），99.98%（98.16～101.84%）及び 98.51%（87.12～111.40%）であった．

図 2.7.1.2.1.5-1　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤
上図：実数軸，下図：対数軸

図 2.7.1.2.1.5-2　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤
上図：実数軸，下図：対数軸

表 2.7.1.2.1.5-1　オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

PK Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N = 35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N = 36)	Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N = 35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N = 36)
Cmax/Cmax ss (ng/mL)	n	35	35	35	36
	Geometric Mean	409	463	439	465
	CV%	37.2	38.4	39.9	35.3
Tmax/Tmax ss (h)	n	35	35	35	36
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min - Max	0.50 - 4.00	0.50 - 6.00	0.50 - 4.00	1.00 - 4.00
AUCtau (ng･h/mL)	n			35	36
	Geometric Mean	NC	NC	1360	1330
	CV%			41.5	36.8
AUClast (ng･h/mL)	n	35	35	35	36
	Geometric Mean	1040	1080	1320	1290
	CV%	37.8	35.5	44.6	42.5
AUCinf (ng･h/mL)	n	23	19	19	21
	Geometric Mean	1170	1270	1450	1400
	CV%	35.5	32.6	34.8	27.0
T1/2 (h)	n	23	19	19	21
	Geometric Mean	0.908	0.791	1.41	1.16
	CV%	42.0	22.4	171.7	163.4

BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤
Cmax 及び Tmax：Day 1，Cmax ss，Tmax ss 及び AUCtau：Day 12
NC：算出されず
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.5-2 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

PK Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N = 36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N = 35)	Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N = 36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N = 35)
Cmax/Cmax ss (ng/mL)	n	35	35	35	35
	Geometric Mean	692	845	778	959
	CV%	33.1	32.7	33.3	32.8
Tmax/Tmax ss (h)	n	35	35	35	35
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min - Max	1.00 - 4.02	1.00 - 4.00	1.00 - 4.00	1.00 - 4.00
AUCtau (ng･h/mL)	n			35	35
	Geometric Mean	NC	NC	2650	3010
	CV%			45.0	41.1
AUClast (ng･h/mL)	n	35	35	35	35
	Geometric Mean	2120	2470	2600	2960
	CV%	33.5	40.6	45.4	42.1
AUCinf (ng･h/mL)	n	29	27	30	33
	Geometric Mean	2310	2530	2760	3090
	CV%	30.9	43.9	45.0	40.4
T1/2 (h)	n	29	27	30	33
	Geometric Mean	0.945	0.967	1.20	1.18
	CV%	30.7	33.2	28.2	39.0

BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤
Cmax 及び Tmax：Day 1，Cmax ss，Tmax ss 及び AUCtau：Day 12
NC：算出されず
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.5-3 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，Cmax ss，AUClast，AUCinf 及び AUCtau）の生物学的同等性の評価

Day	Parameter	BIA 9-1067 / Ongentys® PE (90%CI)
Day 1	Cmax (ng/mL)	87.49 (76.96 – 99.47)
	AUClast (ng･h/mL)	95.02 (86.12 – 104.84)
	AUCinf (ng･h/mL)	79.91 (69.90 – 91.35)
Day 12	Cmax ss (ng/mL)	93.09 (82.98 – 104.43)
	AUCtau (ng･h/mL)	100.93 (90.56 – 112.49)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.5-4 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，Cmax ss，AUClast，AUCinf 及び AUCtau）の生物学的同等性の評価

Day	Parameter	BIA 9-1067 / Ongentys® PE (90%CI)
Day 1	Cmax (ng/mL)	79.30 (70.28 – 89.47)
	AUClast (ng･h/mL)	83.94 (77.30 – 91.14)
	AUCinf (ng･h/mL)	86.00 (78.49 – 94.23)
Day 12	Cmax ss (ng/mL)	82.52 (74.76 – 91.09)
	AUCtau (ng･h/mL)	88.91 (82.52 – 95.78)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤
AUClast = AUC48h

表 2.7.1.2.1.5-5 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

PD Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N = 35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N = 36)	Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N = 35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N = 36)
Emax%	n	35	35	35	36
	Geometric Mean	79.92	84.04	94.53	94.66
	CV%	21.6	20.2	10.9	10.1
TEmax (h)	n	35	35	35	36
	Median	3.02	3.00	2.00	2.00
	Min - Max	2.00 - 24.00	0.50 - 24.00	0.00 - 6.00	0.00 - 6.00
AUEC24h%	n	35	35	35	36
	Geometric Mean	1160	1230	1760	1790
	CV%	34.3	32.2	19.4	18.9
AUEC24h (pmol/mg Hb/h.h)	n	35	35	35	36
	Geometric Mean	332	312	171	180
	CV%	47.7	52.5	61.7	63.6

BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤

表 2.7.1.2.1.5-6 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

PD Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N = 36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N = 35)	Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N = 36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N = 35)
Emax%	n	35	35	35	35
	Geometric Mean	95.13	97.31	100.00	100.00
	CV%	10.7	7.5	0.00	0.00
TEmax (h)	n	35	35	35	35
	Median	3.00	2.00	1.00	1.00
	Min - Max	1.00 - 8.02	0.50 - 8.00	0.00 - 4.00	0.50 - 3.00
AUEC24h%	n	35	35	35	35
	Geometric Mean	1670	1750	2080	2080
	CV%	18.0	13.0	7.5	7.3
AUEC24h (pmol/mg Hb/h.h)	n	35	35	35	35
	Geometric Mean	299	279	131	130
	CV%	42.1	31.9	46.1	40.2

BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤

表 2.7.1.2.1.5-7 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h）の比較

Day	Parameter	BIA 9-1067 / Ongentys® PE (90%CI)
Day 1	Emax%	94.67 (89.18 – 100.50)
	AUEC24h%	95.34 (89.75 – 101.29)
	AUEC24h	103.98 (97.59 – 110.79)
Day 12	Emax%	99.99 (96.62 – 103.47)
	AUEC24h%	99.12 (95.71 – 102.64)
	AUEC24h	103.93 (91.09 – 118.59)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤

表 2.7.1.2.1.5-8 オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤及び海外市販予定カプセル剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与（Day 12）したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h）の比較

Day	Parameter	BIA 9-1067 / Ongentys® PE (90%CI)
Day 1	Emax%	97.40 (95.26 – 99.60)
	AUEC24h%	94.76 (90.98 – 98.70)
	AUEC24h	107.20 (99.98 – 114.94)
Day 12	Emax%	100.00 (NC – NC)
	AUEC24h%	99.98 (98.16 – 101.84)
	AUEC24h	98.51 (87.12 – 111.40)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：海外市販予定カプセル剤，Ongentys®：海外市販カプセル剤
NC：算出されず

2.7.1.2.1.6 食事の影響（BIA-91067-104）

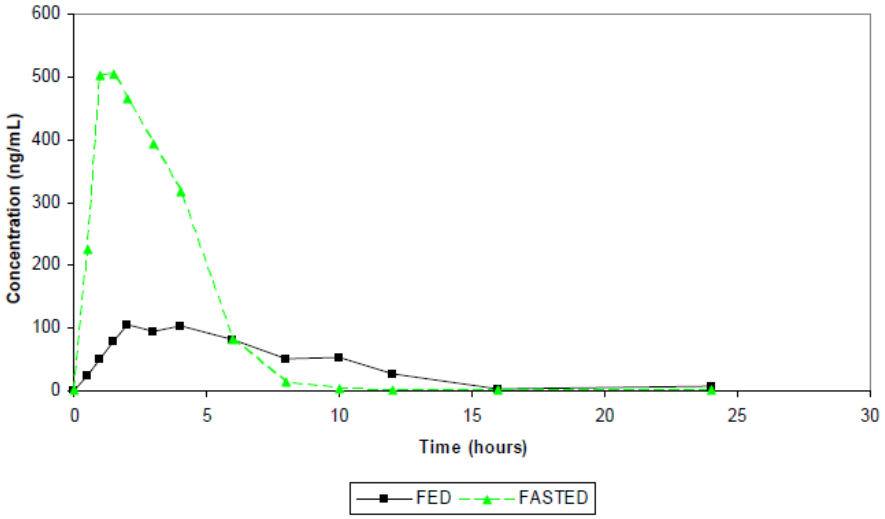
［5.3.1.1-2］

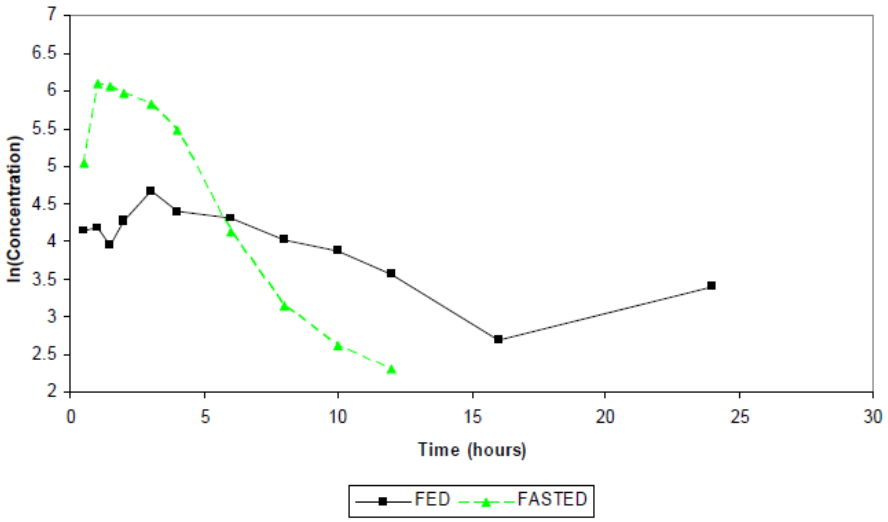
非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤）を 50 mg の投与量（2×25 mg カプセル）で空腹時又は食後（高脂肪食）単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.6-1 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.6-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の評価結果を表 2.7.1.2.1.6-2 に示した．

空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（90％信頼区間）は，Cmax が 31.73％（22.78～44.20％），AUClast が 47.11％（37.09～59.85％），AUCinf が 49.43％（41.24～59.26％）であった．

以上より，オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量（2×25 mg カプセル）で単回経口投与したとき，オピカポンの薬物動態パラメータは空腹時投与と食後投与の投与条件間で同等ではなく，オピカポンの薬物動態に及ぼす食事の影響が認められた．

図 2.7.1.2.1.6-1　オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移





食後：N = 12，空腹時：N = 11
上図：実数軸，下図：対数軸

表 2.7.1.2.1.6-1　オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Parameter	Fed		Fasted	
	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)
Cmax (ng/mL)	230.8	70.5	635.0	39.5
Tmax (h)	4.00	(1.00 - 12.00)	1.50	(1.00 - 4.00)
AUClast (ng･h/mL)	845.9	35.0	1989.5	49.5
AUCinf (ng･h/mL)	1027.2	53.1	2113.6	43.3
T1/2 (h)	3.35	141.2	1.19	80.5

食後投与：N = 12（AUCinf 及び T1/2：N = 11）
空腹時投与：N = 11
Tmax：中央値（最小値－最大値），AUClast = AUC24h

表 2.7.1.2.1.6-2　オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価

Parameter	Ratio (%)	90% Confidence Limits (%)	
		Lower	Upper
Cmax	31.73	22.78	44.20
AUClast	47.11	37.09	59.85
AUCinf	49.43	41.24	59.26

AUClast = AUC24h

2.7.1.2.1.7　　食事の影響（BIA-91067-128）

［5.3.1.1-3］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間夜に反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10，標準食）の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.7-1 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.7-1 に，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の評価結果を表 2.7.1.2.1.7-2 に示した．

空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Cmax が 38.21%（32.62～44.76%），AUClast が 68.70%（58.76～80.07%）であった．

以上より，オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で反復経口投与したとき，Cmax 及び AUClast において空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性試験の判定基準を満たさず，薬物動態に及ぼす食事の影響が認められた．

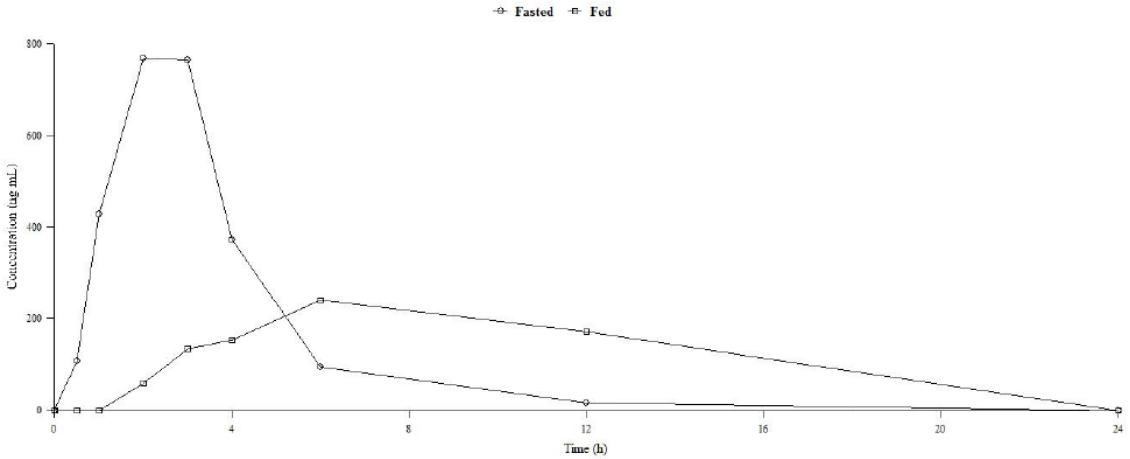
また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす食事の影響を評価した．S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.1.2.1.7-2 に，S-COMT 活性のトラフ値のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.1.2.1.7-3 に示した．

また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.1.2.1.7-3 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼす食事の影響の評価結果を表 2.7.1.2.1.7-4 に示した.

S-COMT 活性のトラフ値のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移において，24 時間ごとの S-COMT 活性（Emin）に対するオピカポンの食後投与の影響は Day 11，Day 12 及び Day 13 で認められず，標準食摂取はオピカポンの S-COMT 活性阻害の定常状態に影響を及ぼさないことが明らかとなった.

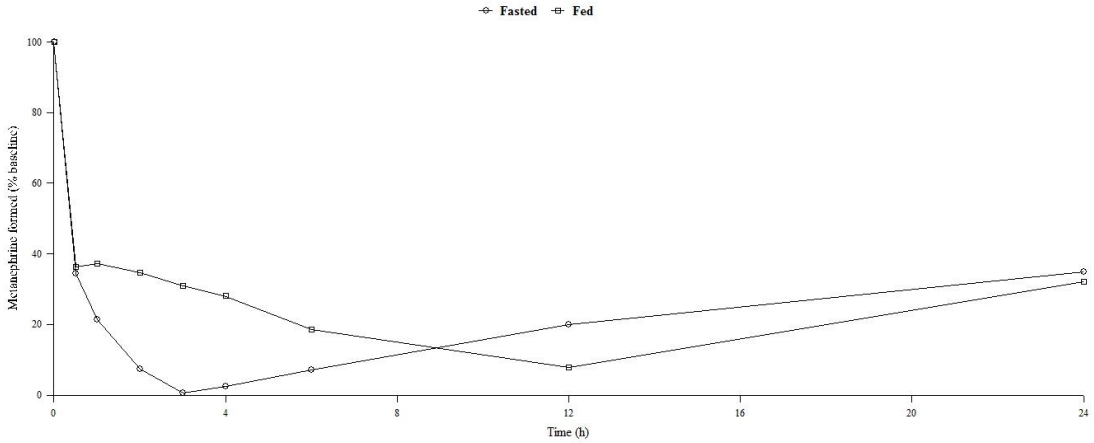
S-COMT 活性の薬力学的パラメータにおいて，空腹時投与では，Emax%（平均値）は 99.4%，TEmax（平均値）は 2.34 時間であった．食後投与では，Emax%（平均値）は空腹時投与と同程度の 95.9%であったが，TEmax（平均値）は 11.6 時間であり，空腹時投与に比べて遅延した．なお，AUEC24h は空腹時投与と比べて食後投与でわずかに高値であった．また，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，S-COMT 活性の Emax%及び Emin%ではいずれも生物学的同等性試験の判定基準である 80.00%～125.00%の範囲内であったが，AUEC24h では 90%信頼区間の上限が 125.00%をわずかに上回った.

図 2.7.1.2.1.7-1　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の平均血漿中オピカポン濃度の推移



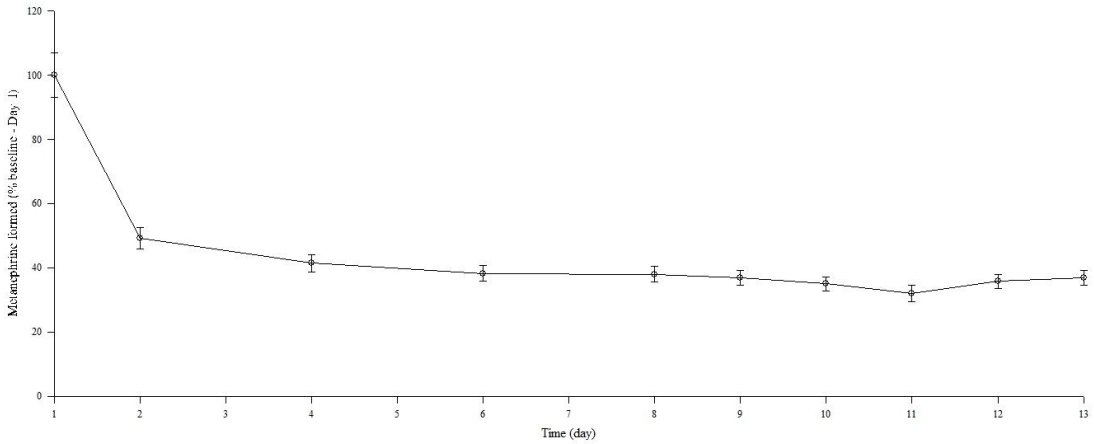
各群：N = 28
空腹時（Day 9），食後（Day 10）

図 2.7.1.2.1.7-2　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移



平均値
各群：N = 28
空腹時（Day 9），食後（Day 10）
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

図 2.7.1.2.1.7-3　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のトラフ値のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移



平均値
N = 28
空腹時（Day 9），食後（Day 10）
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.1.2.1.7-1　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
Day 9 Fast	958 (36.6)	2.00 (0.5 - 3.0)	2863 (31.4)	2917 (30.8)	1.52 (29.9)
Day 10 Fed	367 (32.2)	6.00 (3.0 - 12.0)	1979 (33.3)	NC -	NC -

平均値（CV%）
各群：N = 28
NC：算出されず
Tmax：中央値（最小値－最大値），AUClast = AUC24h

表 2.7.1.2.1.7-2　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価

		Test / Reference
Cmax (ng/mL)	PE (90%CI)	38.21 (32.62; 44.76)
AUClast (ng･h/mL)	PE (90%CI)	68.70 (58.76; 80.07)
AUCinf (ng･h/mL)	PE (90%CI)	NC

Test：食後，Reference：空腹時，PE：点推定値，CI：信頼区間，NC：算出されず
AUClast = AUC24h

表 2.7.1.2.1.7-3　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10）の S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

	E0 (pmol/mg Hb/h)	Emax (pmol/mg Hb/h)	TEmax (h)	Emin (pmol/mg Hb/h)	Emax%	AUEC24h (pmol/mg Hb/h.h)
Day 9 Fast	53.0 ± 20.0	0.319 ± 1.69	2.34 ± 1.25	18.8 ± 6.33	99.4 ± 3.16	254 ± 122
Day 10 Fed	53.0 ± 20.0	2.72 ± 5.68	11.6 ± 5.00	17.3 ± 7.16	95.9 ± 8.29	270 ± 152

平均値±標準偏差
各群：N = 28

表 2.7.1.2.1.7-4　オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%，AUEC24h 及び Emin%）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価

		Test / Reference
Emax%	PE (90%CI)	96.17 (93.17; 99.28)
AUEC24h	PE (90%CI)	105.97 (81.25; 138.23)
Emin%	PE (90%CI)	104.61 (99.78; 109.67)

Test：食後，Reference：空腹時，PE：点推定値，CI：信頼区間

2.7.1.2.1.8 食事の影響（ONO-2370-03）

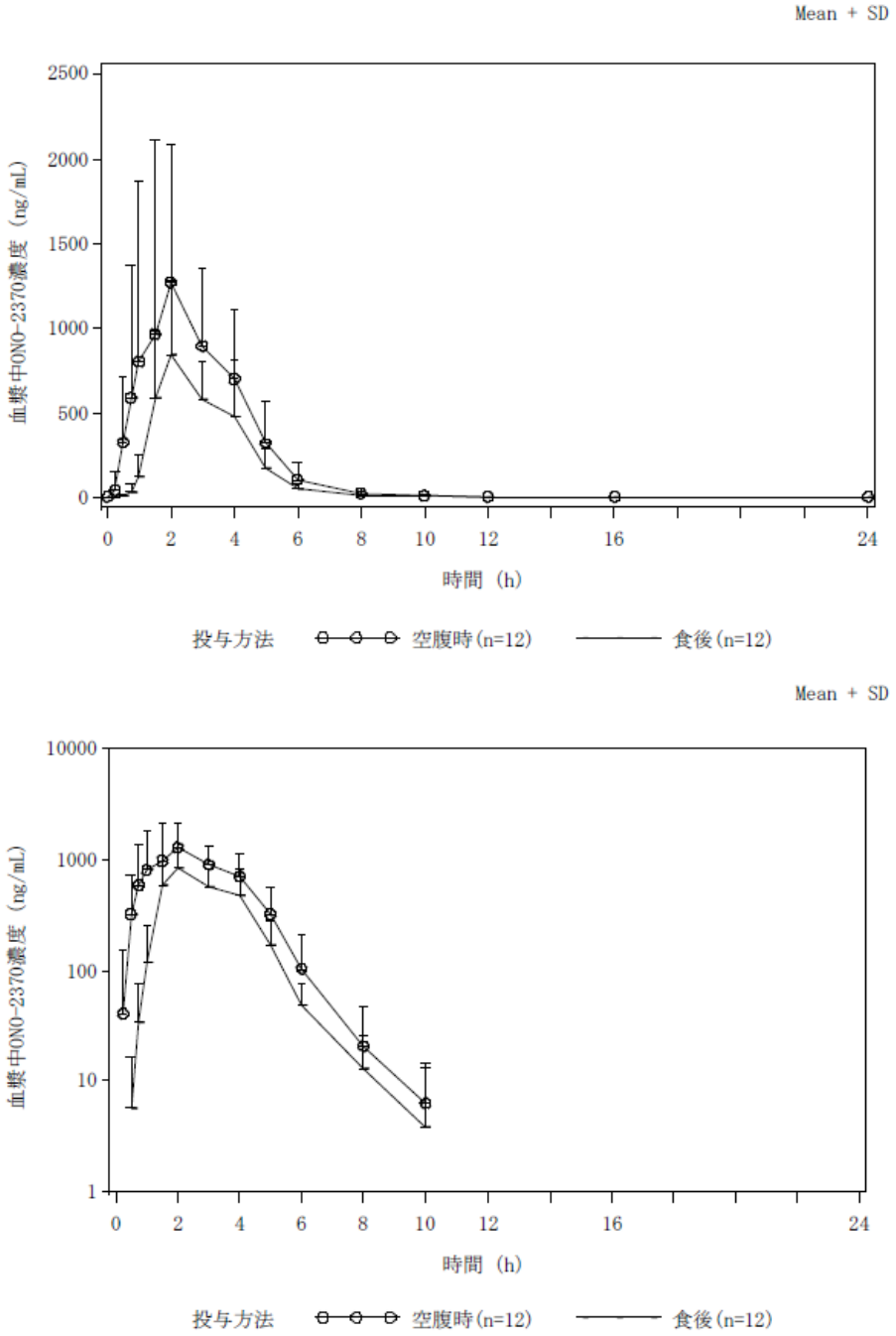
［5.3.1.1-1］

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）を 50 mg の投与量で空腹時又は食後（標準食）単回経口投与したときの薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.1.2.1.8-1 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.8-1 に，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の評価結果を表 2.7.1.2.1.8-2 に示した．

空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 0.53（0.45～0.62），AUClast が 0.57（0.52～0.63），AUCinf が 0.57（0.51～0.64）であった．

以上より，オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したとき，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）は食事摂取により低下し，薬物動態に及ぼす食事の影響が認められた．

図 2.7.1.2.1.8-1　オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



ONO-2370：オピカポン
上図：実数軸，下図：対数軸

表 2.7.1.2.1.8-1 オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

投与方法	要約統計量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
空腹時	n	12	12	12	12	12	12
	Mean (SD)	1910 (786)	2.08 (0.875)	4060 (1420)	4090 (1410)	0.817 (0.255)	13.6 (4.45)
	Median	1630	2.00	3910	3940	0.869	12.7
	Min - Max	1060 - 3320	1.00 - 4.00	2370 - 6920	2390 - 6950	0.421 - 1.15	7.20 - 20.9
	CV	41.2	42.0	34.9	34.5	31.3	32.8
	Geometric mean	1770	---	3850	3880	0.774	12.9
食後	n	12	12	12	11	11	11
	Mean (SD)	999 (349)	2.46 (0.838)	2290 (704)	2360 (725)	0.931 (0.288)	23.3 (7.49)
	Median	1040	2.00	2070	2170	0.871	23.1
	Min - Max	434 - 1510	1.50 - 4.00	1400 - 3230	1420 - 3280	0.524 - 1.40	15.2 - 35.2
	CV	34.9	34.1	30.8	30.8	30.9	32.2
	Geometric mean	935	---	2190	2250	0.890	22.2

---：算出不要
AUClast = AUC24h

表 2.7.1.2.1.8-2 オピカポン Tab-B 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす食事の影響（食後投与／空腹時投与）の評価

薬物動態パラメータ	投与方法	被験者数	幾何平均値	幾何平均値の比（食後投与 / 空腹時投与）	幾何平均値の比の90%信頼区間	
					下限値	上限値
Cmax（ng/mL）	空腹時投与	12	1770	0.53	0.45	0.62
	食後投与	12	935			
AUClast（ng·h/mL）	空腹時投与	12	3850	0.57	0.52	0.63
	食後投与	12	2190			
AUCinf（ng·h/mL）	空腹時投与	12	3880	0.57	0.51	0.64
	食後投与	11	2220			

AUClast = AUC24h

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性の評価

2.7.1.3.1.1 オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤及びオピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤の生物学的同等性

非日本人健康成人を対象に，オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）及びオピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤）を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Cap-A 製剤の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったことから，両製剤（オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Cap-A 製剤）は生物学的に同等ではないことが示された．また，オピカポン Cap-B 製剤と比べてオピカポン Cap-A 製剤ではオピカポンの曝露量が小さく，これによりオピカポン Cap-A 製剤の S-COMT 活性阻害も低かった．

2.7.1.3.1.2 オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤及びオピカポン粉砕原薬使用錠剤の生物学的同等性

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）及びオピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときのオピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，オピカポン 25 及び 50 mg 群のいずれにおいても 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった．Cmax 及び AUClast がともに生物学的同等性の判定基準を満たさなかったため，オピカポン Cap-B 製剤に対するオピカポン Tab-A 製剤の生物学的同等性は検証できなかった．一方，薬力学の評価において，オピカポン 25 mg 群の AUEClast の調整済平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含まず，製剤間で有意な差が認められた．オピカポン 25 mg 群の Emax 並びにオピカポン 50 mg 群の Emax 及び AUEClast の調整済平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含み，これらのパラメータに製剤間で有意な差は認められなかった．

2.7.1.3.1.3 オピカポン粉砕原薬使用錠剤及びオピカポン国内最終処方錠剤の生物学的同等性

オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）及びオピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）の処方変更製剤間において，処方変更 BEGL で求められる溶出試験条件下で，溶出挙動を比較した．その結果，いずれの試験条件においても判定基準を満たし，両製剤（オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤）が生物学的に同等であると判断した．

2.7.1.3.1.4 含量が異なる製剤間の生物学的同等性

含量違い BEGL より，オピカポン粉砕原薬使用錠剤（オピカポン Tab-A 製剤）及びオピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）の処方変更水準は，それぞれ [redacted] 水準に該当する．しかし，含量が異なる製剤間で，素錠部（内核）の構成成分は同一成分であり，[redacted]の処方についても軽微な処方変更（[redacted]）のみである．

含量違い BEGL で求められる溶出試験条件下で，溶出挙動を比較した．その結果，いずれの試験条件においても，オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤が溶出挙動の同等性の判定基準を満たすことを確認した．また，オピカポン Tab-A 製剤の薬物動態パラメータを表示量に基づく投与量で補正し，製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）で比較した．その結果，投与量で補正した薬物動態パラメータの比較において，生物学的に同等であると考えられる

判定基準を満たした［2.7.2.3.2.4］．なお，5～50 mg の投与量範囲においてオピカポンの薬物動態パラメータに用量比例性が確認されている［2.7.2.3.2.4］．以上，オピカポン Tab-A 製剤とオピカポン Tab-B 製剤の溶出挙動が同等であったこと，オピカポン Tab-A 製剤において製剤間の含量の違いがオピカポンの薬物動態に影響を及ぼさなかったこと，また 5～50 mg の投与量範囲においてオピカポンの薬物動態に用量比例性が確認されたことから，オピカポン Tab-A 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）は，それぞれ生物学的に同等であると考える．

2.7.1.3.2 国内市販予定製剤（割線なし）と国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）で用いた製剤との生物学的同等性

割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）と割線なしのオピカポン Tab-A 製剤の 25 mg 錠（国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験）で用いた製剤）について，処方変更 BEGL に従って生物学的同等性を評価した．両製剤の処方変更水準は [redacted] 水準に該当するため溶出試験により生物学的同等性を確認した．溶出挙動の同等性判定に適合する結果であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

2.7.1.3.3 国内市販予定製剤（割線なし）と食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）で用いた製剤との生物学的同等性

割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）と割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の 50 mg 錠（食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）で用いた製剤）は製剤含量と割線の有無が異なる．割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の含量が異なる製剤間（25 mg 錠及び 50 mg 錠）については生物学的に同等と判断していることから，割線の有無についての生物学的同等性を処方変更 BEGL に従って評価した．

割線ありのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）で用いた 50 mg 錠の低含量製剤）と割線なしのオピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠（国内市販予定製剤）の処方は同一であり，処方変更水準は [redacted] 水準に該当することから溶出試験により生物学的同等性を確認した．溶出挙動の同等性判定に適合する結果であったことから，両製剤は生物学的に同等であると判断した．

2.7.1.3.4 食事の影響の評価

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-A 製剤）を 50 mg の投与量（2×25 mg カプセル）で空腹時又は食後（高脂肪食）単回経口投与したときの空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が

31.73％（22.78～44.20％），AUClast が 47.11％（37.09～59.85％），AUCinf が 49.43％（41.24～59.26％）であった．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（オピカポン Cap-B 製剤）を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間夜に反復経口投与したときの空腹時投与に対する食後（標準食）投与の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Cmax が 38.21％（32.62～44.76％），AUClast が 68.70％（58.76～80.07％）であった．

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン国内最終処方錠剤（オピカポン Tab-B 製剤）を 50 mg の投与量で空腹時又は食後（標準食）単回経口投与したときの空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 0.53（0.45～0.62），AUClast が 0.57（0.52～0.63），AUCinf が 0.57（0.51～0.64）であった．

以上より，上記の製剤（オピカポン Cap-A 製剤，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン Tab-B 製剤）を 50 mg の投与量で単回及び反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）は，食事摂取により低下し，薬物動態に及ぼす食事の影響が認められた．

また，非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間夜に反復経口投与したときの試験（BIA-91067-128 試験）において，オピカポンを標準食摂取後に投与したとき，オピカポンの曝露量が減少したにもかかわらず，S-COMT 活性阻害については，TEmax は遅延したが Emax%に対する影響は認められなかった．AUEC は空腹時投与と比べて食後投与でわずかに高値となったが，Emax%及び Emin%への食事の影響は認められなかったことから，標準食摂取は定常状態の S-COMT 活性阻害に影響を及ぼさないと考えられた．

2.7.2 臨床薬理の概要

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 30
2.7.2.1　背景及び概観 32
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 39
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 190
2.7.2.4　参考文献 231

表

表 2.7.2-1　用語及び略号一覧 30
表 2.7.2-2　オピカポンの代謝物一覧 32
表 2.7.2.1.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧 33
表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験一覧 35
表 2.7.2.1.3-1　併合解析一覧 38
表 2.7.2.2.2.1-1　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 46
表 2.7.2.2.2.1-2　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ 47
表 2.7.2.2.2.1-3　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ 47
表 2.7.2.2.2.1-4　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ 48
表 2.7.2.2.2.1-5　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータ 48
表 2.7.2.2.2.1-6　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの尿中オピカポン及び尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ 49
表 2.7.2.2.2.1-7　オピカポン Cap-A 製剤 10～1200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したときの投与 24 時間後及び 72 時間後の S-COMT 活性阻害率 49
表 2.7.2.2.2.1-8　オピカポン Cap-A 製剤 10～1200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 49
表 2.7.2.2.2.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 53
表 2.7.2.2.2.2-2　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ 54

表 2.7.2.2.2.2-3　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ 55
表 2.7.2.2.2.2-4　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ 56
表 2.7.2.2.2.2-5　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ 57
表 2.7.2.2.2.2-6　オピカポン Cap-A 製剤 5～30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの Day 8 の投与 24 時間後及び 144 時間後の S-COMT 活性阻害率 57
表 2.7.2.2.2.2-7　オピカポン Cap-A 製剤 5～30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 58
表 2.7.2.2.2.3-1　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 60
表 2.7.2.2.2.3-2　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能の排泄率 60
表 2.7.2.2.2.4-1　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 64
表 2.7.2.2.2.4-2　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能の排泄率 64
表 2.7.2.2.2.4-3　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中に存在する代謝物の総放射能に対する割合 65
表 2.7.2.2.2.4-4　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの尿中に存在する代謝物の総放射能又は投与量に対する割合 66
表 2.7.2.2.2.4-5　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの糞中に存在する代謝物の総放射能又は投与量に対する割合 67
表 2.7.2.2.3.1-1 レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 73
表 2.7.2.2.3.1-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ 74

表 2.7.2.2.3.1-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 74
表 2.7.2.2.3.1-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの Day 3 における血漿中レボドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価..... 75
表 2.7.2.2.3.1-5　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの Day 3 における血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価..... 75
表 2.7.2.2.3.1-6　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（各投与日での比較）の評価 75
表 2.7.2.2.3.1-7　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（各投与日での比較）の評価 76
表 2.7.2.2.3.1-8　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 76
表 2.7.2.2.3.1-9　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価 77
表 2.7.2.2.3.2-1　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ..... 81
表 2.7.2.2.3.2-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ 82

表 2.7.2.2.3.2-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドとオピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 82
表 2.7.2.2.3.2-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン投与後／オピカポン投与前）の評価..... 83
表 2.7.2.2.3.2-5　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン投与後／オピカポン投与前）の評価..... 83
表 2.7.2.2.3.2-6　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 83
表 2.7.2.2.3.2-7　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価 84
表 2.7.2.2.3.2-8　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときのベースライン及び最終評価時点の OFF 時間の実測値並びに最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量 84
表 2.7.2.2.4.1-1　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 87
表 2.7.2.2.4.1-2　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUC24h 及び AUCinf）に及ぼす年齢の影響（健康高齢男性／健康成人男性）の評価 87
表 2.7.2.2.4.1-3　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 87

表 2.7.2.2.4.2-1　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 89
表 2.7.2.2.4.2-2　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす肝障害の影響（中等度肝機能障害者／肝機能正常者）の評価 89
表 2.7.2.2.4.2-3　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 90
表 2.7.2.2.4.3-1　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5, 25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Day 1） 94
表 2.7.2.2.4.3-2　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5, 25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Day 10） 94
表 2.7.2.2.4.3-3　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5, 25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 1） 95
表 2.7.2.2.4.3-4　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5, 25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 10） 95
表 2.7.2.2.4.3-5　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5, 25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Day 1） 96
表 2.7.2.2.4.3-6　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5, 25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Day 10） 96
表 2.7.2.2.4.3-7　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5, 25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-

COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUECtau）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 1）.....97
表 2.7.2.2.4.3-8　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5，25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax，AUECtau 及び AUEClast）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 10）.....97
表 2.7.2.2.5.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ.....100
表 2.7.2.2.5.2-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価.....100
表 2.7.2.2.5.2-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価.....101
表 2.7.2.2.5.2-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価.....101
表 2.7.2.2.5.2-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ.....101
表 2.7.2.2.5.2-6　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価.....102
表 2.7.2.2.5.3-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ.....104
表 2.7.2.2.5.3-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レ

ボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 104
表 2.7.2.2.5.3-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 105
表 2.7.2.2.5.3-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 105
表 2.7.2.2.5.3-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 105
表 2.7.2.2.5.3-6　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 106
表 2.7.2.2.5.4-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 108
表 2.7.2.2.5.4-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 108
表 2.7.2.2.5.4-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 109
表 2.7.2.2.5.4-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 109
表 2.7.2.2.5.4-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-

COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価..... 109
表 2.7.2.2.5.5-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 112
表 2.7.2.2.5.5-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 112
表 2.7.2.2.5.5-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 112
表 2.7.2.2.5.5-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmaxt 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 113
表 2.7.2.2.5.5-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 113
表 2.7.2.2.5.5-6　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 113
表 2.7.2.2.5.6-1　レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 116
表 2.7.2.2.5.6-2　レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 116
表 2.7.2.2.5.6-3　レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの血漿中 3-

OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 117
表 2.7.2.2.5.6-4　レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 117
表 2.7.2.2.5.6-5　オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単独投与，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 117
表 2.7.2.2.5.6-6　オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単独投与，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 118
表 2.7.2.2.5.6-7　オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単独投与，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の影響（併用投与／単独投与）の評価 118
表 2.7.2.2.5.7-1　オピカポン Cap-A 製剤 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回若しくはプラセボを 8 日間反復経口投与し，8 日目にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とオピカポン（5，15 又は 30 mg）又はプラセボを併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Day 8） 119
表 2.7.2.2.5.7-2　オピカポン Cap-A 製剤 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回若しくはプラセボを 8 日間反復経口投与し，8 日目にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とオピカポン（5，15 又は 30 mg）又はプラセボを併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価（Day 8） 120
表 2.7.2.2.5.7-3　オピカポン Cap-A 製剤 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回若しくはプラセボを 8 日間反復経口投与し，8 日目にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とオピカポン（5，15 又は 30 mg）又はプラセボを併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価（Day 8） 120
表 2.7.2.2.5.7-4　オピカポン Cap-A 製剤 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回若しくはプラセボを 8 日間反復経口投与し，8 日目にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性

製剤とオピカポン（5，15 又は 30 mg）又はプラセボを併用投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価（Day 8） 120
表 2.7.2.2.5.7-5　オピカポン Cap-A 製剤 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回若しくはプラセボを 8 日間反復経口投与し，8 日目にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とオピカポン（5，15 又は 30 mg）又はプラセボを併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Day 8） 121
表 2.7.2.2.5.7-6　オピカポン Cap-A 製剤 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回若しくはプラセボを 8 日間反復経口投与し，8 日目にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とオピカポン（5，15 又は 30 mg）又はプラセボを併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価（Day 8） 121
表 2.7.2.2.5.8-1　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 21 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 125
表 2.7.2.2.5.8-2　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 28 にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 125
表 2.7.2.2.5.8-3　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 21 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 125
表 2.7.2.2.5.8-4　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 28 にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 126
表 2.7.2.2.5.8-5　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 21 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 126

表 2.7.2.2.5.8-6　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 28 にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 126
表 2.7.2.2.5.8-7　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 21 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 127
表 2.7.2.2.5.8-8　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 28 にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 127
表 2.7.2.2.5.8-9　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 21 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 127
表 2.7.2.2.5.8-10　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 28 にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 128
表 2.7.2.2.5.9-1　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 11 の朝にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 132
表 2.7.2.2.5.9-2　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 18 の朝にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 133
表 2.7.2.2.5.9-3　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 11 の朝にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 134

表 2.7.2.2.5.9-4　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 18 の朝にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 134
表 2.7.2.2.5.9-5　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 11 の朝にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 134
表 2.7.2.2.5.9-6　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 18 の朝にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 135
表 2.7.2.2.5.9-7　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 11 の朝にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を，Day 18 の朝にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%，TEmax 及び AUEC24h%） 135
表 2.7.2.2.5.9-8　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 11 の朝にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を，Day 18 の朝にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax%及び AUEC24h%）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価 136
表 2.7.2.2.5.10-1　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Day 12） 140
表 2.7.2.2.5.10-2　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即

放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Day 12） 141
表 2.7.2.2.5.10-3　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポン及びエンタカポンの影響（エンタカポン群／プラセボ群，オピカポン各群／プラセボ群及びオピカポン各群／エンタカポン群）の評価 142
表 2.7.2.2.5.10-4　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポン及びエンタカポンの影響（エンタカポン群／プラセボ群，オピカポン各群／プラセボ群及びオピカポン各群／エンタカポン群）の評価 143
表 2.7.2.2.5.10-5　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポン及びエンタカポンの影響（エンタカポン群／プラセボ群，オピカポン各群／プラセボ群及びオピカポン各群／エンタカポン群）の評価 144
表 2.7.2.2.5.10-6　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 145
表 2.7.2.2.5.10-7　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の S-COMT 活性の薬力学的パラ

メータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポン及びエンタカポンの影響（エンタカポン群／プラセボ群，オピカポン各群／プラセボ群及びオピカポン各群／エンタカポン群）の評価 146
表 2.7.2.2.5.11-1　オピカポン Tab-A 製剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 156
表 2.7.2.2.5.11-2　オピカポン Tab-A 製剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 156
表 2.7.2.2.5.11-3　オピカポン Tab-A 製剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 157
表 2.7.2.2.5.11-4　オピカポン Tab-A 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ 157
表 2.7.2.2.5.11-5　オピカポン Tab-A 製剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ 158
表 2.7.2.2.5.11-6　オピカポン Tab-A 製剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ 158
表 2.7.2.2.5.11-7　オピカポン Tab-A 製剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ 159
表 2.7.2.2.5.11-8　オピカポン Tab-A 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ 159
表 2.7.2.2.5.11-9　オピカポン Tab-A 製剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響の評価 160
表 2.7.2.2.5.11-10　オピカポン Tab-A 製剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1

日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響の評価 160
表 2.7.2.2.5.11-11　オピカポン Tab-A 製剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響の評価 161
表 2.7.2.2.5.12-1　ラサギリン 1 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単回経口投与の 1 時間後若しくは同時にラサギリン 1 mg を併用単回経口投与したときの血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータ 162
表 2.7.2.2.5.12-2　ラサギリン 1 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単回経口投与の 1 時間後若しくは同時にラサギリン 1 mg を併用単回経口投与したときの血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 162
表 2.7.2.2.5.13-1　オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はラサギリン 1 mg を単回経口投与の 1 時間前若しくは同時にオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 164
表 2.7.2.2.5.13-2　オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はラサギリン 1 mg を単回経口投与の 1 時間前若しくは同時にオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすラサギリンの影響（併用投与／単独投与）の評価 164
表 2.7.2.2.5.14-1　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg を単回経口投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ 166
表 2.7.2.2.5.14-2　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg を単回経口投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 166
表 2.7.2.2.5.14-3　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg を単回経口投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの血中グルコースのパラメータ（AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 167

表 2.7.2.2.5.15-1　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 S-ワルファリンの薬物動態パラメータ 169
表 2.7.2.2.5.15-2　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 R-ワルファリンの薬物動態パラメータ 169
表 2.7.2.2.5.15-3　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 S-ワルファリンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 170
表 2.7.2.2.5.15-4　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 R-ワルファリンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 170
表 2.7.2.2.5.15-5　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの INR の薬力学的パラメータ 170
表 2.7.2.2.5.15-6　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの INR の薬力学的パラメータ（INRmax 及び INRAUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 171
表 2.7.2.2.5.16-1　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 S-ワルファリン及び血漿中 R-ワルファリンの薬物動態パラメータ 174
表 2.7.2.2.5.16-2　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 S-ワルファリン及び血漿中 R-ワルファリンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 175
表 2.7.2.2.5.16-3　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの INR の薬力学的パラメータ 175

表 2.7.2.2.5.16-4　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの INR の薬力学的パラメータ（INRmax 及び INRAUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 175
表 2.7.2.2.5.17-1　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 178
表 2.7.2.2.5.17-2　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ 178
表 2.7.2.2.5.17-3　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ 178
表 2.7.2.2.5.17-4　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすアセトアミノフェンの影響（併用投与／単独投与）の評価 179
表 2.7.2.2.5.17-5　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすアセトアミノフェンの影響（併用投与／単独投与）の評価 179
表 2.7.2.2.5.17-6　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすアセトアミノフェンの影響（併用投与／単独投与）の評価 179
表 2.7.2.2.5.17-7　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後に

オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ 180
表 2.7.2.2.5.17-8　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすアセトアミノフェンの影響（併用投与／単独投与）の評価 180
表 2.7.2.2.5.17-9　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの内因性無機硫酸塩の血清中濃度 180
表 2.7.2.2.5.17-10　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときのオピカポンとアセトアミノフェンの併用投与が内因性無機硫酸塩の血清中濃度に与える影響の評価 181
表 2.7.2.2.5.18-1　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与（Day 1）し，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与後，Day 15 にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ 182
表 2.7.2.2.5.18-2　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与（Day 1）し，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与後，Day 15 にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（併用投与／単独投与）の評価 183
表 2.7.2.2.5.19-1　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はキニジン 600 mg を単回経口投与の 1 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 184
表 2.7.2.2.5.19-2　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はキニジン 600 mg を単回経口投与の 1 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすキニジンの影響（併用投与／単独投与）の評価 185

表 2.7.2.2.6.1-1　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 又は 800 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 187
表 2.7.2.2.6.1-2　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 若しくは 800 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときのオピカポン投与時とプラセボ投与時の QTcI の差（ΔΔQTcI）の推定値並びに片側 95%信頼区間及び両側 90%信頼区間 188
表 2.7.2.2.6.1-3　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 若しくは 800 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときのモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcI の差（ΔΔQTcI）の推定値及び両側 95%信頼区間 189
表 2.7.2.2.6.1-4　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 若しくは 800 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときの QTcI が 450 ms を超えた被験者数及びその割合 189
表 2.7.2.2.6.1-5　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 若しくは 800 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときのベースライン値からの QTcI の変化量が 30 ms を超えた被験者数及びその割合 190
表 2.7.2.3.2.4-1　日本人健康成人男性にオピカポン Tab-A 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの投与量で補正した血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の比較 195
表 2.7.2.3.2.4-2　日本人健康成人にオピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 における血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の用量比例性の検討 195
表 2.7.2.3.3.1-1　非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者にオピカポンを単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 197
表 2.7.2.3.3.1-2　非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者にオピカポンを反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 198
表 2.7.2.3.3.2-1　非日本人にオピカポンを反復経口投与したとき血漿中レボドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン非併用時の血漿中レボドパの薬物動態パラメータに対するオピカポン反復投与後の血漿中レボドパの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間） 199
表 2.7.2.3.3.3-1　オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ 200

表 2.7.2.3.4.2-1　非日本人健康成人男性及び非日本人健康成人女性にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 202
表 2.7.2.3.4.2-2　非日本人健康成人男性及び非日本人健康成人女性にオピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ 202
表 2.7.2.3.4.5-1　日本人健康成人及び白人健康成人にオピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 それぞれにおける血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の民族間の比較 205
表 2.7.2.3.5.8-1　非日本人健康成人にオピカポン Cap-A 製剤又はオピカポン Cap-B 製剤を 5，15 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC12-24h） 213
表 2.7.2.3.5.9-1　日本人及び非日本人にオピカポン 25 mg 又は 50 mg を経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の要約統計量 221
表 2.7.2.3.6.1-1　母集団薬物動態解析のパラメータ推定値 223
表 2.7.2.3.6.1-2　日本人に錠剤，非日本人にカプセル剤を投与した際の予測薬物動態パラメータ 224
表 2.7.2.3.6.2-1　母集団薬力学解析のパラメータ推定値（S-COMT 活性） 226
表 2.7.2.3.6.2-2　日本人に錠剤，非日本人にカプセル剤を投与した際の予測薬力学パラメータ 227
表 2.7.2.3.6.3-1　母集団薬力学解析のパラメータ推定値（レボドパの曝露量） 228
表 2.7.2.3.6.4-1　レボドパ曝露と OFF 時間の回帰分析の結果 230

図

図 2.7.2.2.2.1-1　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 45
図 2.7.2.2.2.1-2　オピカポン Cap-A 製剤 10～1200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移 46
図 2.7.2.2.2.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 51

図 2.7.2.2.2.2-2　オピカポン Cap-A 製剤 5～30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移 52
図 2.7.2.2.2.3-1　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの平均濃度の推移 59
図 2.7.2.2.2.4-1　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移 62
図 2.7.2.2.2.4-2　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときのオピカポンの推定代謝経路 63
図 2.7.2.2.3.1-1　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 70
図 2.7.2.2.3.1-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移 71
図 2.7.2.2.3.1-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 72
図 2.7.2.2.3.1-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 72
図 2.7.2.2.3.2-1　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 79
図 2.7.2.2.3.2-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移 80
図 2.7.2.2.3.2-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドとオピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 80
図 2.7.2.2.3.2-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 81

図 2.7.2.2.4.1-1　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 85
図 2.7.2.2.4.1-2　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移 86
図 2.7.2.2.4.1-3　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（AUEC%） 86
図 2.7.2.2.4.2-1　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 88
図 2.7.2.2.4.2-2　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移 89
図 2.7.2.2.4.3-1　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5, 25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（Day 1） 91
図 2.7.2.2.4.3-2　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5, 25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（Day 10） 92
図 2.7.2.2.4.3-3　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5, 25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（Day 1） 93
図 2.7.2.2.4.3-4　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5, 25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（Day 10） 93
図 2.7.2.2.5.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 99
図 2.7.2.2.5.2-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 100

図 2.7.2.2.5.3-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 103
図 2.7.2.2.5.3-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 104
図 2.7.2.2.5.4-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 107
図 2.7.2.2.5.4-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 108
図 2.7.2.2.5.5-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 111
図 2.7.2.2.5.5-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 111
図 2.7.2.2.5.6-1　レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 115
図 2.7.2.2.5.6-2　オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単独投与，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 116
図 2.7.2.2.5.8-1　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 21 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 123
図 2.7.2.2.5.8-2　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 28 にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 123
図 2.7.2.2.5.8-3　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 21 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 124

図 2.7.2.2.5.8-4　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，Day 28 にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移 124
図 2.7.2.2.5.9-1　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 11 の朝にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移..... 130
図 2.7.2.2.5.9-2　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 18 の朝にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移..... 130
図 2.7.2.2.5.9-3　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 11 の朝にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の阻害率の推移 131
図 2.7.2.2.5.9-4　オピカポン Cap-A 製剤 5，15，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 18 日間夜に反復経口投与し，Day 18 の朝にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の阻害率の推移 131
図 2.7.2.2.5.10-1　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（Day 12） 138
図 2.7.2.2.5.10-2　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移（Day 12） 139
図 2.7.2.2.5.10-3　オピカポン Cap-B 製剤 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間夜に反復経口投与し，Day 12 にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とエンタカポン 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（Day 12） 139
図 2.7.2.2.5.11-1　オピカポン Tab-A 製剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 148

図 2.7.2.2.5.11-2　オピカポン Tab-A 製剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 149
図 2.7.2.2.5.11-3　オピカポン Tab-A 製剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 150
図 2.7.2.2.5.11-4　オピカポン Tab-A 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移 151
図 2.7.2.2.5.11-5　オピカポン Tab-A 製剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移..... 152
図 2.7.2.2.5.11-6　オピカポン Tab-A 製剤 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移..... 153
図 2.7.2.2.5.11-7　オピカポン Tab-A 製剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移..... 154
図 2.7.2.2.5.11-8　オピカポン Tab-A 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与する前後にレボドパ／カルビドパ製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移..... 155
図 2.7.2.2.5.12-1　ラサギリン 1 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単回経口投与の 1 時間後若しくは同時にラサギリン 1 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中ラサギリン濃度の推移..... 162
図 2.7.2.2.5.13-1　オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はラサギリン 1 mg を単回経口投与の 1 時間前若しくは同時にオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 163
図 2.7.2.2.5.14-1　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg を単回経口投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中レパグリニド濃度の推移..... 165
図 2.7.2.2.5.14-2　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg を単回経口投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併

用単回経口投与したときの血中グルコース濃度のベースラインからの平均変化量の推移 166
図 2.7.2.2.5.15-1　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中 S-ワルファリン濃度の推移 168
図 2.7.2.2.5.15-2　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中 R-ワルファリン濃度の推移 168
図 2.7.2.2.5.15-3　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの平均 INR の推移 169
図 2.7.2.2.5.16-1　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中 S-ワルファリン濃度の推移 172
図 2.7.2.2.5.16-2　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中 R-ワルファリン濃度の推移 173
図 2.7.2.2.5.16-3　ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を反復経口投与後，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときの平均 INR の推移 173
図 2.7.2.2.5.17-1　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移 177
図 2.7.2.2.5.17-2　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移 177
図 2.7.2.2.5.18-1　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与（Day 1）し，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与後，Day 15 にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中レパグリニド濃度の推移 182

図 2.7.2.2.5.19-1　オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を単独単回経口投与したとき，又はキニジン 600 mg を単回経口投与の 1 時間後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移..... 184
図 2.7.2.2.6.1-1　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 若しくは 800 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときのオピカポン又はモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcI の差（ΔΔQTcI）の推移..... 186
図 2.7.2.2.6.1-2　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 又は 800 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポン濃度と QTcI の差（ΔΔQTcI）の散布図..... 187
図 2.7.2.3.2.4-1　日本人健康成人にオピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 における血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の用量比例性の検討 196
図 2.7.2.3.3.3-1　オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移 200
図 2.7.2.3.4.2-1　非日本人健康成人男性及び非日本人健康成人女性にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）の比較 201
図 2.7.2.3.4.2-2　非日本人健康成人男性及び非日本人健康成人女性にオピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）の比較 202
図 2.7.2.3.5.8-1　非日本人健康成人にオピカポン Cap-A 製剤又はオピカポン Cap-B 製剤を 5，15 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（AUEC12-24h）の比較 213
図 2.7.2.3.5.9-1　日本人及び非日本人にオピカポン 25 mg を経口投与したときの各臨床試験における薬物動態パラメータ（Cmax）のプロット 215
図 2.7.2.3.5.9-2　日本人及び非日本人にオピカポン 25 mg を経口投与したときの各臨床試験における薬物動態パラメータ（AUClast）のプロット..... 216
図 2.7.2.3.5.9-3　日本人及び非日本人にオピカポン 50 mg を経口投与したときの各臨床試験における薬物動態パラメータ（Cmax）のプロット 217
図 2.7.2.3.5.9-4　日本人及び非日本人にオピカポン 50 mg を経口投与したときの各臨床試験における薬物動態パラメータ（AUClast）のプロット..... 218

図 2.7.2.3.5.9-5　日本人及び非日本人にオピカポン 25 mg（Cap-B 製剤又は Tab-A 製剤）を経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax）のプロット 219
図 2.7.2.3.5.9-6　日本人及び非日本人にオピカポン 25 mg（Cap-B 製剤又は Tab-A 製剤）を経口投与したときの薬物動態パラメータ（AUClast）のプロット 219
図 2.7.2.3.5.9-7　日本人及び非日本人にオピカポン 50 mg（Cap-B 製剤又は Tab-A 製剤）を経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax）のプロット 220
図 2.7.2.3.5.9-8　日本人及び非日本人にオピカポン 50 mg（Cap-B 製剤又は Tab-A 製剤）を経口投与したときの薬物動態パラメータ（AUClast）のプロット 220
図 2.7.2.3.6.1-1　日本人に錠剤，非日本人にカプセル剤を投与した際の予測薬物動態パラメータ 225
図 2.7.2.3.6.2-1　日本人に錠剤，非日本人にカプセル剤を投与した際の予測薬力学パラメータ 227
図 2.7.2.3.6.3-1　オピカポンの AUCinf と AUCR 関係とオピカポンの AUCinf の実測値の位置関係 229

2.7.2 臨床薬理の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2-1 に示した.

表 2.7.2-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
AHR	Aryl hydrocarbon receptor	－
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to infinity	投与前から投与後無限大時間までの AUC
AUClast	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to the time of last quantifiable concentration	投与前から最終定量時点までの AUC
AUCR	Area under the plasma concentration-time curve (AUC) ratio	AUC の比
AUCxh	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUC
AUEC	Area under the effect-time curve	効果－時間曲線下面積
AUEC%	Area under the effect-time curve (AUEC) on the percent inhibition	阻害率（%）の AUEC
AUEClast	Area under the effect-time curve from pre-dose to the last sampling time	投与前から最終測定時点までの AUEC
AUECtau	Area under the effect-time curve over the dosing interval	投与間隔での AUEC
AUECxh	Area under the effect-time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUEC
AUECxh%	Area under the effect-time curve (AUEC) on the percent inhibition, defined as the area under the curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間における阻害率（%）の AUEC
BCRP	Breast cancer resistance protein	－
BSEP	Bile salt export pump	－
CAR	Constitutive androstane receptor	－
CL/F	Apparent total body clearance	見かけのクリアランス
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCI	Dopa decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤

用語及び略号	英語	日本語
Emax	Maximum inhibition of S-COMT activity	最大阻害された S-COMT 活性
Emax%	Maximum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emax] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最大阻害率
Emin	Minimum inhibition of S-COMT activity	活性阻害が最小となる時点の S-COMT 活性
Emin%	Minimum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emin] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最小阻害率
E0	Baseline S-COMT activity value (pre-dose value)	S-COMT 活性のベースライン値
fe	Percentage excreted in urine	尿中排泄率
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	Median (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
INR	(prothrombin time-) International normalised ratio	プロトロンビン時間国際標準比
INRAUC	Area under the INR versus time curve	INR－時間曲線下面積
INRAUClast	Area under the INR versus time curve from pre-dose to the last measurement	投与前から最終定量時点までの INR－時間曲線下面積
INRAUCxh	Area under the INR versus time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの INRAUC
INRmax	Maximum INR	INR の最大値
INRTmax	Time at which INRmax was observed	INRmax 到達時間
Ki	Inhibition constant	阻害定数
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
OAT	Organic anion transporter	－
OATP	Organic anion transporting polypeptide	－
OCT	Organic cation transporter	－
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PXR	Pregnane X receptor	－
QT	QT interval	QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔

用語及び略号	英語	日本語
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	Individually corrected QT interval	被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔
Robs	Observed degree of accumulation	累積係数
S-COMT	Soluble catechol-*O*-methyltransferase	赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of mean	標準誤差
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
S9	Supernatant fraction obtained from tissue homogenate after centrifuging at 9000*g*	組織ホモジネートの 9000*g* 上清
TEmax	Time to occurrence of Emax	Emax 到達時間
Tmax	Time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
T1/2	Elimination half-life	消失半減期
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	ウリジン 5′-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
3-OMD	3-*O*-methyldopa	3-*O*-メチルドパ

表 2.7.2-2　オピカポンの代謝物一覧

化合物番号	説明
BIA 9-1079	オピカポンの *N*-オキシド還元体
BIA 9-1100	オピカポンの 3-*O*-メチル化体
BIA 9-1101	BIA 9-1079 の 3-*O*-メチル化体
BIA 9-1103	オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体 注）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．
BIA 9-1104	[redacted]
BIA 9-1106	オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体
BIA 9-4588	[redacted]

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示した．

オピカポン，オピカポンの代謝物である BIA 9-1103 及び BIA 9-1079 の血漿蛋白結合率を算出した．オピカポン及び BIA 9-1103 の肝ミクロソーム蛋白結合率を算出した．オピカポンの血球移行率を算出した．オピカポン及び BIA 9-1103 の代謝に関与する酵素をヒト肝及び小腸由来試料並びに発現系試料を用いて検討した．オピカポン，BIA 9-1103 及び BIA 9-1079 が他剤の代謝に及ぼす影響を検討するために，ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種に

対する阻害作用，及びヒト肝細胞を用いて各 CYP 分子種に対する誘導作用を検討した．オピカポン及び BIA 9-1103 の各トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用を Caco-2 細胞，各トランスポーター発現細胞及び発現膜ベシクルを用いて検討した．

表 2.7.2.1.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験項目	生体試料の種類	添加濃度	CTD 記載箇所
蛋白結合	血漿	^{14}C-オピカポン： 0.3～30 μg/mL	［4.2.2.3-2］
蛋白結合	血漿	BIA 9-1103： 4～40 ng/mL	［4.2.2.3-3］
蛋白結合	血漿	BIA 9-1079： 4～40 ng/mL	［5.3.2.1-1］
蛋白結合	血漿	BIA 9-1103：0.3～30 μg/mL ^{14}C-オピカポン：5 μg/mL	［5.3.2.1-2］
血球移行	血液	^{14}C-オピカポン： 0.3～30 μg/mL	［4.2.2.3-2］
硫酸抱合代謝	肝及び小腸 S9 SULT 発現系	オピカポン： 1～100 μmol/L	［5.3.2.2-1］
In vitro 代謝	肝細胞質及び S9	BIA 9-1103： 1 μmol/L	［5.3.2.2-2］
グルクロン酸抱合代謝	肝及び小腸ミクロソーム UGT 発現系	オピカポン： 1～250 μmol/L	［5.3.2.2-3］
メチル化代謝	肝 S9	オピカポン，BIA 9-1079： 10 μmol/L	［4.2.2.4-3］
CYP 代謝	肝ミクロソーム CYP 発現系	オピカポン： 5 μmol/L	［5.3.2.2-4］
CYP 阻害	肝ミクロソーム	オピカポン： 0.03～10 μg/mL	［5.3.2.2-5］
CYP 阻害	肝ミクロソーム	BIA 9-1103： 0.1～30 μg/mL	［5.3.2.2-6］
CYP 阻害	肝ミクロソーム	BIA 9-1079： 0.03～10 μg/mL	［5.3.2.2-7］
CYP 阻害 （ミクロソーム蛋白への結合）	肝ミクロソーム	オピカポン，BIA 9-1103： 1，10 μg/mL	［5.3.2.2-8］
CYP 誘導	HepaRG 細胞	オピカポン，BIA 9-1103, BIA 9-1079： 10 μmol/L	［5.3.2.2-9］
CYP 誘導	肝細胞	オピカポン： 1～10 μg/mL	［5.3.2.2-10］
CYP 誘導	肝細胞	BIA 9-1103： 3～30 μg/mL	［5.3.2.2-11］
CYP 誘導	肝細胞	BIA 9-1079： 1～10 μg/mL	［5.3.2.2-12］
トランスポーター	Caco-2 細胞	オピカポン： 10 μmol/L	［5.3.2.3-1］
トランスポーター	Caco-2 細胞	オピカポン： 5～200 μmol/L	［5.3.2.3-2］
OATP1B1 基質	OATP1B1 発現細胞	オピカポン： 1～100 μmol/L	［5.3.2.3-3］
P-gp 基質	P-gp 発現細胞	オピカポン： 5，10 μmol/L	［5.3.2.3-4］

試験項目	生体試料の種類	添加濃度	CTD 記載箇所
P-gp 阻害	P-gp 発現細胞	オピカポン：100μmol/L	[5.3.2.3-8]
トランスポーター 基質性及び阻害	トランスポーター 発現細胞	オピカポン 基質評価：1～10μg/mL 阻害評価：0.04～30μg/mL	[5.3.2.3-5]
トランスポーター 基質性及び阻害	トランスポーター 発現細胞	BIA 9-1103 基質評価：1～10μg/mL 阻害評価：0.04～30μg/mL	[5.3.2.3-6]
トランスポーター	Caco-2 細胞	オピカポン，BIA 9-1103： 100μmol/L	[5.3.2.3-7]
トランスポーター阻害	トランスポーター発現 膜ベシクル及び発現細胞	オピカポン，BIA 9-1103： 0.04～30μg/mL	[5.3.2.3-9]

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

実施した臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示した．

海外では，非日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（BIA-91067-101，BIA-91067-102）で，オピカポンの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．非日本人健康成人男性を対象としたヒトマスバランス試験（BIA-91067-122，BIA-91067-130）で，^{14}C-オピカポンの薬物動態，生体内変換及び排泄を評価した．非日本人健康成人を対象に異なる 2 種類の製剤を用いた相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（BIA-91067-120，BIA-91067-119，BIA-91067-129，BIA-91067-131）で，両製剤の生物学的同等性を評価した．非日本人パーキンソン病患者を対象とした第Ⅱ相試験（BIA-91067-201，BIA-91067-202）で，オピカポン及びレボドパの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害，患者日誌に記録された OFF 時間）を評価した．非日本人健康高齢男性を対象とした第 I 相試験（BIA-91067-105）で，オピカポンの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす年齢の影響を評価した．非日本人中等度肝機能障害者を対象とした第 I 相試験（BIA-91067-106）で，オピカポンの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす肝障害の影響を評価した．日本人健康成人及び白人健康成人を対象とした第 I 相試験（BIA-91067-126）で，オピカポンの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす民族の違いの影響を評価した．非日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（BIA-91067-104，BIA-91067-128）で，オピカポンの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす食事の影響を評価した．非日本人健康成人を対象とした薬物相互作用試験（BIA-91067-107，BIA-91067-108，BIA-91067-109，BIA-91067-110，BIA-91067-117，BIA-91067-114，BIA-91067-118，BIA-91067-123，BIA-91067-124）で，オピカポンとレボドパ／DCI 併用によるレボドパの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼすオピカポンの影響を評価した．非日本人健康成人を対象とした薬物相互作用試験（BIA-91067-112，BIA-91067-113，BIA-91067-115，BIA-91067-116，BIA-91067-127，BIA-91067-125，[redacted]-1708，[redacted]-1707）で，オピカポンとその他の薬剤（レボドパ／DCI 以外）の併用による薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を評価した．

また，非日本人健康成人を対象とした Thorough QT 試験（BIA-91067-111）で，オピカポンの心室再分極に及ぼす影響を評価した．

国内では，日本人健康成人男性を対象に異なる 2 種類の製剤を用いた生物学的同等性試験で，両製剤の生物学的同等性を評価し，薬物相互作用試験でオピカポンとレボドパ／DCI 併用によるレボドパの薬物動態に及ぼすオピカポンの影響を評価した（ONO-2370-01）．また，日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（ONO-2370-03）で，オピカポンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験一覧

試験番号 添付資料番号	試験の種類	対象	オピカポン 製剤	オピカポン 用量	区分
BIA-91067-101 ［5.3.3.1-1］	第 I 相試験	非日本人健康成人男性	Cap-A	単回：10，25，50，100，200，400，800，1200 mg	海外
BIA-91067-102 ［5.3.3.1-2］				反復：5，10，20，30 mg	
BIA-91067-122 ［5.3.3.1-3］	ヒトマスバランス試験	非日本人健康成人男性	-	単回：100 mg（3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含む）	海外
BIA-91067-130 ［5.3.3.1-4］				単回：100 mg（3.3 MBq の ^{14}C 標識体を含む）	
BIA-91067-120 ［5.3.1.2-2］	相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験	非日本人健康成人	Cap-A Cap-B	単回：50 mg	海外
BIA-91067-119 ［5.3.1.2-3］			Cap-B Cap-C	単回：5，25，50 mg	
BIA-91067-129 ［5.3.1.2-4］			Cap-C	単回：25，50 mg	
BIA-91067-131 ［5.3.1.2-5］			Cap-C	単回：25，50 mg 反復：25，50 mg	
BIA-91067-201 ［5.3.4.2-1］	第Ⅱ相試験	非日本人パーキンソン病患者	Cap-A	単回：25，50，100 mg	海外
BIA-91067-202 ［5.3.4.2-2］				反復：5，15，30 mg	

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号	試験の種類	対象	オピカポン 製剤	オピカポン 用量	区分
BIA-91067-105 ［5.3.3.3-2］	第 I 相試験	非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性	Cap-A	反復：30 mg	海外
BIA-91067-106 ［5.3.3.3-3］		非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人健康成人	Cap-A	単回：50 mg	
BIA-91067-126 ［5.3.3.3-4］		日本人健康成人及び白人健康成人	Cap-B	反復：5，25，50 mg	
BIA-91067-104 ［5.3.1.1-2］	食事の影響	非日本人健康成人男性	Cap-A	単回：50 mg	海外
BIA-91067-128 ［5.3.1.1-3］		非日本人健康成人	Cap-B	反復：50 mg	
ONO-2370-03 ［5.3.1.1-1］		日本人健康成人男性	Tab-B	単回：50 mg	国内
BIA-91067-107 ［5.3.3.4-1］	レボドパ／DCI との薬物相互作用試験	非日本人健康成人男性	Cap-A	単回：25，50，100 mg	海外
BIA-91067-108 ［5.3.3.4-2］				単回：25，50，100 mg	
BIA-91067-109 ［5.3.3.4-3］				単回：25，50，100 mg	
BIA-91067-110 ［5.3.3.4-4］				単回：25，50，100 mg	
BIA-91067-117 ［5.3.3.4-10］		非日本人健康成人		単回：50 mg	
BIA-91067-114 ［5.3.3.4-7］				反復：5，15，30 mg	
BIA-91067-118 ［5.3.3.4-11］				反復：5，15，30 mg	
BIA-91067-123 ［5.3.3.4-12］				反復：5，15，50 mg	
BIA-91067-124 ［5.3.3.4-13］			Cap-B	反復：25，50，75 mg	

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号	試験の種類	対象	オピカポン 製剤	オピカポン 用量	区分
ONO-2370-01 ［5.3.1.2-1］	生物学的同等性試験及びレボドパ併用試験	日本人健康成人男性	Tab-A Cap-B[1)]	単回：25，50 mg 反復：5，10，25，50 mg	国内
BIA-91067-112 ［5.3.3.4-5］	他の薬剤との薬物相互作用試験	非日本人健康成人	Cap-A	単回：50 mg	海外
BIA-91067-113 ［5.3.3.4-6］				単回：50 mg	
BIA-91067-115 ［5.3.3.4-8］				単回：25 mg	
BIA-91067-116 ［5.3.3.4-9］				単回：25 mg	
BIA-91067-127 ［5.3.3.4-15］			Cap-B	反復：負荷用量（475 mg）を 1 日 1 回 2 日間投与後，50 mg を 1 日 1 回 5 日間投与	
BIA-91067-125 ［5.3.3.4-14］				単回：50 mg	
BIA-91067-111 ［5.3.4.1-1］	Thorough QT 試験	非日本人健康成人	Cap-A	単回：50，800 mg	海外

1）レボドパ併用試験には使用していない．

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験一覧（追加[注]）

試験番号 添付資料番号	試験の種類	対象	オピカポン 製剤	オピカポン 用量	区分
[redacted]-1708 ［5.3.3.4-19］	他の薬剤との薬物相互作用試験	非日本人健康成人	Cap-B	反復：50 mg	海外
[redacted]-1707 ［5.3.3.4-20］				単回：50 mg	

注：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，関連する臨床試験を臨床パッケージに追加した．なお，当該臨床試験は，北米でのオピカポンカプセルの開発及び商業化に関する独占的ライセンス契約を 20[redacted] 年に Bial 社と締結した [redacted]（[redacted] 社）が実施している．

2.7.2.1.3　　併合解析

本申請で実施した併合解析一覧を表 2.7.2.1.3-1 に示した．

海外では，海外第Ⅲ相試験（BIA-91067-301 及び BIA-91067-302）で得られた主要代謝物（BIA 9-1103）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを用いて，定常状態での主要代謝物（BIA 9-1103）濃度を評価した．海外第 I 相試験（BIA-91067-111，BIA-91067-112，BIA-91067-113，BIA-91067-119，BIA-91067-120，BIA-91067-125）で得られた血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを用いて，性別による影響を評価した．また，海外第 I 相試験（BIA-

91067-118，BIA-91067-123，BIA-91067-126）で得られた S-COMT 活性の薬力学的パラメータを用いて，投与時期の影響を評価した．

国内では，国内第 I 相試験（ONO-2370-01）及び海外第 I 相試験（BIA-91067-126）で得られた血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを用いて，用量比例性を評価した．海外第 I 相試験（BIA-91067-126）で得られた血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを用いて，体重による影響を評価した．また，日本人及び非日本人におけるオピカポンの国内外の用量反応性の位置関係を明らかにするために，国内外の臨床試験成績を用いて母集団薬物動態（PPK）解析及び PPK/PD（S-COMT 活性阻害又はレボドパの曝露量）解析を実施した．また，レボドパの曝露量とパーキンソン病患者を対象とした臨床試験における有効性の評価指標である OFF 時間との関連性を評価するため，パーキンソン病患者を対象に実施した海外臨床試験におけるレボドパ曝露量と OFF 時間の関係をモデル解析した．

表 2.7.2.1.3-1　併合解析一覧

試験番号 添付資料番号	併合解析した内容	併合解析に用いた試験	区分
BIA-91067-PKPD001 [5.3.3.2-1] [5.3.3.3-5] [5.3.3.4-16] [5.3.5.3-1]	定常状態での主要代謝物（BIA 9-1103）濃度	BIA-91067-301，BIA-91067-302	海外
	性別による影響	BIA-91067-111，BIA-91067-112，BIA-91067-113，BIA-91067-119，BIA-91067-120，BIA-91067-125	
	投与時期の影響	BIA-91067-118，BIA-91067-123，BIA-91067-126	
Y[redacted]CP004 [5.3.3.1-5] [5.3.3.3-1]	用量比例性の検討	ONO-2370-01，BIA-91067-126	国内
	体重による影響	BIA-91067-126	
Y[redacted]CP007 [5.3.3.4-17] Y[redacted]CP005 [5.3.3.5-1]	国内外の用量反応性の位置関係の評価	BIA-91067-101，BIA-91067-104，BIA-91067-106，BIA-91067-107，BIA-91067-108，BIA-91067-109，BIA-91067-110，BIA-91067-111，BIA-91067-113，BIA-91067-115，BIA-91067-116，BIA-91067-117，BIA-91067-119，BIA-91067-120，BIA-91067-124，BIA-91067-125，BIA-91067-126，BIA-91067-128，BIA-91067-202，ONO-2370-01，ONO-2370-03	国内

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 蛋白結合及び血球移行

1） 血漿蛋白結合及び血球移行

［4.2.2.3-2，4.2.2.3-3，5.3.2.1-1］

限外濾過法により測定した ^{14}C-オピカポン（0.3～30 μg/mL）の *in vitro* 血漿蛋白結合率は，99.9%であり，血球移行率は0.0%であった．蛋白結合率や血球移行率の濃度依存性は認められなかった．

平衡ゲル濾過法により測定した BIA 9-1103（4～40 ng/mL）及び BIA 9-1079（4～40 ng/mL）の *in vitro* 血漿蛋白結合率は，それぞれ 99.51～99.68%及び 99.92～99.97%であった．

2） 血漿蛋白結合を介した薬物相互作用

［4.2.2.3-2，5.3.2.1-2］

オピカポン（0.3～30 μg/mL）の血漿蛋白結合率は，ワルファリン（5 μg/mL），ジアゼパム（5 μg/mL），ジゴキシン（5 μg/mL），トルブタミド（20 μg/mL）及び BIA 9-1103（0.3～30 μg/mL）存在下でも 99.5～99.9%であり，他剤による影響を受けなかった．

オピカポン（0.3～30 μg/mL）及び BIA 9-1103（0.3～30 μg/mL）は，ワルファリン，ジアゼパム，ジゴキシン及びトルブタミドの蛋白結合率に影響しなかった．

2.7.2.2.1.2 代謝

1） SULT 分子種の推定

［5.3.2.2-1］

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 BIA 9-1103 が認められた．

2） BIA 9-1103 の *in vitro* 代謝安定性

［5.3.2.2-2］

ヒト肝細胞質及び S9 画分を用いて，BIA 9-1103（1 μmol/L）の安定性を検討した．ヒト肝細胞質及び S9 画分中で，BIA 9-1103 は安定であった．

3） UGT 分子種の推定

［5.3.2.2-3］

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．UGT1A4，UGT2B4 及び UGT2B17 では認められなかった．UGT1A7，UGT1A9，UGT1A1 及び UGT2B7 で高い親和性を示し，Km はそれぞれ 1.658，13.7，18.0 及び 20.6 μmol/L であった．

4） カテコール-O-メチル化反応

［4.2.2.4-3］

ヒト肝 S9 画分中では，オピカポン及び BIA 9-1079 のメチル化は認められなかった．

5） CYP 分子種の推定

［5.3.2.2-4］

ヒト肝ミクロソーム並びにヒト 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（5 μmol/L）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．

2.7.2.2.1.3 CYP 分子種に対する阻害作用

1） オピカポン

［5.3.2.2-5］

ヒト肝ミクロソームでの各種 CYP の酵素活性に対するオピカポン（0.03～10 μg/mL）の阻害作用を検討した．CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 に対するオピカポンの阻害率は，10 μg/mL で 26%未満であった．一方，オピカポンは CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示し，Ki 値はそれぞれ 0.9 及び 18 μg/mL であった．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．

2） BIA 9-1103

［5.3.2.2-6］

ヒト肝ミクロソームでの各種 CYP の酵素活性に対する BIA 9-1103（0.1～30μg/mL）の阻害作用を検討した．CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 に対する BIA 9-1103 の阻害率は，30μg/mL で 27%未満であった．一方，BIA 9-1103 は CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 6.70 及び 20.7μg/mL であった．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．

3） BIA 9-1079

［5.3.2.2-7］

ヒト肝ミクロソームでの各種 CYP の酵素活性に対する BIA 9-1079（0.03～10μg/mL）の阻害作用を検討した．CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 に対する BIA 9-1079 の阻害率は，10μg/mL で 31%未満であった．一方，BIA 9-1079 は CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示し，Ki 値はそれぞれ 0.19 及び 1.47μg/mL であった．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．

4） 肝ミクロソーム蛋白結合

［5.3.2.2-8］

平衡透析法により測定したオピカポン（1 及び 10μg/mL）及び BIA 9-1103（1 及び 10μg/mL）の肝ミクロソーム蛋白結合率は，それぞれ 12.58～64.30%及び 15.97～45.43%であった．オピカポンの結合率は，ミクロソーム濃度（0.1～2 mg/mL）及びオピカポン濃度に応じて増加した．

2.7.2.2.1.4 代謝酵素に対する誘導作用

1） オピカポン

［5.3.2.2-9，5.3.2.2-10］

新鮮ヒト肝細胞又は HepaRG 細胞を用いてオピカポン（1～10μg/mL）の誘導作用を検討した．オピカポンは CYP1A1，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4，並びに P-gp，PXR，CAR 及び AHR のいずれに対しても誘導作用を示さなかった．

2） BIA 9-1103

［5.3.2.2-9，5.3.2.2-11］

誘導性ヒト凍結肝細胞又は HepaRG 細胞を用いて BIA 9-1103（3～30 μg/mL）の誘導作用を検討した．BIA 9-1103 は CYP1A1，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4，並びに P-gp，PXR，CAR，AHR 及び第Ⅱ相酵素のいずれに対しても誘導作用を示さなかった．

3） BIA 9-1079

［5.3.2.2-9，5.3.2.2-12］

新鮮ヒト肝細胞又は HepaRG 細胞を用いて BIA 9-1079（1～10 μg/mL）の誘導作用を検討した．BIA 9-1079 は CYP1A1，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4，並びに P-gp，PXR，CAR 及び AHR のいずれに対しても誘導作用を示さなかった．

2.7.2.2.1.5 各種トランスポーターに対する基質性及び阻害作用

1） オピカポンのトランスポーター基質認識性及び阻害作用

［5.3.2.3-1～5.3.2.3-5，5.3.2.3-7～5.3.2.3-9］

Caco-2 細胞及び各種トランスポーター発現細胞を用いた経細胞輸送又は細胞内取り込み試験より，オピカポンのトランスポーターに対する基質認識性を検討した．オピカポンは，P-gp，BCRP，及び OATP1B3 の基質であることが示された．

Caco-2 細胞，各種トランスポーター発現細胞及び膜ベシクルを用いた経細胞輸送又は取り込み試験より，オピカポンのトランスポーター（P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び BSEP）に対する阻害作用を検討した．オピカポンは OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，MATE2-K 及び BSEP を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 9.18，4.36，0.45，1.40，約 30 及び 12.28 μg/mL であった．P-gp に対しては 100 μmol/L まで，その他のトランスポーターに対しては，30 μg/mL まで阻害作用を示さなかった．

2） BIA 9-1103 のトランスポーター基質認識性及び阻害作用

［5.3.2.3-6，5.3.2.3-7，5.3.2.3-9］

各種トランスポーター発現細胞を用いた経細胞輸送又は細胞内取り込み試験より，BIA 9-1103 のトランスポーターに対する基質認識性を検討した．BIA 9-1103 は，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された．

Caco-2 細胞，各種トランスポーター発現細胞及び膜ベシクルを用いた経細胞輸送又は取り込み試験より，BIA 9-1103 のトランスポーター（P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び BSEP）に対する阻害作用を検討した．BIA 9-1103 は OAT1，OAT3，OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 13.20，2.55，2.80 及び 7.51 μg/mL であった．P-gp に対しては 100 μmol/L まで，その他のトランスポーターに対しては，30 μg/mL まで阻害作用を示さなかった．

2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態及び薬力学の検討

2.7.2.2.2.1 非日本人健康被験者を対象とした単回経口投与試験（BIA-91067-101）［5.3.3.1-1］

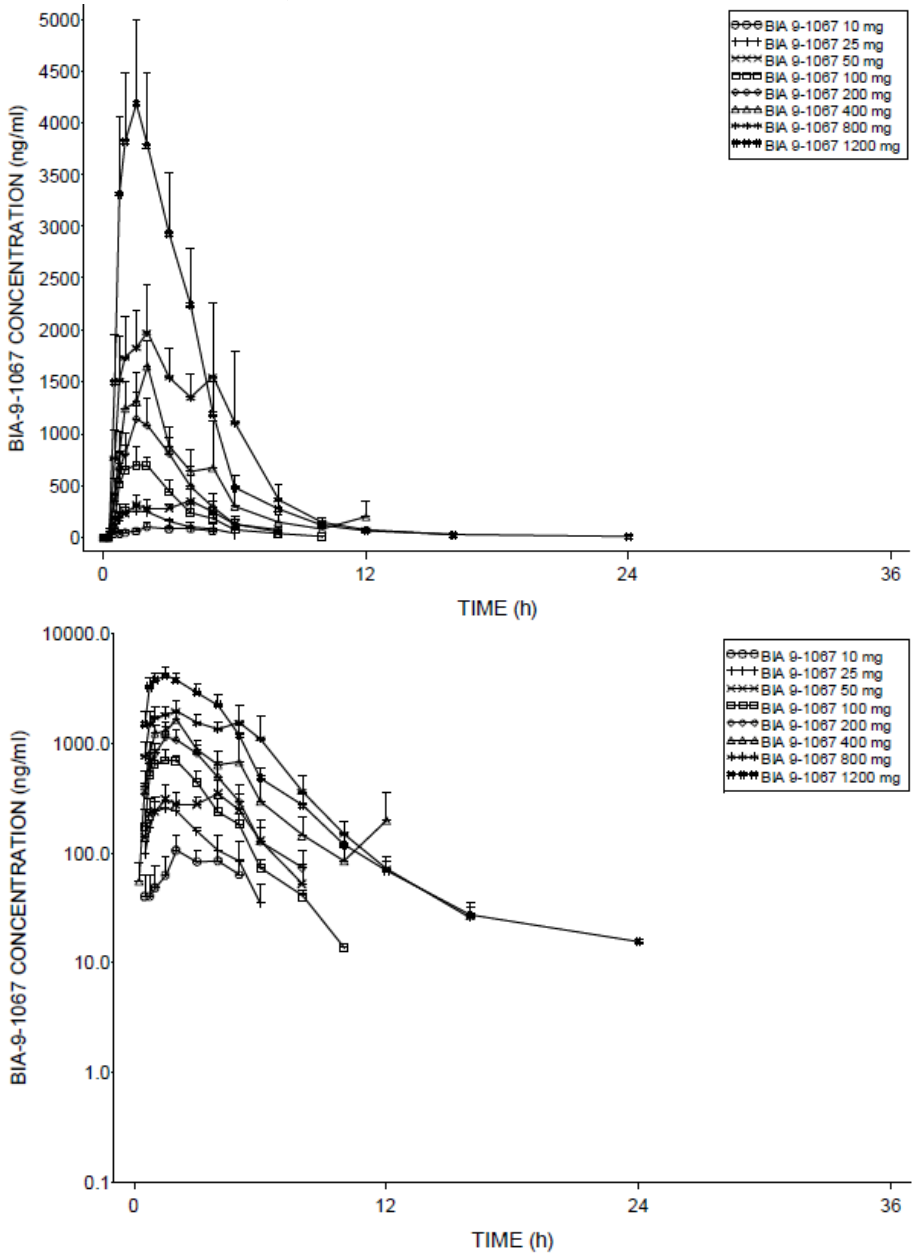
非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン未粉砕原薬使用カプセル剤（以下，オピカポン Cap-A 製剤とする．）を 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.2.2.2.1-1 に示した．また，血漿中オピカポン及び代謝物（BIA 9-1079，BIA 9-1103，BIA 9-1106，BIA 9-1100）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1-1～表 2.7.2.2.2.1-5 に，尿中オピカポン及び代謝物（BIA 9-1106）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1-6 に示した．なお，血漿中 BIA 9-1100 は，オピカポン 100 mg 以上を投与した場合に，平均血漿中濃度が定量下限を上回り，かつ薬物動態パラメータの算出が可能であった．また，血漿中 BIA 9-1101 は，検討した用量範囲でオピカポン投与後のすべての評価時点で血漿中濃度が定量下限未満であったため，薬物動態パラメータを算出できなかった．

オピカポン 10～1200 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータにおいて，Cmax 及び AUCinf は用量比を下回る増加であった．また，Tmax（各群の中央値）は 1.5～3.5 時間であり，T1/2［各群の平均値（以降ことわりがない限り平均値は算術平均値とする．）］は 0.8～3.2 時間であった．オピカポン 10～1200 mg を単回経口投与したとき，オピカポンの尿中排泄率（各群の平均値）は小さく，0.02～0.05％であった．また，BIA 9-1106 の尿中排泄率（各群の平均値）は，2％未満（0.68～1.86％）であった．その他の代謝物（BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101 及び BIA 9-1103）の尿中濃度はすべての被験者で評価時点を通して定量下限未満であった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移を図 2.7.2.2.2.1-2 に示した．また，投与 24 時間後及び 72 時間後の S-COMT 活性阻害率を表 2.7.2.2.2.1-7 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.2.1-8 に示した．

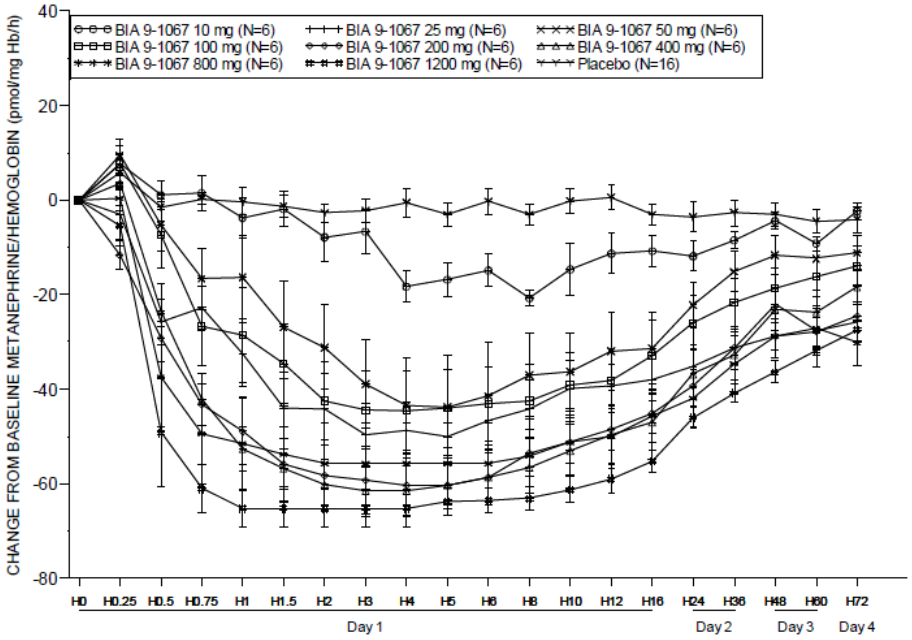
オピカポン 10～1200 mg を単回経口投与したとき，用量依存的な S-COMT 活性阻害作用が認められた．S-COMT 活性阻害作用は長時間持続し，オピカポン投与 72 時間後での S-COMT 活性阻害率（各群の平均値）は 5.9～54.6%であった．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータにおいて，TEmax（各群の平均値）は 0.7～6.2 時間，Emax%（各群の平均値）は 34.5～100.0%であった．プラセボ群と比較して，実薬群における Emax%は高値を示し，うち 25, 50 及び 100 mg 群の Emax%は，それぞれ 71.7%，93.8%及び 96.3%であった．

図 2.7.2.2.2.1-1　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



平均値＋標準誤差
各群：N = 6
BIA 9-1067：オピカポン
上図：実数軸，下図：対数軸

図 2.7.2.2.2.1-2　オピカポン Cap-A 製剤 10～1200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移



平均値±標準誤差
BIA 9-1067：オピカポン
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.2.1-1　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

	Dose (mg)							
	10	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
Cmax (ng/mL)	130.7	308.5	522.2	927.2	1287.5	2013.3	2786.7	4883.3
SD	68.0	128.1	186.7	378.9	585.6	608.7	1335.9	1501.5
CV(%)	52	42	36	41	45	30	48	31
Tmax (h) (min-max)	2.5 (2.0-4.0)	1.5 (1.0-4.0)	3.5 (1.5-4.0)	1.8 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.5-5.0)	2.5 (0.8-5.3)	1.5 (1.0-3.0)
AUClast (ng･h/mL)	351.0	805.8	1631.0	2343.3	3872.7	6301.5	11089.3	15899.0
SD	175.0	233.0	673.6	435.9	2002.4	3092.0	6401.3	6829.1
CV(%)	50	29	41	19	52	49	58	43
AUCinf (ng･h/mL)	497.0	858.0	1657.0	2372.7	3937.2	6328.6	11159.2	15028.0
SD	121.2	237.9	681.1	442.9	2020.2	3456.6	6423.7	7200.3
CV(%)	24	28	41	19	51	55	58	48
T1/2 (h)	1.1	1.0	0.8	1.2	1.3	2.0	2.5	3.2
SD	0.4	0.2	0.3	0.3	0.7	0.7	1.0	1.3
CV(%)	36	21	34	21	48	34	43	40

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 6［10 mg 群（AUCinf 及び T1/2）：N = 4，400 mg 群（AUCinf 及び T1/2）：N = 5，1200 mg 群（AUCinf 及び T1/2）：N = 5］
AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.2.1-2　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ

	Dose (mg)							
	10	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
Cmax (ng/mL)	13.4	23.3	50.5	60.5	104.7	139.3	180.4	279.2
SD	2.9	7.0	19.7	10.6	38.6	45.6	84.7	102.7
CV(%)	22	30	39	18	37	33	47	37
Tmax (h) (min-max)	4.0 (2.0-5.0)	3.0 (1.5-5.0)	4.0 (2.0-5.0)	2.5 (1.5-5.0)	3.5 (1.5-4.0)	2.5 (2.0-5.0)	4.0 (2.0-6.0)	3.0 (1.5-4.0)
AUClast (ng･h/mL)	22.1	60.1	188.6	263.7	492.9	712.3	1221.3	1862.0
SD	4.6	37.9	88.6	46.1	242.9	355.2	555.8	868.1
CV(%)	21	63	47	17	49	50	46	47
AUCinf (ng･h/mL)	#1	#1	224.6	320.8	559.4	778.3	1323.7	2006.6
SD	#1	#1	90.2	56.7	230.6	381.0	562.1	887.5
CV(%)	#1	#1	40	18	41	49	42	44
T1/2 (h)	#1	#1	1.8	2.8	3.0	3.2	5.5	5.9
SD	#1	#1	0.5	0.7	1.7	1.3	1.4	1.8
CV(%)	#1	#1	26	23	57	42	26	31

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 6［10 mg 群（Cmax，Tmax 及び AUClast）：N = 4］
#1：算出されず，AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.2.1-3　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ

	Dose (mg)							
	10	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
Cmax (ng/mL)	25.20	62.97	158.40	168.17	250.17	342.33	642.17	776.67
SD	12.42	21.03	68.53	39.75	92.80	114.78	469.06	296.59
CV(%)	49	33	43	24	37	34	73	38
Tmax (h) (min-max)	7.000 (5.00-8.00)	5.000 (5.00-8.03)	8.000 (5.00-10.00)	8.000 (4.03-8.00)	6.510 (4.00-10.00)	5.500 (5.00-16.00)	8.000 (6.00-12.00)	7.500 (4.00-12.00)
AUClast (ng･h/mL)	626.8	2430.2	6237.7	6724.0	9267.2	13768.7	25787.8	30373.0
SD	665.7	797.3	2885.0	1577.3	3845.4	5280.4	17549.1	11226.8
CV(%)	106	33	46	23	41	38	68	37
AUCinf (ng･h/mL)	1550.7	4120.3	11830.8	11516.2	15049.8	23821.7	44919.3	50427.3
SD	1122.2	1579.0	5454.2	3549.4	6397.6	10396.1	31996.7	17623.1
CV(%)	72	38	46	31	43	44	71	35
T1/2 (h)	39.900	53.217	67.200	54.083	50.567	53.217	51.750	51.850
SD	17.698	9.800	26.824	9.842	8.440	10.624	7.708	8.028
CV(%)	44	18	40	18	17	20	15	15

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 6［10 mg 群（Cmax，Tmax 及び AUClast）：N = 4，10 mg 群（AUCinf 及び T1/2）：N = 3］
AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.2.1-4　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ

	Dose (mg)							
	10	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
Cmax (ng/mL)	#1	19.94	35.48	60.52	90.28	150.63	202.52	331.50
SD	#1	7.18	12.38	22.42	17.09	58.39	123.66	151.93
CV(%)	#1	36	35	37	19	39	61	46
Tmax (h) (min-max)	#1 #1	2.000 (1.50-4.00)	3.510 (2.00-5.00)	2.000 (1.50-3.00)	2.500 (1.50-4.00)	2.015 (1.50-5.00)	3.000 (1.50-6.00)	1.750 (1.00-3.00)
AUClast (ng･h/mL)	#1	32.1	101.4	147.1	251.4	415.4	751.4	1081.9
SD	#1	24.8	46.3	45.5	35.7	70.7	518.3	586.2
CV(%)	#1	77	46	31	14	17	69	54
AUCinf (ng･h/mL)	#1	#1	#1	175.9	277.7	434.9	789.9	1105.5
SD	#1	#1	#1	47.6	46.4	67.9	513.0	583.2
CV(%)	#1	#1	#1	27	17	16	65	53
T1/2 (h)	#1	#1	#1	1.502	1.014	1.221	1.638	1.290
SD	#1	#1	#1	0.695	0.244	0.712	0.626	0.372
CV(%)	#1	#1	#1	46	24	58	38	29

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 6［25 mg 群：N = 5，200 mg 群（AUCinf 及び T1/2）：N = 5，400 mg 群（AUCinf 及び T1/2）：N = 5］
#1：算出されず，AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.2.1-5　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータ

	Dose (mg)							
	10	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
Cmax (ng/mL)	ND	ND	#1	15.20	13.23	14.98	13.12	16.08
SD	ND	ND	#1	4.83	1.77	6.76	1.57	3.05
CV(%)	ND	ND	#1	32	13	45	12	19
Tmax (h) (min-max)	ND ND	ND ND	#1 #1	12.000 (4.03-12.00)	8.020 (5.00-10.00)	10.000 (1.50-12.00)	12.000 (10.00-12.00)	11.025 (10.00-12.02)
AUClast (ng･h/mL)	ND	ND	#1	159.1	142.5	147.5	150.3	295.2
SD	ND	ND	#1	172.7	130.3	146.1	67.1	156.7
CV(%)	ND	ND	#1	109	91	99	45	53
AUCinf (ng･h/mL)	ND	ND	#1	#1	#1	#1	#1	899.0
SD	ND	ND	#1	#1	#1	#1	#1	207.9
CV(%)	ND	ND	#1	#1	#1	#1	#1	23
T1/2 (h)	ND	ND	#1	#1	#1	#1	#1	33.375
SD	ND	ND	#1	#1	#1	#1	#1	2.640
CV(%)	ND	ND	#1	#1	#1	#1	#1	8

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 6［100 mg 群：N = 3，200 mg 群：N = 3，800 mg 群：N = 5，1200 mg 群（AUCinf 及び T1/2）：N = 4］
ND：算出不可，#1：算出されず，AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.2.1-6　オピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの尿中オピカポン及び尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ

	Dose (mg)							
Opicapone	**10**	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
fe (%)	#1	#1	#1	#1	#1	#1	0.049	0.017
SD	#1	#1	#1	#1	#1	#1	0.043	0.011
CV(%)	#1	#1	#1	#1	#1	#1	87	67
BIA 9-1106	**10**	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
fe (%)	1.53	1.65	1.86	1.40	0.89	1.01	0.68	0.73
SD	0.95	0.71	0.56	0.17	0.35	0.51	0.28	0.32
CV(%)	62	43	30	12	39	50	41	43

平均値
オピカポン：800 mg 群：N = 4，1200 mg 群：N = 3
BIA 9-1106：N = 6
#1：算出されず

表 2.7.2.2.2.1-7　オピカポン Cap-A 製剤 10～1200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したときの投与 24 時間後及び 72 時間後の S-COMT 活性阻害率

BIA 9-1067 Dose group	S-COMT activity inhibition (%)			
	Inhibition at 24 h post-dose		Inhibition at 72 h post-dose	
	mean	SEM	mean	SEM
10 mg	26.07	7.75	5.90	4.81
25 mg	47.42	0.48	34.81	3.34
50 mg	53.00	10.51	14.76	6.70
100 mg	51.82	4.06	25.17	4.61
200 mg	63.03	1.99	39.56	2.55
400 mg	58.67	5.39	29.06	4.32
800 mg	76.52	4.75	54.62	2.69
1200 mg	71.10	2.85	42.67	4.74
placebo	0.50	5.96	4.87	3.87

オピカポンの各群：N = 6，プラセボ群：N = 16
BIA 9-1067：オピカポン

表 2.7.2.2.2.1-8　オピカポン Cap-A 製剤 10～1200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

BIA 9-1067 Dose group	S-COMT activity			
	E_{max} (%)		T_{Emax} (hours)	
	mean	SEM	mean	SEM
10 mg	34.45	17.98	6.208	1.651
25 mg	71.74	4.18	3.833	0.543
50 mg	93.80	4.04	3.333	0.422
100 mg	96.32	2.33	2.250	0.652
200 mg	100.00	0.00	2.042	0.510
400 mg	100.00	0.00	1.458	0.356
800 mg	100.00	0.00	1.042	0.236
1200 mg	100.00	0.00	0.667	0.083
placebo	-1.70	8.86	15.000	5.703

オピカポンの各群：N = 6，プラセボ群：N = 16
BIA 9-1067：オピカポン，E_{max}(%) = Emax%，T_{Emax} = TEmax

2.7.2.2.2.2 非日本人健康被験者を対象とした反復経口投与試験（BIA-91067-102）［5.3.3.1-2］

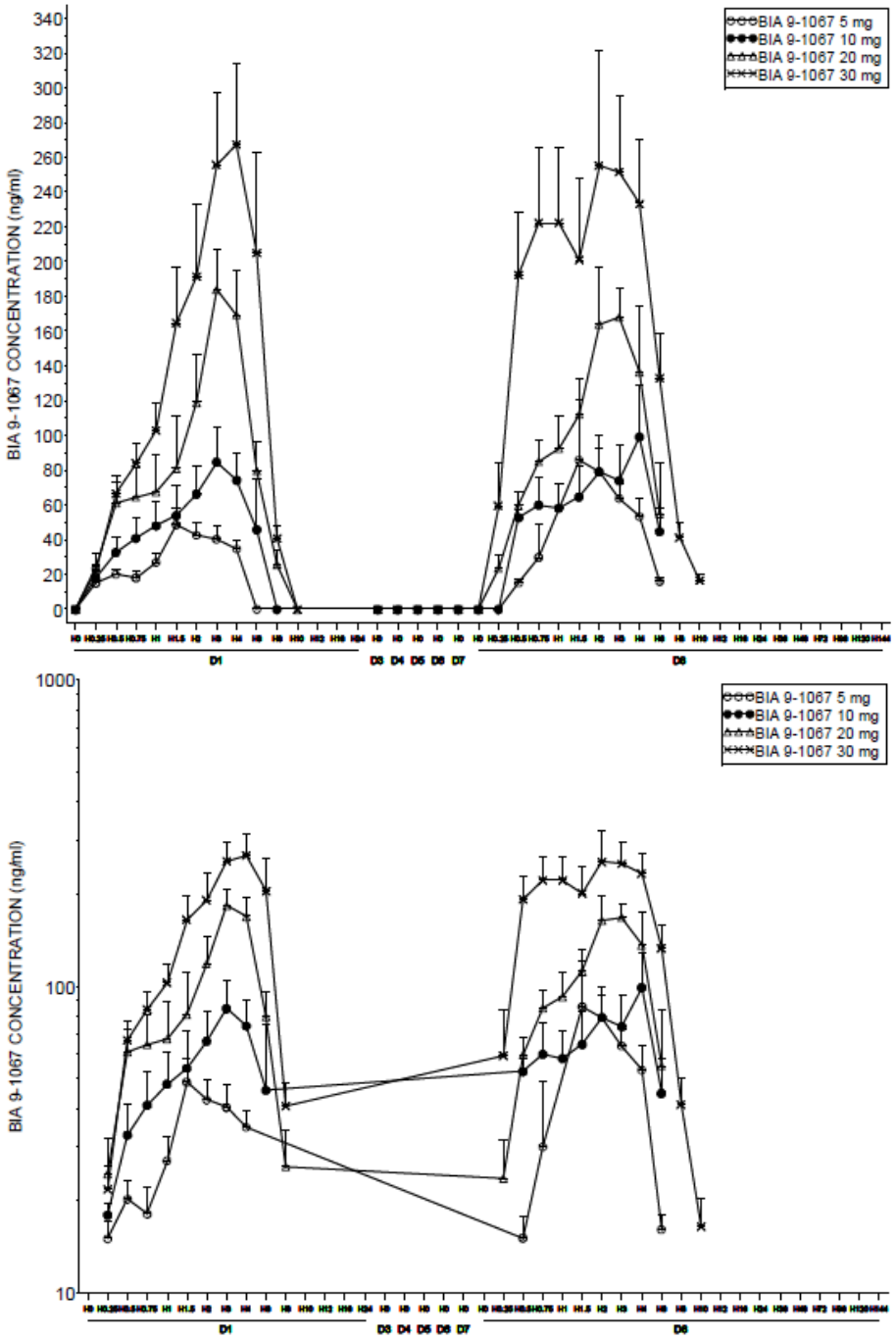
非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 5，10，20 又は 30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.2.2.2.2-1 に示した．また，血漿中オピカポン及び代謝物（BIA 9-1079，BIA 9-1103，BIA 9-1106）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-1～表 2.7.2.2.2.2-4 に，尿中代謝物（BIA 9-1106）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-5 に示した．なお，血漿中 BIA 9-1106 濃度は，オピカポン 5 mg 群及び 10 mg 群では，すべての被験者のほぼすべての評価時点で定量下限未満であり，20 mg 群及び 30 mg 群の Day 1 及び Day 8 における少数の評価時点のみで定量可能であった．また，血漿中 BIA 9-1100 及び BIA 9-1101 は，検討した用量範囲でオピカポン投与後のすべての評価時点で血漿中濃度が定量下限未満であったため，薬物動態パラメータを算出できなかった．

オピカポン 5～30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの血漿中オピカポンの T1/2（各群の平均値）は，Day 1 及び Day 8 においてそれぞれ 1.2～1.4 時間及び 1.0～1.4 時間と短かった．オピカポン 20 及び 30 mg を投与したときのオピカポンの Robs（各群の平均値）は，それぞれ 0.983 及び 0.913 であり，反復投与による累積は認められなかった．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，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）において，3%未満（1.32～2.33%）であった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移を図 2.7.2.2.2.2-2 に示した．また，Day 8 の投与 24 時間後及び 72 時間後の S-COMT 活性阻害率を表 2.7.2.2.2.2-6 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.2.2-7 に示した．

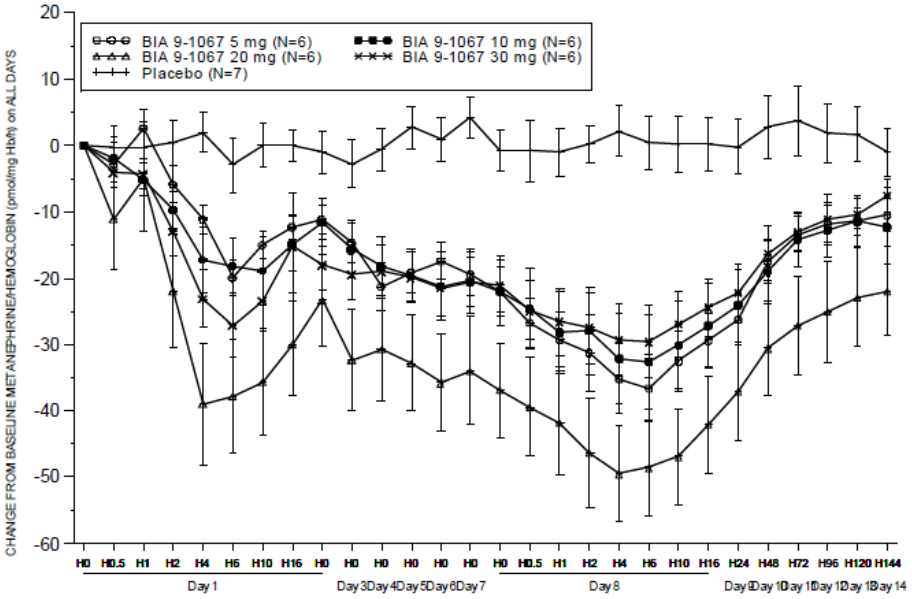
オピカポンを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したとき，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）において用量依存的な S-COMT 活性阻害作用が認められた．S-COMT 活性阻害作用は長時間持続し，オピカポン最終投与（Day 8）144 時間後での S-COMT 活性阻害率（各群の平均値）は 16.33～31.35%であった．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータにおいて，TEmax（各群の平均値）は Day 1 で 3.8～7.7 時間，Day 8 で 3.7～5.3 時間であった．Emax%（各群の平均値）は Day 1 で 33.5～53.0%，Day 8 で 60.0～88.1%であり，Day 8 において，プラセボ群と比較して，実薬群における Emax%は高値を示した．

図 2.7.2.2.2.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



平均値＋標準誤差
5，10，20 mg 群：N = 6，30 mg 群：N = 7
BIA 9-1067：オピカポン
上図：実数軸，下図：対数軸

図 2.7.2.2.2.2-2　オピカポン Cap-A 製剤 5～30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移



平均値±標準誤差
BIA 9-1067：オピカポン
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.2.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	Cmax (ng/mL) (SD) CV(%)	Tmax (h) (min-max)	AUClast (ng･h/mL) (SD) CV(%)	AUCinf (ng･h/mL) (SD) CV(%)	T1/2 (h) (SD) CV(%)	Robs (SD) CV(%)
5	1	57.5 (16.4) 29	2.0 (1.5-4.0)	123.5 (33.8) 27		#1	
	8	95.1 (23.5) 25	2.5 (1.5-4.0)	237.7 (84.3) 35	295.2 (122.6) 42	1.1 (0.4) 33	#1 #1 #1
10	1	127.3 (23.6) 19	3.0 (1.5-6.0)	376.6 (110.5) 29		1.2 (0.2) 17	
	8	148.5 (32.3) 22	2.5 (1.5-4.0)	432.7 (111.4) 26	464.2 (126.2) 27	1.0 (0.2) 16	#1 #1 #1
20	1	206.5 (62.1) 30	3.0 (1.5-4.0)	772.6 (240.0) 31		1.3 (0.4) 32	
	8	216.0 (74.9) 35	2.5 (1.1-4.0)	745.4 (368.1) 49	790.1 (412.0) 52	1.2 (0.2) 19	0.983 (0.210) 21
30	1	343.1 (128.6) 37	4.0 (2.0-6.0)	1432.4 (437.2) 31		1.4 (0.7) 48	
	8	301.3 (116.3) 39	2.0 (0.8-4.0)	1441.4 (574.2) 40	1481.2 (578.0) 39	1.4 (0.4) 32	0.913 (0.213) 23

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
5，10，20 mg 群：N = 6［5 mg 群 Day 8（AUCinf 及び T1/2）：N = 3，10 mg 群 Day 1（T1/2）：N = 3，10 mg 群 Day 8（AUCinf 及び T1/2）：N = 5，20 mg 群 Day 1（T1/2）：N = 3，20 mg 群 Day 8（AUCinf 及び T1/2）：N = 5，20 mg 群 Day 8（Robs）：N = 3］
30 mg 群：N = 7［30 mg 群 Day 1（T1/2）：N = 5，30 mg 群 Day 8（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2）：N = 6，30 mg 群 Day 8（Robs）：N = 4］
#1：算出されず
AUClast = AUC24h（Day 1）又は AUC144h（Day 8）

表 2.7.2.2.2.2-2　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	Cmax (ng/mL) (SD) CV(%)	Tmax (h) (min-max)	AUClast (ng･h/mL) (SD) CV(%)	AUCinf (ng･h/mL) (SD) CV(%)	T1/2 (h) (SD) CV(%)	Robs (SD) CV(%)
5	1	#1	#1	#1		#1	
	8	#1	#1	#1	#1	#1	#1
10	1	13.2 (3.2) 24	3.5 (2.0-6.0)	22.0 (20.0) 91		#1	
	8	15.3 (3.4) 22	4.0 (4.0-6.0)	37.7 (28.7) 76	#1	#1	#1
20	1	23.6 (5.9) 25	4.0 (3.0-4.1)	71.8 (30.0) 42		#1	
	8	22.1 (4.9) 22	4.0 (2.0-6.0)	76.4 (56.0) 73	#1	#1	#1
30	1	30.0 (8.6) 29	4.0 (4.0-6.0)	122.4 (55.5) 45		#1	
	8	36.4 (8.9) 24	4.0 (3.0-4.0)	231.3 (105.4) 46	#1	#1	#1

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
5，10，20 mg 群：N = 6（10 mg 群 Day 1：N = 4，10 mg 群 Day 8：N = 5）
30 mg 群：N = 7（30 mg 群 Day 8：N = 6）
#1：算出されず
AUClast = AUC24h（Day 1）又は AUC144h（Day 8）

表 2.7.2.2.2.2-3　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	Cmax (ng/mL) (SD) CV(%)	Tmax (h) (min-max)	AUClast (ng･h/mL) (SD) CV(%)	AUCinf (ng･h/mL) (SD) CV(%)	T1/2 (h) (SD) CV(%)	Robs (SD) CV(%)
5	1	#1	#1	#1		#1	
	8	47.2 (16.4) 35	7.0 (4.0-10.0)	3714.5 (1466.3) 39	6034.1 (2547.5) 42	98.5 (10.7) 11	#1
10	1	21.0 (4.7) 22	9.0 (6.0-12.0)	320.0 (63.0) 20		25.1 (2.9) 11	
	8	80.5 (16.8) 21	9.0 (4.0-10.0)	6532.4 (1369.7) 21	11166.0 (2567.7) 23	106.6 (9.8) 9	5.19 (0.58) 11
20	1	45.1 (15.7) 35	8.0 (6.0-10.0)	720.6 (255.9) 36		26.2 (3.6) 14	
	8	139.6 (42.1) 30	6.0 (4.0-10.0)	11480.6 (3145.7) 27	19717.7 (4981.6) 25	112.2 (7.9) 7	4.00 (0.40) 10
30	1	82.7 (32.0) 39	8.0 (8.0-12.0)	1368.3 (512.5) 37		26.9 (5.0) 19	
	8	236.2 (85.2) 36	8.0 (8.0-12.0)	19939.6 (7352.1) 37	33924.7 (13276.8) 39	105.9 (6.7) 6	3.85 (0.87) 23

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
5，10，20 mg 群：N = 6［10 mg 群 Day 8（AUCinf 及び T1/2）：N = 5］
30 mg 群：N = 7（30 mg 群 Day 8：N = 6）
#1：算出されず
AUClast = AUC24h（Day 1）又は AUC144h（Day 8）

表 2.7.2.2.2.2-4　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	Cmax (ng/mL) (SD) CV(%)	Tmax (h) (min-max)	AUClast (ng･h/mL) (SD) CV(%)	AUCinf (ng･h/mL) (SD) CV(%)	T1/2 (h) (SD) CV(%)	Robs (SD) CV(%)
5	1	#1	#1	#1		#1	
	8	#1	#1	#1	#1	#1	#1
10	1	#1	#1	#1		#1	
	8	#1	#1	#1	#1	#1	#1
20	1	15.15 (6.87) 45	3.500 (2.00-4.00)	15.3 (11.7) 76		#1 #1 #1	
	8	12.20 (2.09) 17	3.500 (2.00-4.00)	9.9 (7.5) 76	#1 #1 #1	#1 #1 #1	#1 #1 #1
30	1	15.59 (4.21) 27	4.000 (3.00-6.00)	33.5 (24.0) 72		#1 #1 #1	
	8	15.58 (3.33) 21	2.000 (0.75-4.00)	45.0 (20.4) 45	#1 #1 #1	#1 #1 #1	#1 #1 #1

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
20 mg 群：N = 4，30 mg 群 Day 1：N = 7，30 mg 群 Day 8：N = 4
#1：算出されず
AUClast = AUC24h（Day 1）又は AUC144h（Day 8）

表 2.7.2.2.2.2-5　オピカポン Cap-A 製剤を 5～30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	fe (%) (SD) CV(%)
5	1	1.32 (0.36) 27
	8	2.33 (0.57) 25
10	1	1.76 (0.39) 22
	8	1.90 (0.42) 22
20	1	2.05 (0.49) 24
	8	2.09 (0.78) 37
30	1	2.22 (0.38) 17
	8	2.05 (0.33) 16

平均値
5，10，20 mg 群：N = 6（5 mg 群 Day 8：N = 5），30 mg 群：N = 7（30 mg 群 Day 8：N = 6）

表 2.7.2.2.2.2-6　オピカポン Cap-A 製剤 5～30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの Day 8 の投与 24 時間後及び 144 時間後の S-COMT 活性阻害率

BIA 9-1067 Dose group	S-COMT activity after last dose (Day 8) (%)			
	Inhibition at 24 h post-dose		Inhibition at 144 h post-dose	
	mean	SEM	mean	SEM
5 mg	42.81	3.21	16.33	2.94
10 mg	52.43	3.08	21.32	7.19
20 mg	56.80	8.26	31.35	9.02
30 mg	64.90	1.58	20.26	3.07
placebo	-2.91	7.40	0.46	10.11

オピカポンの各群：N = 6，プラセボ群：N = 7
BIA 9-1067：オピカポン

表 2.7.2.2.2.2-7　オピカポン Cap-A 製剤 5～30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

BIA 9-1067 Dose group	S-COMT activity (%)							
	E_{max} (%)				T_{Emax} (hours)			
	Day 1		Day 8		Day 1		Day 8	
	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
5 mg	33.46	2.32	59.99	3.08	6.667	0.667	5.000	0.683
10 mg	43.95	3.74	72.84	1.54	7.000	1.000	5.000	0.683
20 mg	48.04	24.16	80.03	5.71	3.833	0.654	3.667	0.615
30 mg	53.04	30.58	88.13	2.75	7.667	1.667	5.333	0.422
placebo	-4.63	10.91	-9.91	11.62	5.071	2.100	4.071	2.396

オピカポンの各群：N = 6，プラセボ群：N = 7
BIA 9-1067：オピカポン，E_{max}(%) = Emax%，T_{Emax} = TEmax

2.7.2.2.2.3　ヒトマスバランス試験（BIA-91067-122）

［5.3.3.1-3］

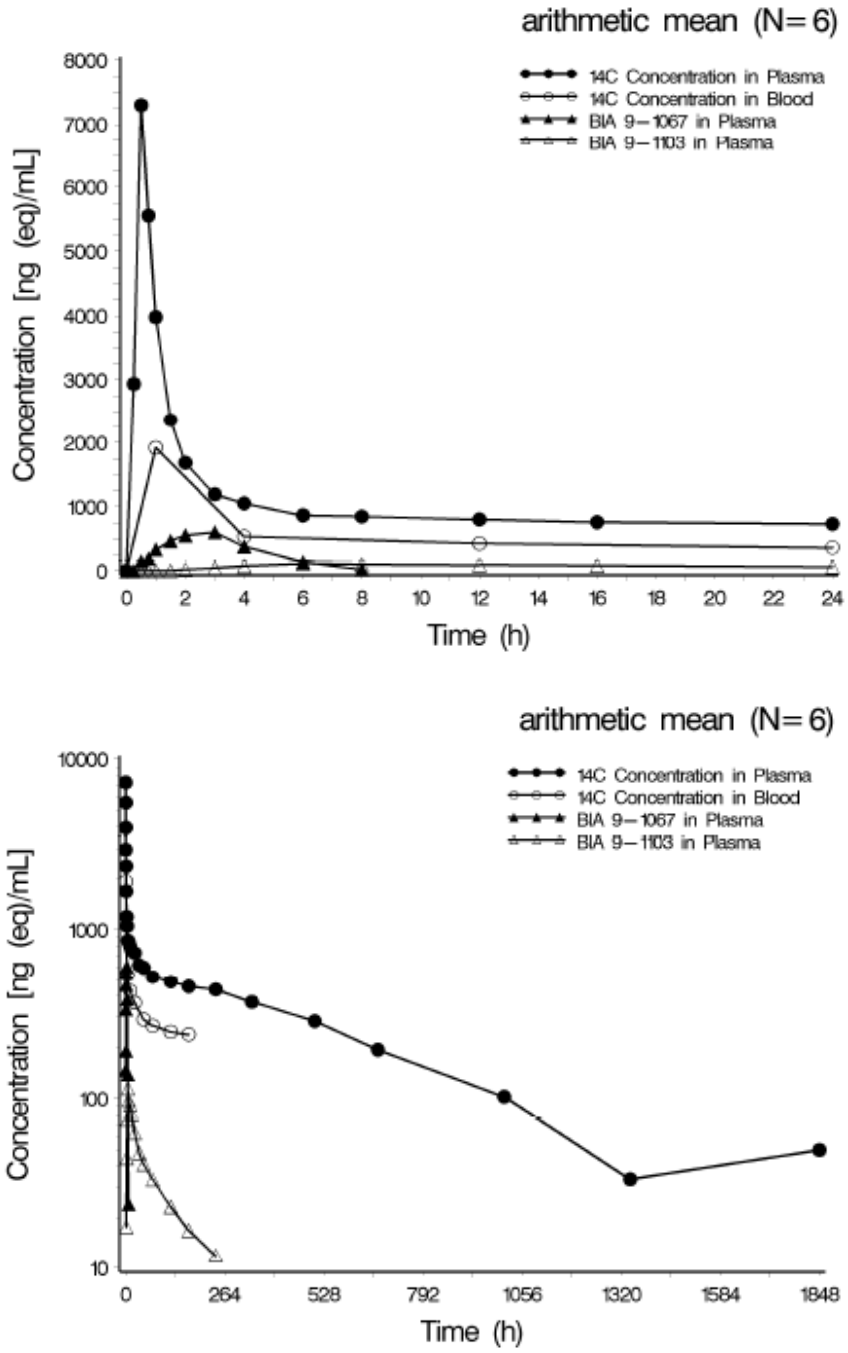
非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときのマスバランスを評価した．平均血漿中及び全血中放射能濃度，平均血漿中オピカポン及び BIA 9-1103 濃度の推移を図 2.7.2.2.2.3-1 に示した．血漿中及び全血中放射能薬物動態パラメータ，血漿中オピカポン及び BIA 9-1103 薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3-1 に，尿中，糞中及び呼気中放射能の排泄率を表 2.7.2.2.2.3-2 に示した．

オピカポンは速やかに吸収され，血漿中オピカポンの Tmax の中央値（最小値～最大値）は 2.51（1.02～4.00）時間，血漿中放射能の Tmax の中央値（最小値～最大値）は 0.51（0.50～0.52）時間であった．

オピカポンの代謝物である BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101，BIA 9-1104 及び BIA 9-1106 の血漿中濃度は，ほぼすべてが定量下限未満であった．血漿中 BIA 9-1103 の Tmax の中央値（最小値～最大値）は 7.00（6.00～16.00）時間であり，T1/2 の平均値は 151 時間であった．BIA 9-1103 の AUClast 及び AUCinf の平均値は，それぞれオピカポンの 3.2 倍及び 4.2 倍であった．

尿中，糞中及び呼気中総放射能排泄率の合計（平均値）は，95.9%であった．主な放射能の排泄経路は糞中排泄であり，糞中の総放射能排泄率（平均値）は 67.2%であった．尿中及び呼気中の総放射能排泄率（平均値）は，それぞれ 12.8%及び 15.9%であった．

図 2.7.2.2.2.3-1　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの平均濃度の推移



BIA 9-1067：オピカポン
上図：実数軸，下図：対数軸

表 2.7.2.2.2.3-1 ^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng [eq]/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng [eq].h/mL)	AUC_{inf} (ng [eq].h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
		^{14}C plasma			
Arithmetic mean (N=6)	7302	0.51	361718	397350	443
SD	3918	0.01	91968	88740	127
CV%	54%	2%	25%	22%	29%
Median	6040	0.51	357217	393482	406
Minimum	3950	0.50	257269	268356	343
Maximum	14700	0.52	523004	547367	685
Geometric mean (N=6)	6613	-	352647	389102	431
		^{14}C blood			
Arithmetic mean (N=6)	1920	1.01	51861	-	-
SD	813	0.01	12324	-	-
CV%	42%	1%	24%	-	-
Median	1627	1.00	49358	-	-
Minimum	1235	1.00	39712	-	-
Maximum	3446	1.02	71940	-	-
Geometric mean (N=6)	1804	-	50713		
		OPC plasma			
Arithmetic mean (N=6)	757	2.43	2317	2365	0.990
SD	321	1.10	736	759	0.280
CV%	42%	46%	32%	32%	28%
Median	731	2.51	2240	2255	0.852
Minimum	366	1.02	1530	1552	0.790
Maximum	1200	4.00	3458	3538	1.51
Geometric mean (N=6)	698	-	2222	2267	0.962
		BIA 9-1103 plasma			
Arithmetic mean (N=6)	118	8.34	7380	10020	151
SD	60.9	3.88	3358	3425	56.1
CV%	51%	47%	45%	34%	37%
Median	100	7.00	6691	10442	144
Minimum	72.0	6.00	3373	4726	77.5
Maximum	239	16.00	13418	15304	235
Geometric mean (N=6)	109	-	6791	9466	142

AUC0-t = AUClast = AUC1848h（^{14}C blood：AUC168h）

表 2.7.2.2.2.3-2 ^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能の排泄率

	Ae_{urine} (%)	Ae_{faeces} (%)	Ae_{air} (%)	Ae_{total} (%)
Arithmetic mean	12.8	67.2	15.9	95.9
SD	1.5	7.6	4.8	8.6
Min-Max	11.3-14.8	58.5-76.8	9.8-22.9	85.7-108.6

N = 6
Aeurine：尿中累積排泄率，Aefaeces：糞中累積排泄率，Aeair：呼気中累積排泄率，Aetotal：総累積排泄率

2.7.2.2.2.4　　ヒトマスバランス試験（BIA-91067-130）

［5.3.3.1-4］

非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときのマスバランスを評価した．なお，本試験は，オピカポンの薬物動態及び血漿中総放射能の AUC に対して 10%以上を占める代謝物の薬物動態の更なる評価を目的に実施した．平均血漿中オピカポン，BIA 9-1103，BIA 9-1106 及び総放射能濃度の推移を図 2.7.2.2.2.4-1 に示した．血漿中オピカポン，BIA 9-1103，BIA 9-1106 及び総放射能薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.4-1 に，尿中，糞中及び呼気中放射能の排泄率を表 2.7.2.2.2.4-2 に示した．血漿中，糞中及び尿中に存在する代謝物の総放射能又は投与量に対する割合を表 2.7.2.2.2.4-3～表 2.7.2.2.2.4-5 に示した．また，オピカポンの推定代謝経路を図 2.7.2.2.2.4-2 に示した．

オピカポンは速やかに吸収され，血漿中オピカポンの Tmax の範囲（最小値～最大値）は 0.75～4.00 時間であった．その後，血漿中オピカポン濃度は低下し，T1/2 の幾何平均値は 1.00 時間であった．主代謝物である血漿中 BIA 9-1103 の Tmax の中央値は，6.00 時間であった．血漿中 BIA 9-1103 の T1/2 の幾何平均値は 138 時間と長い消失半減期にて消失した．血漿中 BIA 9-1106 の濃度は低く，投与 6 時間後までしか定量できなかった．活性代謝物である血漿中 BIA 9-1079 の濃度は，1 検体を除き定量下限未満であった．血漿中 BIA 9-4588 濃度は，すべての検体で定量限界未満であった．

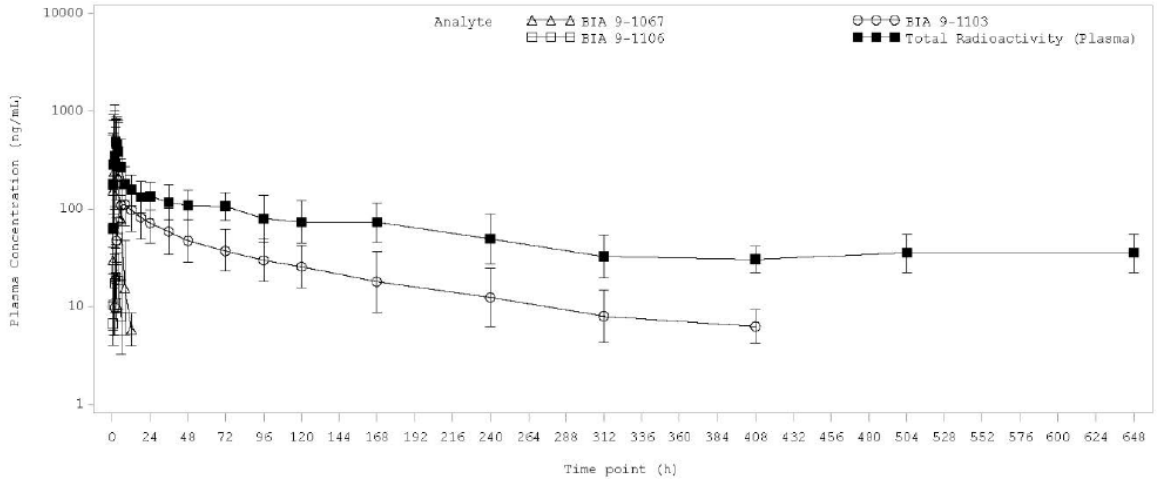
血漿中総放射能は投与後速やかに検出され，Tmax の範囲（最小値～最大値）は 1.00～4.00 時間と，血漿中オピカポンとほぼ一致した．血漿中総放射能は，投与 72 時間後から 648 時間後においても定量可能であった．

投与した総放射能のうち，投与後 144 時間までに投与した放射能の平均で 90%以上が回収され，その後最終評価時点（投与後 504 時間）までに平均で 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，糞中排泄率は総放射能に対し 70.4%（平均値）であった．尿中排泄率は低く，総放射能に対し 5.3%（平均値）であった．また，呼気中排泄率は総放射能に対し 20.5%（平均値）であった．

未変化体及び代謝物の AUC が反映される割合で各時点の血漿を被験者ごとに混合したサンプルを用いて血漿中に存在する代謝物の総放射能に対する割合を検討した結果，オピカポン及び BIA 9-1103 が総放射能に対して 10%以上を占め，それぞれの平均値は 12.1%及び 58.6%であった．血漿中ではオピカポンを含む 13 種類のピークが検出された．尿中に排泄された放射能の 80%を超えるように採取重量比に基づき混合したサンプルを用いて尿中に存在する代謝物の投与量に対する割合を検討した結果，オピカポン由来のピーク（23 種類）のみが検出され，最も多く認められた BIA 9-1106 の尿中排泄率は，投与された放射能に対し 1.7%（平均値）であった．尿中ではオピカポンのピークはほとんど検出されず，オピカポ

ンの低い尿中排泄率を反映するものであった．糞中に排泄された放射能の90%を超えるように採取重量比に基づき混合したサンプルを用いて糞中に存在する代謝物の投与量に対する割合を検討した結果，オピカポンの糞中排泄率は，投与された放射能のうち 22.3%（平均値）を占めた．糞中ではオピカポンを含む 18 種類のピークが検出された．また，糞中では，多段階の代謝が進んでおり，血漿中に認められた代謝物と関連するピークは認められなかった．

図 2.7.2.2.2.4-1　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移



幾何平均値×÷幾何標準偏差
N = 7
BIA 9-1067：オピカポン

図 2.7.2.2.2.4-2　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときのオピカポンの推定代謝経路



表 2.7.2.2.2.4-1 ^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)[a]	AUC(0-t) (h.ng/mL)[a]	AUC(0-inf) (h.ng/mL)[a]	t1/2 (h)
Total Radioactivity					
Median	2.00	878	26400	NC	NC
Min	1.00	474	5990	NC	NC
Max	4.00	968	72200	NC	NC
n	7	7	7	NC	NC
Geometric Mean	NC	718	23800	NC	NC
Geometric CV (%)	NC	34.8	101.8	NC	NC
Geometric n	NC	7	7	NC	NC
BIA 9-1067					
Median	2.00	786	2290	2300	0.938
Min	0.750	374	731	739	0.476
Max	4.00	822	3370	3390	2.19
n	7	7	7	5	5
Geometric Mean	NC	600	1830	1890	1.00
Geometric CV (%)	NC	39.1	52.6	62.7	59.5
Geometric n	NC	7	7	5	5
BIA 9-1103					
Median	6.00	127	8910	17000	140
Min	6.00	60.1	3170	11600	133
Max	8.07	211	19200	21500	143
n	7	7	7	3	3
Geometric Mean	NC	115	8120	16200	138
Geometric CV (%)	NC	48.7	75.7	31.9	3.9
Geometric n	NC	7	7	3	3
BIA 9-1106					
Median	2.00	33.3	75.4	NC	NC
Min	1.50	20.6	23.5	NC	NC
Max	6.00	51.3	153	NC	NC
n	7	7	7	NC	NC
Geometric Mean	NC	33.6	75.0	NC	NC
Geometric CV (%)	NC	34.2	67.1	NC	NC
Geometric n	NC	7	7	NC	NC

a：総放射能当量
BIA 9-1067：オピカポン
AUC(0-t)= AUClast = AUC1824h（Total Radioactivity：AUC648h）

表 2.7.2.2.2.4-2 ^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能の排泄率

Collection Period 0 – 504 (h)	Ae_{urine} (%)	Ae_{faeces} (%)	Ae_{air} (%)	Ae_{total} (%)
Mean	5.294	70.366	20.469	96.126
SD	1.140	10.966	12.477	4.673
Min - Max	3.65 – 7.17	50.46 – 82.21	7.58 – 38.32	91.21 – 105.08

N = 7
Aeurine：尿中累積排泄率，Aefaeces：糞中累積排泄率，Aeair：呼気中累積排泄率，Aetotal：総累積排泄率

表 2.7.2.2.2.4-3　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中に存在する代謝物の総放射能に対する割合

Met Number	ID	Retention Range (mins)	S001 AUC Pool	S002 AUC Pool	S003 AUC Pool	S004 AUC Pool	S005 AUC Pool	S006 AUC Pool	S007 AUC Pool	Mean
			%ROI	%ROI	%ROI	%ROI	%ROI	%ROI	%ROI	%ROI
P1	-	16.03-16.05	2.24	1.07	NO	0.90	2.25	0.93	1.71	1.30
P2	Co-eluting metabolites:- Metabolite 630 Da and Metabolite 687 Da	16.55-16.63	6.00	5.35	1.59	3.26	6.67	4.89	10.65	5.49
P3	Co-eluting metabolites:- BIA 9-1106[a] and Metabolite 568 Da	16.83-17.00	2.91	2.85	1.59	2.08	1.85	3.07	4.33	2.67
P4	BIA 9-5049	17.10-17.13	3.16	3.45	1.51	2.41	4.85	3.22	7.44	3.72
P5	-	17.45-18.05	1.63	1.27	0.93	0.86	1.19	0.97	2.25	1.30
P6	Co-eluting metabolites:- BIA 9-1103 and Isomer of BIA 9-1103	18.60	64.93	60.75	57.60	66.99	67.02	56.58	36.12	58.57
P7	Co-eluting metabolites:- BIA 9-4584 and Isomer of BIA 9-1106[b]	19.85-20.23	1.68	2.42	3.11	2.42	1.63	2.03	2.82	2.30
P8	BIA 9-1067 (parent)	22.35-22.60	7.37	10.40	15.59	11.90	7.17	12.52	19.41	12.05
P9	Metabolite 490 Da	24.23-25.03	1.26	1.74	2.48	1.57	0.66	1.40	2.09	1.60
P10	BIA 9-1104	25.30	4.46	6.65	9.89	4.71	4.66	8.26	7.48	6.59
P11	BIA 9-1100	25.55	2.02	2.63	3.19	2.11	1.66	5.19	3.92	2.96
P12	BIA 9-1079	27.60-28.23	1.16	1.18	2.19	0.80	0.39	0.95	0.76	1.06
P13	Isomer of BIA 9-1101 BIA 9-1101	30.23-31.98	1.18	0.22	0.33	NO	NO	NO	1.01	0.39

BIA 9-1067：オピカポン
ROI：総放射能に対する割合，-：未同定，NO：ラジオクロマトグラムで未検出（ピークの高さとしてバックグラウンドの 2 倍より小さい）
a：BIA 9-1106 はマイナーな成分，b：マイナーかつ未知代謝物

表 2.7.2.2.2.4-4　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの尿中に存在する代謝物の総放射能又は投与量に対する割合

Met Number	Retention Range (mins)	S001, 0-72 hr		S002, 0-72 hr		S003, 0-72 hr		S004, 0-48hr		S005, 0-96hr		S006, 0-96 hr		S007, 0-48 hr		Mean	
		ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)
U1	2.98-3.17	2.19	0.12	4.53	0.32	3.99	0.22	NO	NO	42.56	1.86	8.36	0.40	2.60	0.15	9.18	0.44
U2	8.13-8.53	1.09	0.06	8.89	0.64	6.59	0.37	NO	NO	NO	NO	3.05	0.15	3.00	0.18	3.23	0.20
U3	8.93-9.12	1.45	0.08	4.19	0.30	5.74	0.32	5.34	0.19	NO	NO	4.97	0.24	3.73	0.22	3.63	0.19
U4	9.72	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2.14	0.13	0.31	0.02
U5	10.51	4.46	0.25	3.83	0.27	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	3.63	0.21	1.70	0.11
U6	11.31-11.50	5.34	0.30	8.01	0.57	22.52	1.25	9.85	0.36	NO	NO	5.53	0.27	12.52	0.73	9.11	0.50
U7	11.70	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	3.50	0.17	NO	NO	0.50	0.02
U8	12.50-12.69	7.17	0.40	10.69	0.77	28.33	1.58	7.65	0.28	10.86	0.47	5.88	0.28	12.45	0.73	11.86	0.64
U9	13.09	NO	NO	4.11	0.29	NO	NO	8.63	0.31	NO	NO	NO	NO	6.95	0.41	2.81	0.14
U10	13.69	1.80	0.10	3.73	0.27	4.79	0.27	NO	NO	NO	NO	3.81	0.18	3.64	0.21	2.54	0.15
U11	14.28	2.90	0.16	4.49	0.32	NO	NO	NO	NO	NO	NO	5.63	0.27	3.51	0.21	2.36	0.14
U12	14.88-15.07	2.51	0.14	7.17	0.51	NO	NO	7.73	0.28	NO	NO	7.05	0.34	6.08	0.36	4.36	0.23
U13	15.27	3.39	0.19	NO	NO	7.35	0.41	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.53	0.09
U14	15.87-16.07	3.16	0.18	2.61	0.19	NO	NO	NO	NO	NO	NO	3.20	0.15	1.92	0.11	1.56	0.09
U15 (BIA 9-1106)	17.45-17.65	29.51	1.66	20.43	1.46	10.51	0.58	60.80	2.20	46.59	2.04	47.38	2.29	30.34	1.77	35.08	1.72
U16	18.64-19.04	4.00	0.23	4.19	0.30	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.17	0.08
U17	19.64	6.09	0.34	1.38	0.10	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.07	0.06
U18	20.03-20.43	NO	NO	2.20	0.16	5.93	0.33	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.16	0.07
U19	21.02-21.22	5.47	0.31	1.51	0.11	4.27	0.24	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.61	0.09
U20	21.42-21.82	3.36	0.19	2.84	0.20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0.89	0.06
U21	22.21-22.81	2.48	0.14	2.85	0.20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.31	0.08	0.95	0.06
U22	23.01	5.21	0.29	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0.74	0.04
U23	24.20	3.71	0.21	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0.53	0.03

すべてのサンプルにおいて総放射能の 2%より小さいピークは非表示
ROI：総放射能に対する割合，DOSE：投与量に対する割合，NO：ラジオクロマトグラムで未検出（ピークの高さとしてバックグラウンドの 2 倍より小さい）

表 2.7.2.2.2.4-5　^{14}C-オピカポン 100 mg を空腹時単回経口投与したときの糞中に存在する代謝物の総放射能又は投与量に対する割合

Met Number	ID	Retention Range (mins)	S001, 24-96 hr		S002, 24-96 hr		S003, 48-120 hr		S004, 24-96hr		S005, 48-168 hr		S006, 48-168 hr		S007, 0-96 hr		Mean	
			ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)	ROI (%)	Dose (%)
F1	-	3.77-4.17	2.15	1.64	2.58	1.67	3.24	2.36	2.00	1.64	NO	NO	2.22	1.47	0.41	0.33	1.80	1.30
F2	-	7.14	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	4.57	3.02	NO	NO	0.65	0.43
F3	BIA 9-3752	8.53-8.73	15.82	12.04	28.65	18.55	15.10	10.98	8.48	6.97	15.82	7.98	8.98	5.93	3.24	2.60	13.73	9.29
F4	BIA 9-3752	8.93-9.12	NO	NO	NO	NO	NO	NO	6.87	5.65	11.36	5.73	5.58	3.69	2.18	1.75	3.71	2.40
F5	M41	10.91	3.25	2.47	6.65	4.31	4.85	3.53	4.04	3.32	23.75	11.98	12.47	8.24	3.36	2.70	8.34	5.22
F6	-	11.50-11.70	2.37	1.80	NO	NO	0.68	0.49	2.24	1.84	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0.76	0.59
F7	-	11.90-12.30	1.10	0.84	2.32	1.50	1.38	1.00	1.71	1.41	2.64	1.33	NO	NO	1.92	1.54	1.58	1.09
F8	-	12.69	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2.04	1.03	NO	NO	NO	NO	0.29	0.15
F9	M4	13.09-13.29	16.36	12.45	12.90	8.35	10.24	7.45	19.11	15.71	9.17	4.63	8.49	5.61	13.66	10.96	12.85	9.31
F10	-	14.08	NO	NO	NO	NO	NO	NO	4.02	3.30	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0.57	0.47
F11	Metabolite 424 Da (2 isomers)	14.28-14.68	12.42	9.45	6.35	4.11	5.34	3.88	3.83	3.15	11.54	5.82	10.57	6.98	5.52	4.43	7.94	5.40
F12	-	15.27-15.67	NO	NO	4.88	3.16	2.94	2.14	3.84	3.16	6.48	3.27	6.01	3.97	2.38	1.91	3.79	2.52
F13	-	16.07-16.86	3.21	2.44	2.23	1.44	1.74	1.27	2.00	1.64	1.26	0.64	5.44	3.59	2.29	1.84	2.60	1.84
F14	-	17.06-17.26	NO	NO	2.03	1.31	NO	NO	1.81	1.49	3.96	2.00	3.87	2.56	NO	NO	1.67	1.05
F15	-	17.85-18.25	4.87	3.71	2.73	1.77	1.80	1.31	6.90	5.67	1.90	0.96	5.19	3.43	2.88	2.31	3.75	2.74
F16	-	19.04-19.44	2.68	2.04	0.97	0.63	1.33	0.97	1.65	1.36	NO	NO	2.21	1.46	1.10	0.88	1.42	1.05
F17	-	19.64-20.03	NO	NO	NO	NO	1.41	1.03	NO	NO	3.67	1.85	NO	NO	NO	NO	0.73	0.41
F18	BIA 9-1067	22.81-23.01	31.05	23.63	21.96	14.22	45.53	33.11	25.14	20.67	5.28	2.66	22.79	15.06	58.41	46.87	30.02	22.32

BIA 9-1067：オピカポン
すべてのサンプルにおいて総放射能の 2%より小さいピークは非表示
ROI：総放射能に対する割合，DOSE：投与量に対する割合，-：未同定，NO：ラジオクロマトグラムで未検出（ピークの高さとしてバックグラウンドの 2 倍より小さい）

2.7.2.2.2.5 相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験（BIA-91067-120，BIA-91067-119，ONO-2370-01，BIA-91067-129，BIA-91067-131）

［5.3.1.2-1～5.3.1.2-5］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン粉砕原薬使用カプセル剤（以下，オピカポン Cap-B 製剤とする．）及びオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．本試験の結果については，［2.7.1.2.1.1］に示した．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン海外市販カプセル剤（以下，オピカポン Cap-C 製剤とする．）を 5，25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．本試験の結果については，［2.7.1.2.1.2］に示した．

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン粉砕原薬使用錠剤（以下，オピカポン Tab-A 製剤とする．）及びオピカポン Cap-B 製剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の生物学的同等性を検証した．本試験の結果については，［2.7.1.2.1.3］に示した．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）及びオピカポン Cap-C 製剤（海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．本試験の結果については，［2.7.1.2.1.4］に示した．

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）及びオピカポン Cap-C 製剤（海外市販予定カプセル剤）を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与及び 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの両製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検証した．本試験の結果については，［2.7.1.2.1.5］に示した．

2.7.2.2.3 患者における薬物動態及び薬力学の検討

2.7.2.2.3.1 非日本人パーキンソン病患者を対象とした単回経口投与試験（BIA-91067-201）

［5.3.4.2-1］

非日本人パーキンソン病患者を対象に，レボドパ／カルビドパ（100/25 mg）即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド（100/25 mg）即放性製剤を朝に空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 の朝に空腹時併用投与したときのレボドパ及び 3-OMD の薬物動態を評価した．また，Day 3 におけるオピカポンの

薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ，3-OMD 及びオピカポン濃度の推移を，それぞれ図 2.7.2.2.3.1-1，図 2.7.2.2.3.1-2 及び図 2.7.2.2.3.1-3 に示した．また，血漿中レボドパ，3-OMD 及びオピカポンの薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.2.2.3.1-1，表 2.7.2.2.3.1-2 及び表 2.7.2.2.3.1-3 に，血漿中レボドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.3.1-4～表 2.7.2.2.3.1-7 に示した．

オピカポン併用投与後の Day 3 及び Day 4 における血漿中レボドパの AUC6h は，オピカポンの用量依存的に上昇し，Day 3 におけるプラセボ群に対するオピカポン各群（25，50 及び 100 mg）の血漿中レボドパの AUC6h の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 103.74%（83.30～129.20%），116.41%（93.36～145.14%）及び 134.83%（108.46～167.62%）であった．また，オピカポン各群におけるオピカポンの投与前後の血漿中レボドパの AUC6h は，Day 4 においても Day 3 と同様，Day 2 に対して増加が認められた．Day 3 におけるプラセボ群に対するオピカポン各群（25，50 及び 100 mg）の血漿中 3-OMD の AUC6h の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 85.99%（71.51～103.40%），84.21%（69.96～101.36%）及び 71.16%（59.27～85.44%）であった．また，オピカポン各群におけるオピカポンの投与前後の血漿中 3-OMD の AUC6h は，Day 2 と比べて Day 3 及び Day 4 では低下が認められた．

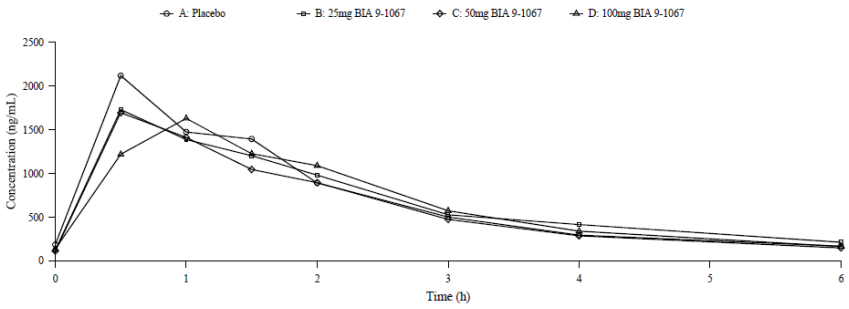
血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）は，用量依存的に増加した．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.3.1-4 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.3.1-8 に示し，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.3.1-9 に示した．

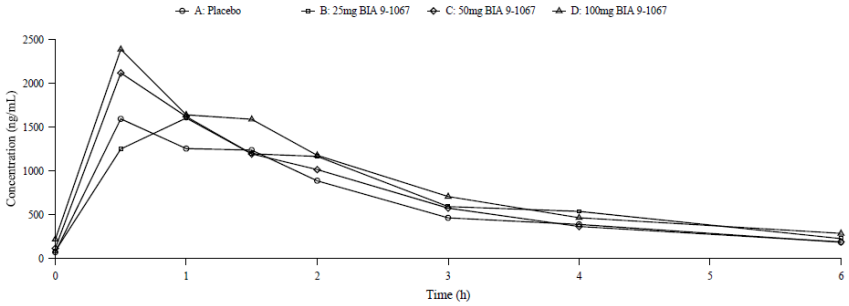
S-COMT 活性の薬力学的パラメータにおいて，Emax に到達する時間（TEmax）の各群の平均値は 1.90～4.65 時間であり，Emax%の各群の平均値は 67.8～87.4%であった．プラセボ群に対し，オピカポンのすべての群で Emax 及び AUEC の薬力学的パラメータに顕著な阻害が認められた．S-COMT 活性阻害は用量依存的であった．

図 2.7.2.2.3.1-1　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移

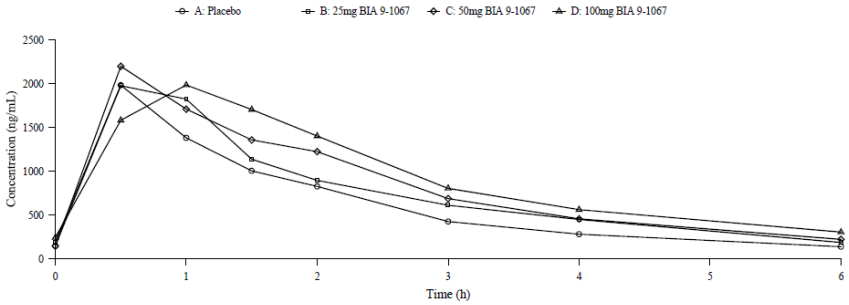
A



B

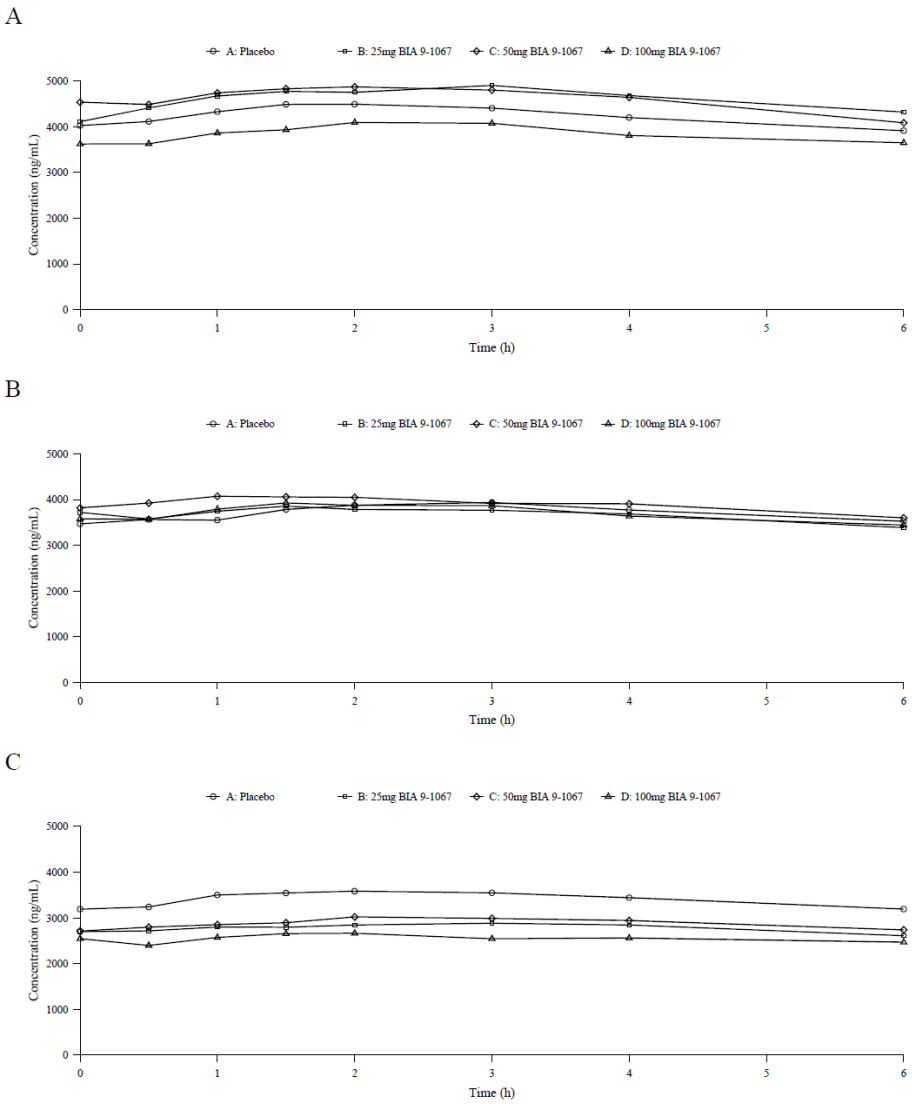


C



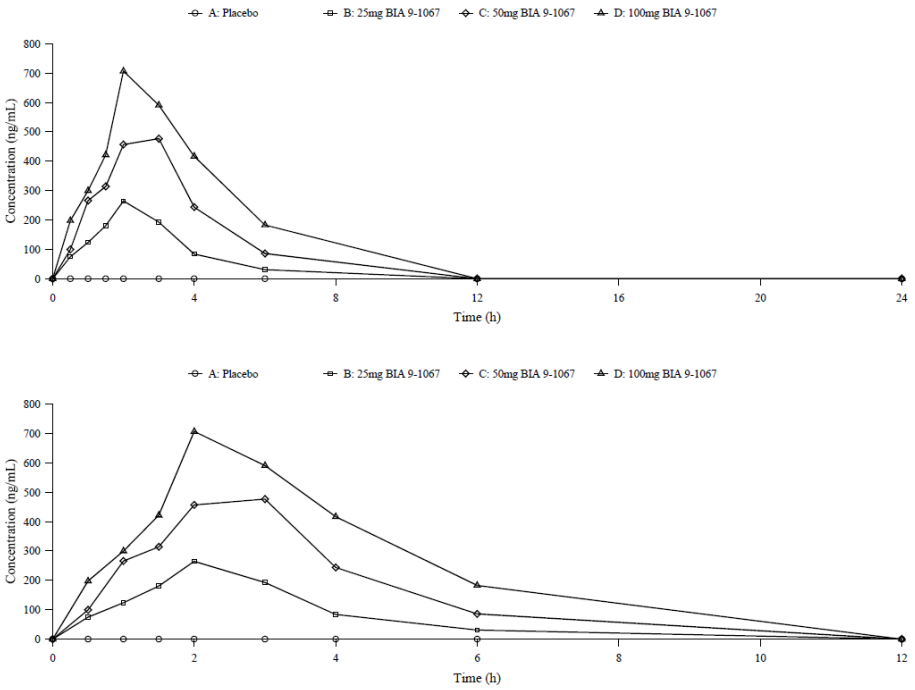
A：Day 2，B：Day 3，C：Day 4
オピカポン各群：N = 10（25 mg 群 Day 4：N = 9）
プラセボ群：N = 9
BIA 9-1067：オピカポン

図 2.7.2.2.3.1-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移



A：Day 2，B：Day 3，C：Day 4
オピカポン各群：N = 10
プラセボ群：N = 9
BIA 9-1067：オピカポン

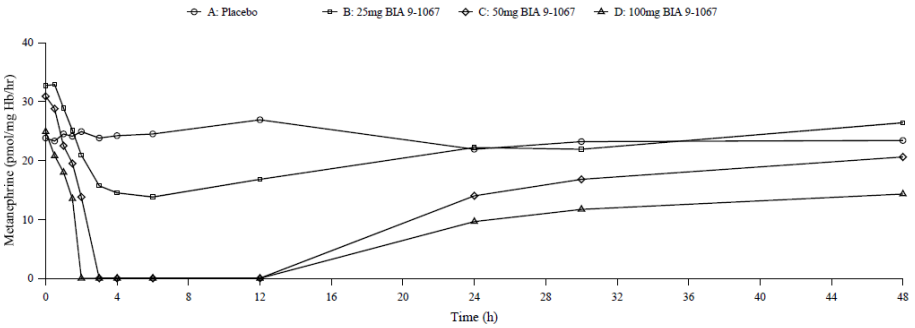
図 2.7.2.2.3.1-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



Mean BIA 9-1067 plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal

オピカポン各群：N = 10
プラセボ群：N = 9
BIA 9-1067：オピカポン

図 2.7.2.2.3.1-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの平均 S-COMT 活性の推移



オピカポン各群：N = 10
プラセボ群：N = 9
BIA 9-1067：オピカポン
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.3.1-1 レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC6h (ng･h/mL)	T1/2 (h)
Day 2				
プラセボ [a]	2513 (41.3)	0.5 (0.5-1.5)	4325 (52.1)	1.70 (27.3)
オピカポン 25 mg	2237 (42.9)	0.5 (0.5-1.5)	4294 (48.6)	1.63 [b] (47.9)
オピカポン 50 mg	2086 (57.4)	0.5 (0.5-2.0)	3830 (44.2)	1.88 (34.9)
オピカポン 100 mg	1881 (42.5)	1.0 (0.5-2.0)	4141 (51.8)	1.78 (33.1)
Day 3				
プラセボ [a]	2103 (48.4)	0.5 (0.5-1.5)	3958 (46.7)	1.60 [b] (30.5)
オピカポン 25 mg	2112 (49.6)	1.0 (0.5-2.0)	4545 (61.4)	1.97 (29.9)
オピカポン 50 mg	2366 (44.0)	0.5 (0.5-2.0)	4580 (36.5)	1.77 (17.2)
オピカポン 100 mg	2657 (32.5)	0.5 (0.5-1.5)	5440 (46.4)	2.05 (29.3)
Day 4				
プラセボ [a]	2128 (41.3)	0.5 (0.5-2.0)	3823 (35.0)	1.96 (34.5)
オピカポン 25 mg	2369 (35.0)	0.5 (0.5-1.5)	4658 (43.8)	1.77 (24.3)
オピカポン 50 mg	2583 (40.3)	0.5 (0.5-2.0)	5178 (32.8)	1.84 (26.1)
オピカポン 100 mg	2479 (62.0)	1.0 (0.5-2.0)	5697 (63.1)	2.08 (33.8)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 10，a：N = 9，b：N = 8

表 2.7.2.2.3.1-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC6h (ng･h/mL)	T1/2 (h)
Day 2				
プラセボ [a]	4642	1.5	25453	NC
	(54.2)	(1.0-3.0)	(57.0)	-
オピカポン 25 mg	5004	3.0	27757	NC
	(54.9)	(0.0-4.0)	(55.4)	-
オピカポン 50 mg	5022	1.25	27660	NC
	(59.0)	(0.0-3.0)	(59.1)	-
オピカポン 100 mg	4195	2.50	23116	NC
	(59.6)	(1.0-3.0)	(60.6)	-
Day 3				
プラセボ [a]	3996	2.00	22334	NC
	(50.5)	(0.0-3.0)	(51.1)	-
オピカポン 25 mg	4193	1.75	22026	NC
	(42.4)	(0.0-4.0)	(44.3)	-
オピカポン 50 mg	4284	2.50	23515	NC
	(49.2)	(0.0-4.0)	(50.0)	-
オピカポン 100 mg	4085	1.75	22200	NC
	(60.4)	(1.0-6.0)	(61.4)	-
Day 4				
プラセボ [a]	3172	1.50	20533	NC
	(61.6)	(0.0-4.0)	(62.5)	-
オピカポン 25 mg	3152	2.50	16725	NC
	(45.9)	(0.5-4.0)	(45.4)	-
オピカポン 50 mg	3111	2.50	17359	NC
	(54.9)	(0.0-4.0)	(56.0)	-
オピカポン 100 mg	2788	3.00	15305	NC
	(72.6)	(0.0-6.0)	(71.4)	-

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値），NC：算出されず
N = 10，a：N = 9

表 2.7.2.2.3.1-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC6h (ng･h/mL)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン	320	2.00	760	776	979 [a]	1.06 [a]
25 mg	(57.2)	(0.5-3.0)	(61.1)	(60.1)	(44.1)	(42.0)
オピカポン	590	2.00	1619	1694	1835 [b]	0.950 [b]
50 mg	(41.5)	(1.0-6.0)	(43.8)	(34.6)	(42.5)	(35.3)
オピカポン	816	2.00	2396	2647	2919	1.34
100 mg	(35.5)	(1.0-4.0)	(33.2)	(51.4)	(42.6)	(44.7)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 10，a：N = 7，b：N = 9
AUClast = AUC24h

表 2.7.2.2.3.1-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの Day 3 における血漿中レボドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	91.43 (74.78; 111.80)	103.74 (83.30; 129.20)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	108.26 (88.45; 132.52)	116.41 (93.36; 145.14)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	129.05 (105.71; 157.53)	134.83 (108.46; 167.62)

PE：点推定値，CI：信頼区間，BIA 9-1067：オピカポン，AUC0-6 = AUC6h

表 2.7.2.2.3.1-5　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの Day 3 における血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	88.96 (74.08; 106.83)	85.99 (71.51; 103.40)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	83.80 (69.71; 100.74)	84.21 (69.96; 101.36)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	70.80 (59.05; 84.90)	71.16 (59.27; 85.44)

PE：点推定値，CI：信頼区間，BIA 9-1067：オピカポン，AUC0-6 = AUC6h

表 2.7.2.2.3.1-6　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（各投与日での比較）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
Placebo - Day 3/ Day 2	93.49 (62.23; 140.45)	82.11 (55.90; 120.61)
BIA 9-1067 25 mg - Day 3/ Day 2	90.10 (60.66; 133.84)	100.68 (66.58; 152.24)
BIA 9-1067 50 mg - Day 3/ Day 2	117.00 (78.87; 173.56)	121.94 (88.57; 167.89)
BIA 9-1067 100 mg - Day 3/ Day 2	144.54 (104.41; 200.09)	133.18 (90.22; 196.60)
Placebo - Day 4/ Day 2	83.26 (55.84; 124.16)	93.45 (63.99; 136.48)
BIA 9-1067 25 mg - Day 4/ Day 2	109.18 (80.03; 148.94)	110.54 (77.14; 158.40)
BIA 9-1067 50 mg - Day 4/ Day 2	128.79 (87.21; 190.19)	138.79 (101.18; 190.38)
BIA 9-1067 100 mg - Day 4/ Day 2	120.93 (79.59; 183.74)	132.36 (86.56; 202.39)

PE：点推定値，CI：信頼区間，BIA 9-1067：オピカポン
AUC_{0-6} = AUC6h

表 2.7.2.2.3.1-7　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（各投与日での比較）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
Placebo - Day 3/ Day 2	86.85 (50.67; 148.87)	89.25 (51.66; 154.19)
BIA 9-1067 25 mg - Day 3/ Day 2	89.95 (55.53; 145.70)	85.40 (52.83; 138.06)
BIA 9-1067 50 mg - Day 3/ Day 2	88.36 (52.96; 147.41)	87.65 (52.88; 145.29)
BIA 9-1067 100 mg - Day 3/ Day 2	96.58 (59.76; 156.09)	95.04 (58.76; 153.74)
Placebo - Day 4/ Day 2	77.05 (43.88; 135.31)	77.89 (43.75; 138.66)
BIA 9-1067 25 mg - Day 4/ Day 2	67.60 (42.02; 108.77)	65.41 (40.95; 104.46)
BIA 9-1067 50 mg - Day 4/ Day 2	62.96 (37.51; 105.68)	63.17 (37.71; 105.81)
BIA 9-1067 100 mg - Day 4/ Day 2	63.16 (38.20; 104.42)	63.26 (38.34; 104.36)

PE：点推定値，CI：信頼区間，BIA 9-1067：オピカポン
AUC_{0-6} = AUC6h

表 2.7.2.2.3.1-8　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

	E0 (pmol/mg Hb/h)	Emax (pmol/mg Hb/h)	TEmax (h)	Emax% (%)	AUEC6h (pmol/mg Hb/h･h)	AUEC48h (pmol/mg Hb/h･h)
プラセボ [a]	23.8 ± 13.3	19.3 ± 10.7	12.4 ± 12.7	15.4 ± 14.6	145 ± 66.7	1147 ± 537
オピカポン 25 mg	32.7 ± 16.4	10.7 ± 13.1	4.65 ± 2.96	67.8 ± 28.8	118 ± 98.0	1011 ± 527
オピカポン 50 mg	30.9 ± 21.8	2.21 ± 6.99	2.20 ± 1.42	87.4 ± 31.8	70.0 ± 95.0	642 ± 560
オピカポン 100 mg	24.9 ± 20.8	0.00 ± 0.00	1.90 ± 1.39	80.0 ± 42.2	40.7 ± 45.5	420 ± 376

平均値±標準偏差
N = 10，a：N = 9

表 2.7.2.2.3.1-9　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 2～4），オピカポン Cap-A 製剤 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを Day 3 に併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価

Parameters		BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
E_{max}	PE	60.17	14.81	-0.33
	90% CI	(29.06; 91.27)	(-16.47; 46.08)	(-31.19; 30.54)
$AUEC_{0-6}$	PE	86.55	53.01	29.66
	90% CI	(60.31; 112.80)	(26.63; 79.40)	(3.26; 55.69)
$AUEC_{0-48}$	PE	92.84	59.45	36.80
	90% CI	(73.41; 112.27)	(39.92; 78.98)	(17.53; 56.06)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，$AUEC_{0-6}$ = AUEC6h，$AUEC_{0-48}$ = AUEC48h

2.7.2.2.3.2　非日本人パーキンソン病患者を対象とした反復経口投与試験（BIA-91067-202）

［5.3.4.2-2］

非日本人パーキンソン病患者を対象に，レボドパ／カルビドパ（100/25 mg）即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド（100/25 mg）即放性製剤を朝に空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回（21～28 日間）朝に併用投与したときのレボドパ，3-OMD 及びオピカポンの薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ，3-OMD 及びオピカポン濃度の推移を，それぞれ，図 2.7.2.2.3.2-1，図 2.7.2.2.3.2-2 及び図 2.7.2.2.3.2-3 に示した．また，血漿中レボドパ，3-OMD 及びオピカポンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.3.2-1，表 2.7.2.2.3.2-2 及び表 2.7.2.2.3.2-3 に，血漿中レボドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.3.2-4 及び表 2.7.2.2.3.2-5 に示した．

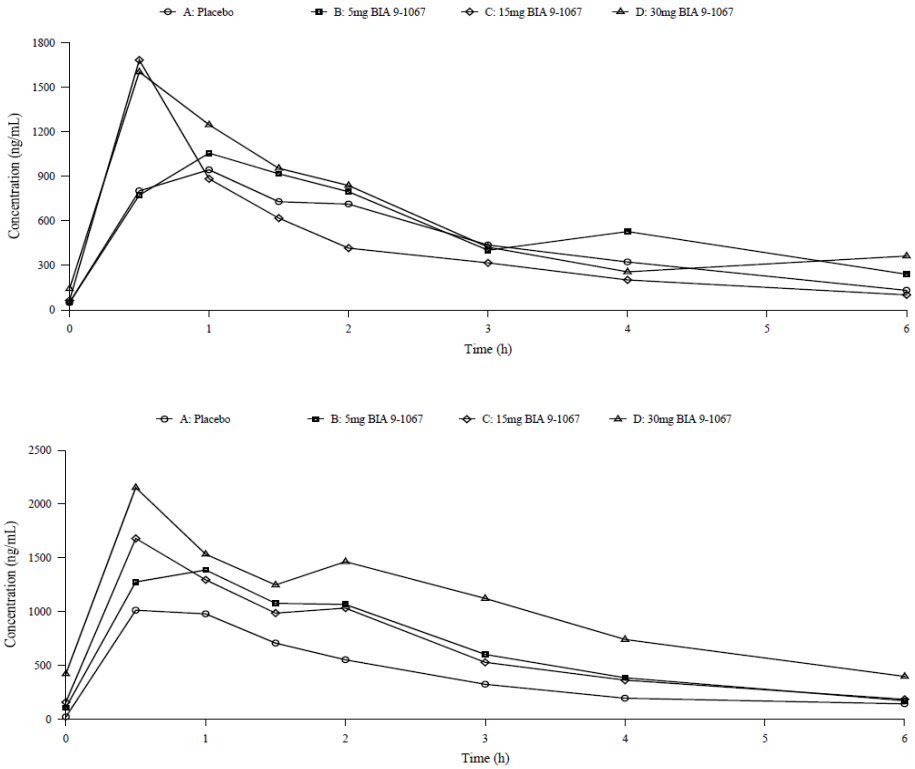
血漿中レボドパの AUC6h は，オピカポンの投与前に対して投与後でオピカポンの用量依存的に増加し，オピカポン各群（5，15 及び 30 mg）におけるオピカポン投与前に対する投与後の血漿中レボドパの AUC6h の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 124.73％（95.90～162.24％），153.93（104.43～226.89％）及び 165.61％（125.64～218.29%）であった．

血漿中 3-OMD の AUC6h は，オピカポンの投与前に対して投与後でオピカポンの用量依存的に減少し，オピカポン各群（5，15 及び 30 mg）におけるオピカポン投与前に対する投与後の血漿中 3-OMD の AUC6h の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 62.94％（50.29～78.80％），34.01％（20.28～57.01％）及び 28.42％（19.63～41.16％）であった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害及び患者日誌に記録された OFF 時間）を評価した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.3.2-4 に示した．S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.3.2-6 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.3.2-7 に示した．また，ベースライン及び最終評価時点の OFF 時間の実測値並びに最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2.3.2-8 に示した．

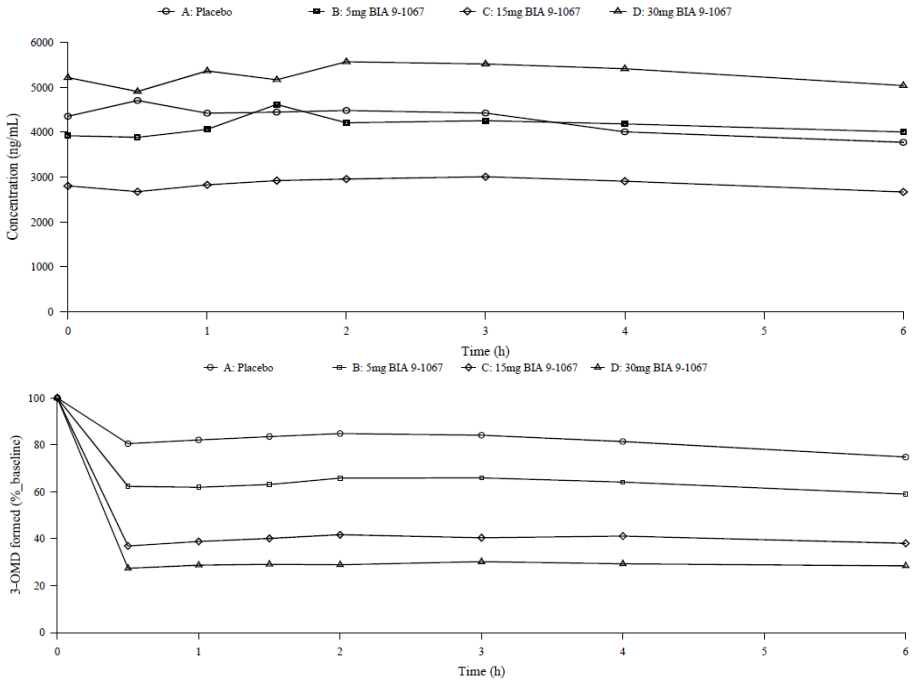
S-COMT 活性の薬力学的パラメータにおいて，Emax に到達する時間（TEmax）の各群の平均値は 0.889～2.57 時間であり，Emax%の各群の平均値は 52.0～79.8%であった．プラセボ群に対し，オピカポンのすべての群で Emax 及び AUEC の薬力学的パラメータに顕著な阻害が認められた．S-COMT 活性阻害は用量依存的であった．また，OFF 時間の 1 日合計時間には各群で減少が認められ，その減少量の絶対値（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で 3.3±108.02 分に対し，オピカポン 5 mg 群で 15.6±85.57 分，15 mg 群で 116.9±115.04 分，30 mg 群で 145.0±167.26 分であり，OFF 時間のベースラインからの変化量にオピカポンの用量依存的な変化がみられた．

図 2.7.2.2.3.2-1　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移



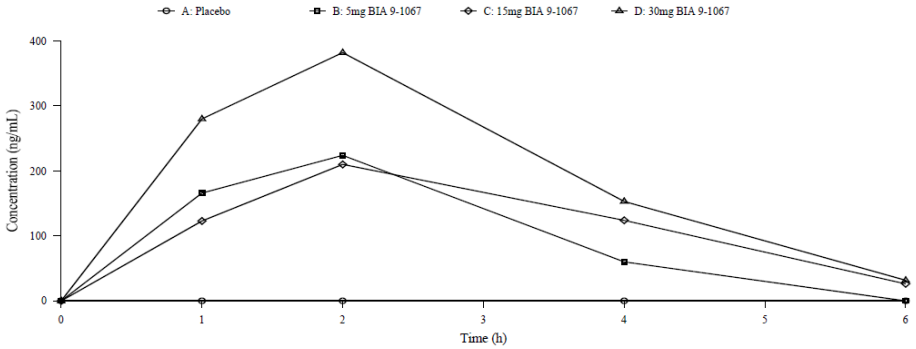
オピカポン投与前プラセボ群，5 mg 群及び 30 mg 群：N = 10
オピカポン投与前 15 mg 群，オピカポン投与後プラセボ群，5 mg 群及び 30 mg 群：N = 9
オピカポン投与後 15 mg 群：N = 8
BIA 9-1067：オピカポン
上図：オピカポン投与前，下図：オピカポン投与後

図 2.7.2.2.3.2-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移



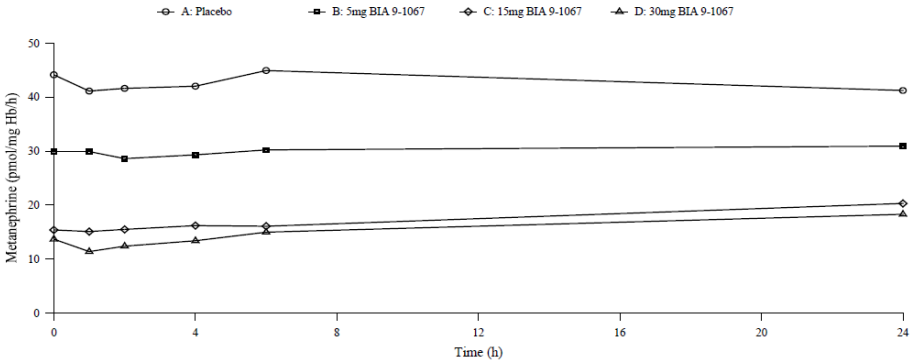
オピカポン投与前プラセボ群，5 mg 群及び 30 mg 群：N = 10
オピカポン投与前 15 mg 群，オピカポン投与後プラセボ群，5 mg 群及び 30 mg 群：N = 9
オピカポン投与後 15 mg 群：N = 8
BIA 9-1067：オピカポン
上図：オピカポン投与前，下図：オピカポン投与後（ベースラインに対する相対血漿中 3-OMD 濃度の推移）

図 2.7.2.2.3.2-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドとオピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



オピカポン投与後プラセボ群，5 mg 群及び 30 mg 群：N = 9
オピカポン投与後 15 mg 群：N = 8
BIA 9-1067：オピカポン

図 2.7.2.2.3.2-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの平均 S-COMT 活性の推移



オピカポン投与後プラセボ群，5 mg 群及び 30 mg 群：N = 10
オピカポン投与後 15 mg 群：N = 9
BIA 9-1067：オピカポン
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.3.2-1　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC6h (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン投与前				
プラセボ	1484 (26.0)	1.0 (0.5-4.0)	2841 (30.6)	1.35 [a] (23.7)
オピカポン 5 mg	1446 (37.6)	1.0 (0.5-4.0)	3451 (45.2)	1.30 [b] (23.4)
オピカポン 15 mg [a]	1753 (43.4)	0.5 (0.5-1.0)	2734 (50.4)	1.17 [b] (26.3)
オピカポン 30 mg	1832 (49.1)	1.0 (0.5-2.0)	3862 (35.1)	1.25 [c] (7.99)
オピカポン投与後				
プラセボ	1203 (29.4)	1.0 (0.5-2.0)	2510 (27.7)	1.37 [a] (16.1)
オピカポン 5 mg	1868 (31.8)	1.0 (0.5-2.0)	4041 (18.3)	1.67 (24.9)
オピカポン 15 mg [a]	1806 (28.4)	0.75 (0.5-2.0)	4044 (38.7)	1.78 (31.2)
オピカポン 30 mg	2584 (33.7)	0.5 (0.5-3.0)	6297 (25.5)	2.16 (36.5)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 9，a：N = 8，b：N = 7，c：N = 6

表 2.7.2.2.3.2-2　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC6h (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン投与前				
プラセボ	4701	2.0	23301	NC
	(46.7)	(0.0-4.0)	(39.7)	-
オピカポン 5 mg	4631	3.0	23934	NC
	(31.6)	(1.0-6.0)	(28.3)	-
オピカポン 15 mg [a]	3529	2.25	18748	NC
	(50.7)	(0.0-3.0)	(58.8)	-
オピカポン 30 mg	6222	3.0	34177	NC
	(63.6)	(0.0-6.0)	(61.9)	-
オピカポン投与後				
プラセボ	3770	2.0	21228	NC
	(45.0)	(0.0-6.0)	(45.4)	-
オピカポン 5 mg	2633	1.5	14883	NC
	(21.2)	(0.0-3.0)	(22.2)	-
オピカポン 15 mg [a]	1197	3.0	6685	NC
	(71.8)	(2.0-4.0)	(73.1)	-
オピカポン 30 mg	1603	3.0	9059	NC
	(36.2)	(1.0-4.0)	(36.5)	-

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値），NC：算出されず
N = 9，a：N = 8

表 2.7.2.2.3.2-3　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドとオピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC6h (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン投与後				
オピカポン 5 mg	240	2.0	627	0.958 [a]
	(186)	(1.0-4.0)	(202)	-
オピカポン 15 mg [b]	233	2.0	698	1.62 [c]
	(71.8)	(1.0-4.0)	(73.1)	-
オピカポン 30 mg	480	2.0	1188	1.00 [d]
	(64.4)	(1.0-4.0)	(54.8)	(25.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 9，a：N = 2，b：N = 8，c：N = 5，d：N = 7

表 2.7.2.2.3.2-4　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン投与後／オピカポン投与前）の評価

Comparison	Cmax PE(90%CI)	AUC6h PE(90%CI)
プラセボ	80.42 (63.33; 102.11)	88.44 (69.47; 112.59)
オピカポン 5 mg	133.21 (96.99; 182.95)	124.73 (95.90; 162.24)
オピカポン 15 mg	108.11 (77.78; 150.26)	153.93 (104.43; 226.89)
オピカポン 30 mg	148.25 (104.38; 210.56)	165.61 (125.64; 218.29)

PE：点推定値，CI：信頼区間

表 2.7.2.2.3.2-5　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン投与後／オピカポン投与前）の評価

Comparison	Cmax PE(90%CI)	AUC6h PE(90%CI)
プラセボ	80.03 (51.85; 123.53)	87.76 (58.52; 131.63)
オピカポン 5 mg	58.22 (46.11; 73.53)	62.94 (50.29; 78.80)
オピカポン 15 mg	31.03 (19.57; 49.20)	34.01 (20.28; 57.01)
オピカポン 30 mg	27.82 (19.16; 40.41)	28.42 (19.63; 41.16)

PE：点推定値，CI：信頼区間

表 2.7.2.2.3.2-6　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	Emax (pmol/mg Hb/h)	TEmax (h)	Emax% (%)	AUEC6h (pmol/mg Hb/h･h)
プラセボ	46.5 ± 14.7	38.8 ± 13.5	3.00 ± 2.07	15.1 ± 14.9	261 ± 80.6
オピカポン 5 mg	62.0 ± 63.7	27.8 ± 25.7	1.38 ± 1.77	52.0 ± 5.68	179 ± 160
オピカポン 15 mg	30.9 ± 21.8	12.6 ± 3.77	2.57 ± 2.44	63.6 ± 8.41	85.6 ± 26.5
オピカポン 30 mg	48.9 ± 22.5	11.3 ± 8.31	0.889 ± 0.601	79.8 ± 12.2	78.7 ± 49.7

平均値±標準偏差
プラセボ群及びオピカポン 5 mg 群：N = 8
オピカポン 15 mg 群：N = 7
オピカポン 30 mg 群：N = 9

表 2.7.2.2.3.2-7　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各群／プラセボ群）の評価

Parameters		BIA 9-1067 5 mg Placebo	BIA 9-1067 15 mg Placebo	BIA 9-1067 30 mg Placebo
E_{max}	PE	71.46	32.34	29.09
(pmol/mg Hb/h)	90% CI	(38.01; 104.91)	(-2.28; 66.96)	(-3.42; 61.60)
$AUEC_{0-6}$	PE	68.56	53.01	29.66
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	(37.81; 99.31)	(0.99; 64.66)	(0.33; 60.09)

PE：点推定値，CI：信頼区間，$AUEC_{0-6}$ = AUEC6h

表 2.7.2.2.3.2-8　レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを空腹時投与し（Day 1），Day 2 以降，オピカポン Cap-A 製剤 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを併用投与したときのベースライン及び最終評価時点の OFF 時間の実測値並びに最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9–1067 5 mg (N= 9)	BIA 9–1067 15 mg (N= 8)	BIA 9–1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Day 0 (Baseline)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	426.1 (180.17)	375.0 (178.29)	395.6 (189.73)	443.3 (202.67)	410.4 (181.46)
	Median	420.0	380.0	345.0	460.0	390.0
	Min/Max	200.0/700.0	120.0/605.0	170.0/760.0	180.0/780.0	120.0/780.0
Endpoint						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	422.8 (230.04)	359.4 (178.89)	278.8 (188.64)	298.3 (189.84)	341.6 (197.59)
	Median	360.0	430.0	180.0	240.0	300.0
	Min/Max	160.0/850.0	110.0/550.0	100.0/670.0	90.0/640.0	90.0/850.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	−3.3 (108.02)	−15.6 (85.57)	−116.9 (115.04)	−145.0 (167.26)	−68.9 (133.20)
	Median	25.0	−30.0	−97.5	−140.0	−50.0
	Min/Max	−235.0/150.0	−120.0/130.0	−350.0/50.0	−400.0/95.0	−400.0/150.0

BIA 9-1067：オピカポン

2.7.2.2.4　内因性要因の検討

2.7.2.2.4.1　年齢による影響（BIA-91067-105）

［5.3.3.3-2］

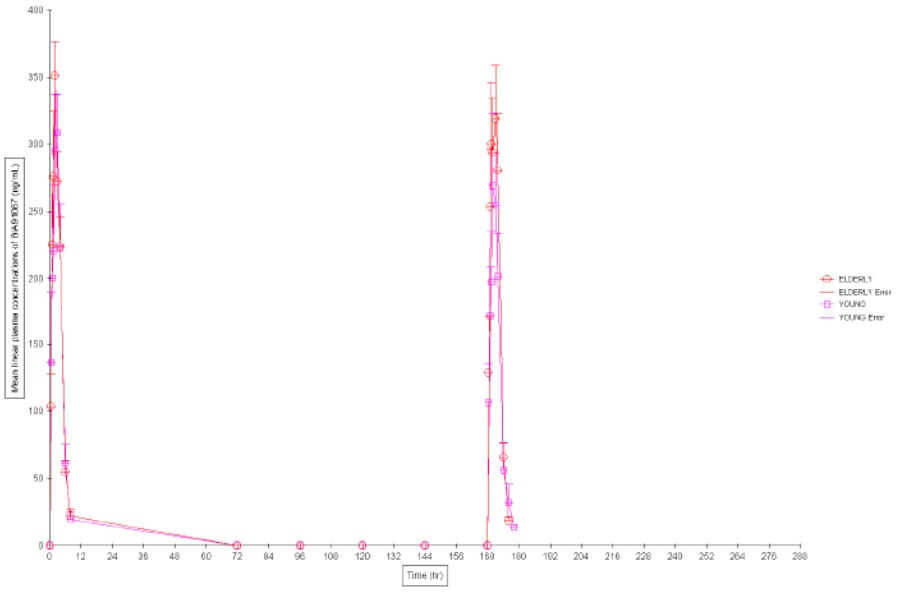
非日本人健康成人男性（31.7±5.9 歳：平均値±標準偏差，以下同様）及び非日本人健康高齢男性（69.5±4.3 歳）を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与し，血漿中オピカポンの薬物動態に及ぼす年齢の影響を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.2.2.4.1-1 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.4.1-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす年齢の影響の評価結果を表 2.7.2.2.4.1-2 に示した．

健康成人男性に対する健康高齢男性の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Day 1 において Cmax が 1.09（0.88～1.34），AUC24h が 1.12（0.88～1.42），Day 7 において Cmax が 1.19（0.92～1.55），AUC24h が 1.28（0.99～1.64），AUCinf が 1.33（1.04～1.70）であった．健康成人男性及び健康高齢男性のいずれにおいても，オピカポン反復投与による曝露量の累積はほとんど認められなかった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす年齢の影響を評価した．S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移を図 2.7.2.2.4.1-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.4.1-3 及び図 2.7.2.2.4.1-3 に示した．

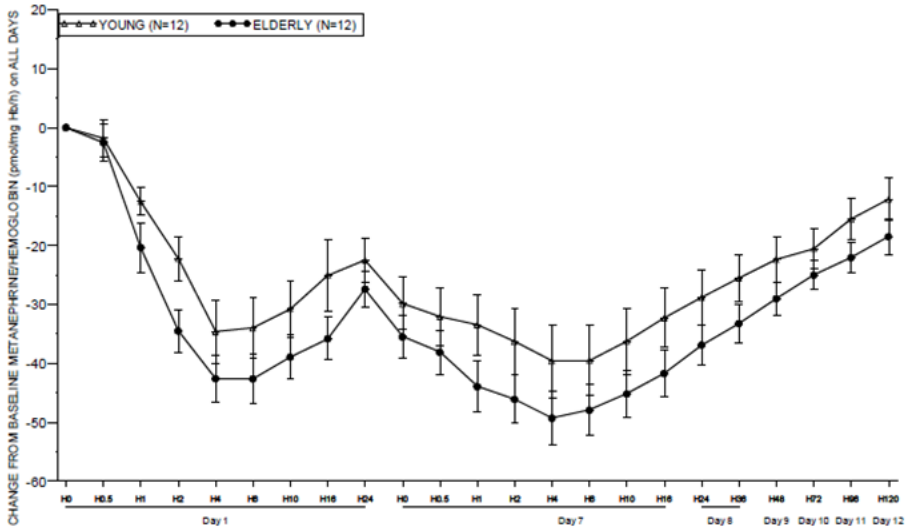
S-COMT 活性阻害作用は，健康成人男性及び健康高齢男性のいずれにおいても長時間持続した．

図 2.7.2.2.4.1-1　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



平均値＋標準誤差
健康成人男性：N = 12，健康高齢男性：N = 12
BIA91067：オピカポン

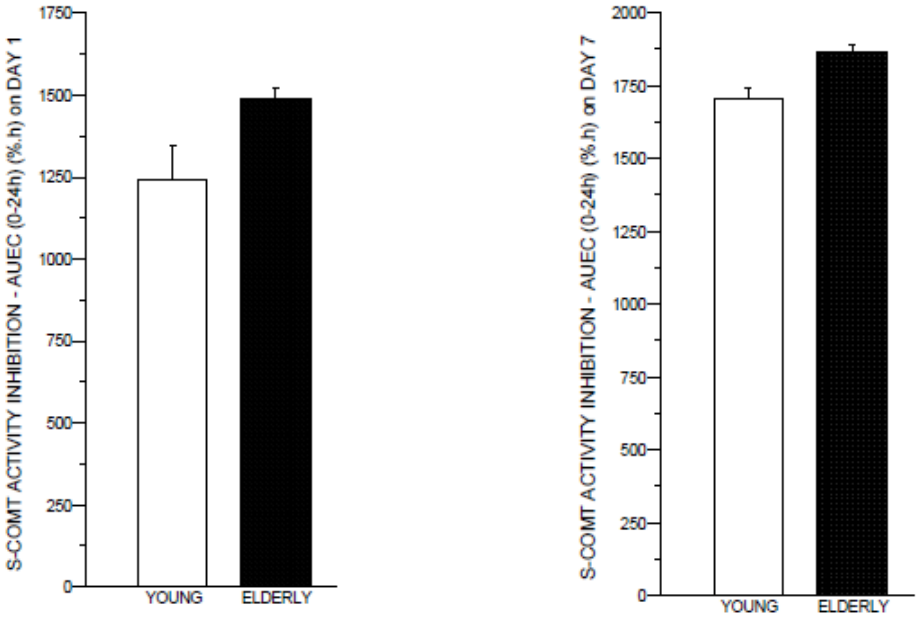
図 2.7.2.2.4.1-2　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移



平均値±標準誤差
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

図 2.7.2.2.4.1-3　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（AUEC%）

＜Day 1＞　　＜Day 7＞



健康成人男性：N = 12，健康高齢男性：N = 12
AUEC(0-24h) (%.h) = AUEC24h%

表 2.7.2.2.4.1-1　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Age Group	Day	Cmax (ng/mL) (SD) CV(%)	Tmax (h) (min-max)	AUClast (ng･h/mL) (SD) CV(%)	AUCinf (ng･h/mL) (SD) CV(%)	T1/2 (h) (SD) CV(%)	CL/F (L/h) (SD) CV(%)	V/F (L) (SD) CV(%)	Robs (SD) CV(%)
Young	1	391.1 (138.0) 35	2.2 (0.5-3.0)	1204.1 (474.7) 39		1.1 (0.4) 33	27.4 (14.0) 51	45.4 (32.6) 72	
	7	382.0 (146.6) 38	2.7 (1.5-4.0)	1112.3 (338.4) 30	1138.6 (338.1) 30	0.9 (0.2) 20	29.9 (13.8) 46	39.2 (19.3) 49	1.0 (0.3) 29
Elderly	1	407.4 (81.1) 20	2.0 (1.0-4.0)	1265.9 (240.6) 19		1.2 (0.4) 30	23.3 (4.2) 18	38.6 (12.6) 33	
	7	439.6 (127.5) 29	2.3 (0.5-4.0)	1413.6 (451.3) 32	1496.3 (431.0) 29	1.0 (0.1) 12	21.9 (7.4) 34	30.4 (12.1) 40	1.1 (0.3) 28

平均値（Tmax 以外），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 12［健康高齢男性 Day 7（AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F）：N = 11］
AUClast = AUC24h (Day 1)，AUC120h (Day 7)

表 2.7.2.2.4.1-2　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUC24h 及び AUCinf）に及ぼす年齢の影響（健康高齢男性／健康成人男性）の評価

	Day 1	Day 7
Cmax (ng/mL)	1.09 (0.88 - 1.34)	1.19 (0.92 - 1.55)
AUC24h (ng･h/mL)	1.12 (0.88 - 1.42)	1.28 (0.99 - 1.64)
AUCinf (ng･h/mL)	—	1.33 (1.04 - 1.70)

幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）

表 2.7.2.2.4.1-3　非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性にオピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

Age group	N	period	S-COMT activity inhibition							
			E_{max} (%)				T_{Emax} (hours)			
			Day 1		Day 7		Day 1		Day 7	
			mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
Young	12	0-24h	74.57	2.36	84.89	1.32	5.667	1.096	4.333	0.482
		0-120h			84.89	1.32			4.333	0.482
Elderly	12	0-24h	79.64	1.60	88.44	0.76	6.167	0.936	3.417	0.313
		0-120h			88.44	0.76			3.417	0.313

E_{max}(%) = Emax%，T_{Emax} = TEmax

2.7.2.2.4.2　　肝機能障害による影響（BIA-91067-106）

［5.3.3.3-3］

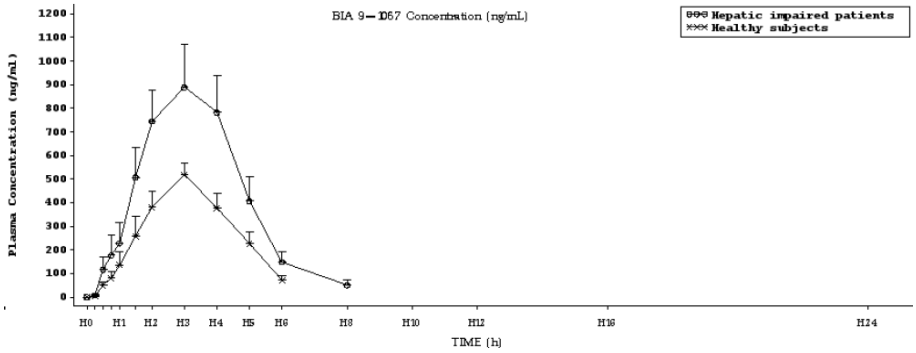
非日本人中等度肝機能障害者（Child Pugh 分類 B）及び肝機能が正常な非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与し，薬物動態に及ぼす中等度の肝機能障害の影響を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.2.2.4.2-1 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.4.2-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能障害の影響の評価結果を表 2.7.2.2.4.2-2 に示した．

肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Cmax が 1.89（1.44～2.49），AUClast が 1.87（1.37～2.56），AUCinf が 1.84（1.35～2.50）であり，肝機能正常者に対して中等度肝機能障害者で高かった．また，オピカポンの血漿蛋白非結合型分率は，評価できた肝機能障害者（5 名）で 0.08～0.27%，肝機能正常者（3 名）で 0.14～0.3%であり，中等度肝機能障害者と肝機能正常者で血漿蛋白結合に違いは認められなかった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす肝機能障害の影響を評価した．S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.4.2-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.4.2-3 に示した．

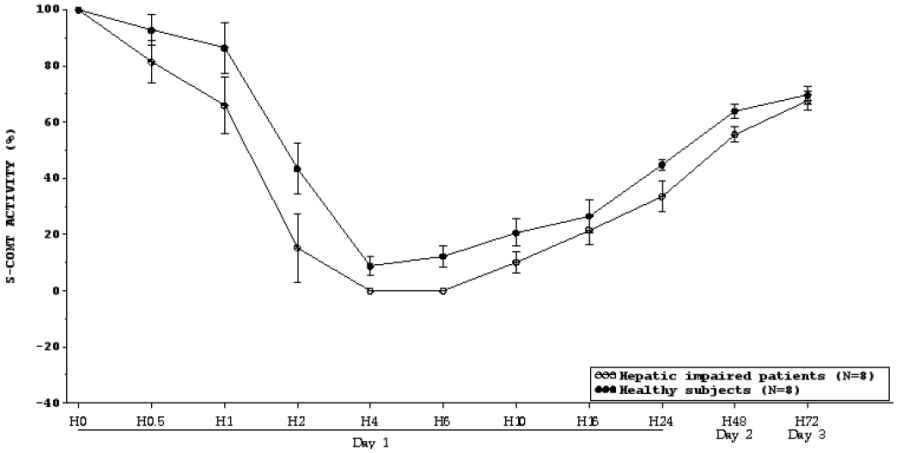
中等度肝機能障害者及び肝機能正常者のいずれにおいても S-COMT 活性に対する強力かつ持続的な阻害が認められた．また，Emax%（オピカポン投与後 72 時間まで）及び AUEC%（オピカポン投与後 72 時間まで）は，肝機能正常者と比べて中等度肝機能障害者で高かった．

図 2.7.2.2.4.2-1　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移



平均値＋標準誤差
中等度肝機能障害者：N = 8，肝機能正常者：N = 8
BIA 9-1067：オピカポン

図 2.7.2.2.4.2-2　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移



平均値±標準誤差

表 2.7.2.2.4.2-1　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
Healthy subjects (N = 8)	Mean	559	3.0	1724	1768	0.9	36.5	29.8
	SD	119	(1.5-4)	503	483	0.3	12.6	6.7
	CV%	21		29	27	30	34	22
Hepatic impaired patients (N = 8)	Mean	1108	3.0	3392	3426	1.2	23.5	17.1
	SD	448	(1.5-4)	1584	1593	0.9	7.0	6.9
	CV%	40		47	47	72	30	40

Tmax：中央値（最小値－最大値）
AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.4.2-2　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす肝障害の影響（中等度肝機能障害者／肝機能正常者）の評価

Parameter		Test / Reference
Cmax	PE(90%CI)	1.89 (1.44; 2.49)
AUClast	PE(90%CI)	1.87 (1.37; 2.56)
AUCinf	PE(90%CI)	1.84 (1.35; 2.50)

Test：中等度肝機能障害者，Reference：肝機能正常者
PE：点推定値，CI：信頼区間，AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.4.2-3　非日本人中等度肝機能障害者及び非日本人肝機能正常者にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

＜Emax%＞

		Raw Data					
Group	N	Mean	SD	SEM	Min	Median	Max
Hepatic impaired patients	8	100.00	0.00	0.00	100.0	100.00	100.0
Healthy subjects	8	91.17	9.67	3.42	79.6	93.42	100.0

＜TEmax＞

		Raw Data					
Group	N	Mean	SD	SEM	Min	Median	Max
Hepatic impaired patients	8	2.500	0.926	0.327	2.00	2.000	4.00
Healthy subjects	8	4.000	1.069	0.378	2.00	4.000	6.00

＜AUEC72h%＞

		Raw Data					
Group	N	Mean	SD	SEM	Min	Median	Max
Hepatic impaired patients	8	4177.603	575.621	203.513	3475.41	4226.091	5068.72
Healthy subjects	8	3566.506	472.267	166.971	2981.23	3406.272	4460.26

2.7.2.2.4.3　　民族による影響（BIA-91067-126）

［5.3.3.3-4］

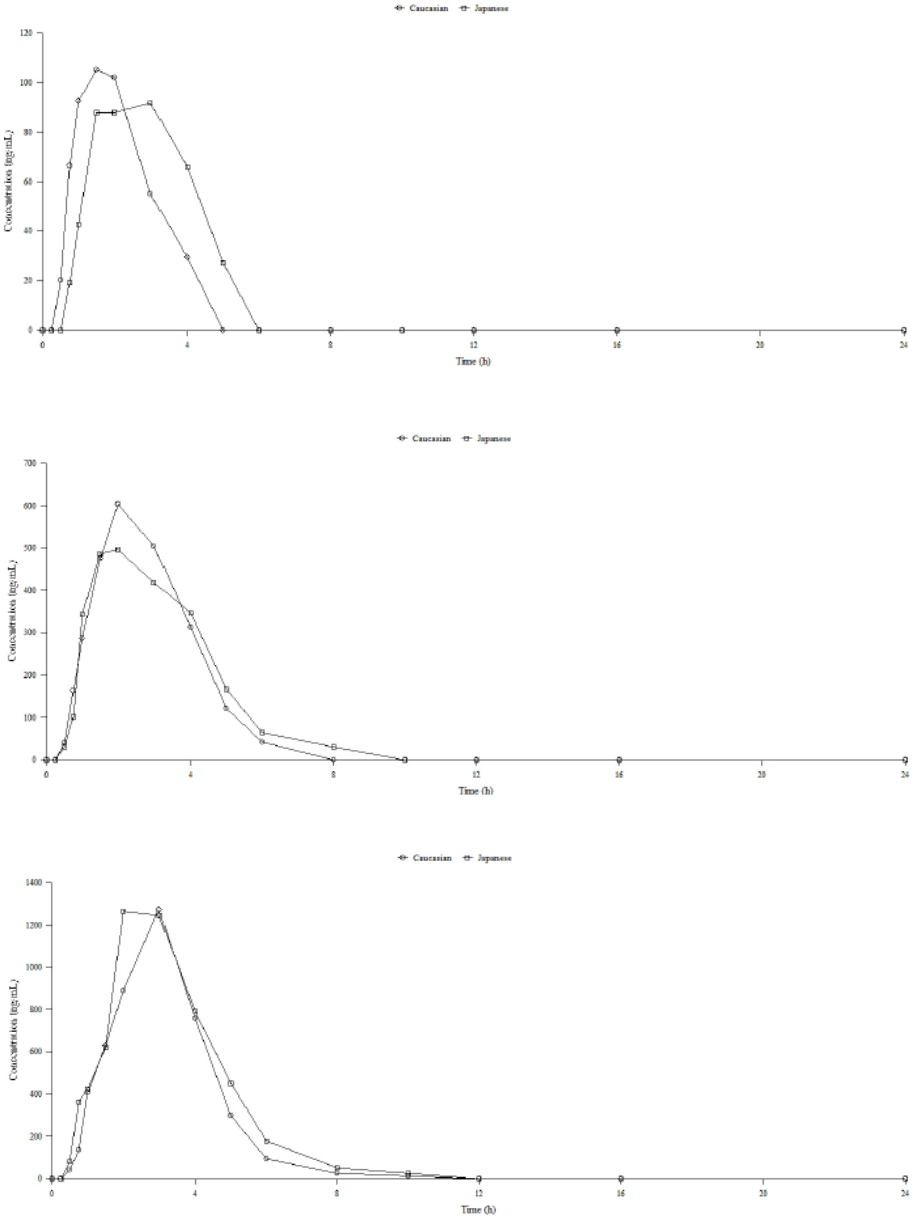
日本人健康成人及び白人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与し，薬物動態に及ぼす民族の影響を評価した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.2.2.4.3-1 及び図 2.7.2.2.4.3-2 に示した．また，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.4.3-1 及び表 2.7.2.2.4.3-2 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす民族の影響の評価結果を表 2.7.2.2.4.3-3 及び表 2.7.2.2.4.3-4 に示した．

白人健康成人に対する日本人健康成人の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値は，Day 1 では，Cmax，AUClast 及び AUCinf でそれぞれ 95.18～115.16%，96.06～126.63%及び 99.59～125.95%であり，Day 10 では，Cmax，AUClast 及び AUCinf でそれぞれ 120.32～134.02%，118.09～136.25%及び 114.80～119.57%であった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす民族差の影響を評価した．S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.4.3-3 及び図 2.7.2.2.4.3-4 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.4.3-5 及び表 2.7.2.2.4.3-6 に示し，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼす民族差の影響の評価結果を表 2.7.2.2.4.3-7 及び表 2.7.2.2.4.3-8 に示した．

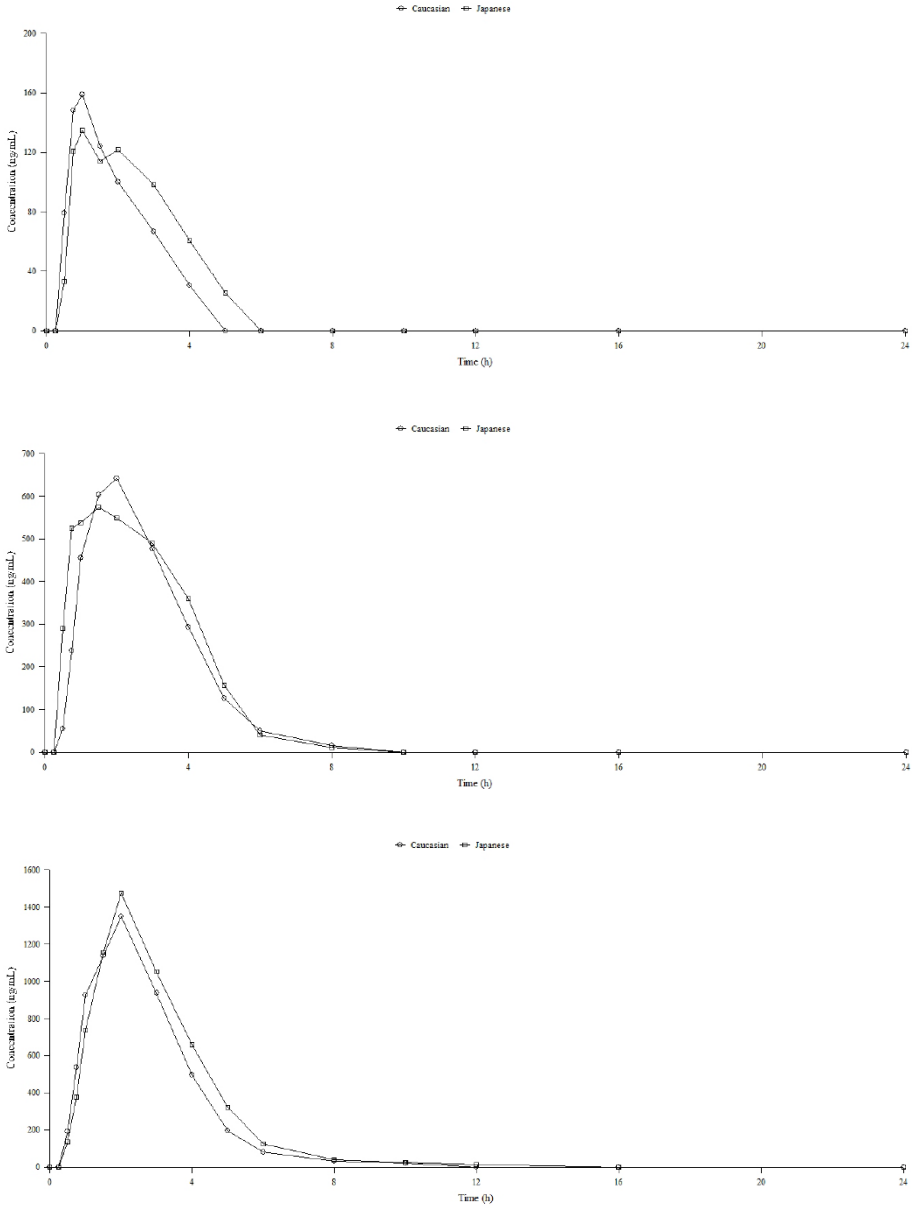
白人健康成人に対する日本人健康成人の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値は，Day 1 では，Emax 及び AUECtau でそれぞれ 99.22～101.48%及び 103.08～140.80%であり，Day 10 では，Emax，AUECtau 及び AUEClast でそれぞれ 96.03～97.75%，92.66～128.59%及び 94.80～111.63%であった.

図 2.7.2.2.4.3-1　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（Day 1）



上図：5 mg 群：N = 13（白人），N = 14（日本人）
中図：25 mg 群：N = 12（白人），N = 14（日本人）
下図：50 mg 群：N = 11（白人），N = 12（日本人）

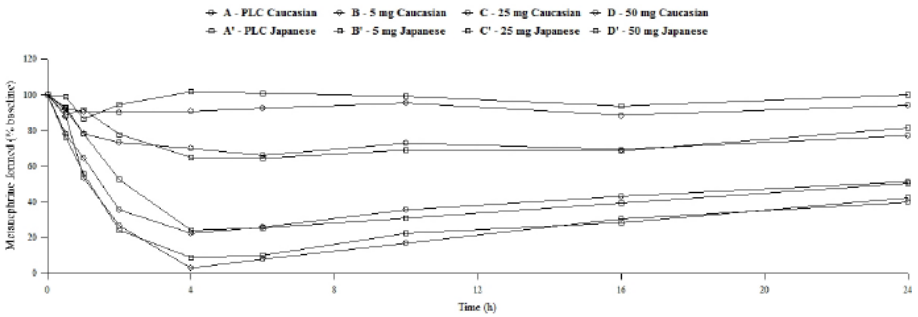
図 2.7.2.2.4.3-2　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（Day 10）



Plasma concentration-time profile 0-24 h displayed to ease appraisal

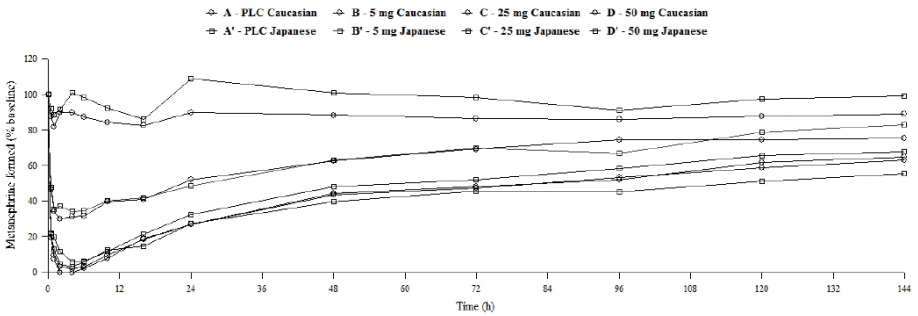
上図：5 mg 群：N = 13（白人），N = 14（日本人）
中図：25 mg 群：N = 12（白人），N = 13（日本人）
下図：50 mg 群：N = 11（白人），N = 12（日本人）

図 2.7.2.2.4.3-3　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5，25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（Day 1）



PLC：プラセボ
プラセボ群：N = 14（白人），N = 14（日本人）
5 mg 群：N = 13（白人），N = 14（日本人）
25 mg 群：N = 12（白人），N = 14（日本人）
50 mg 群：N = 11（白人），N = 12（日本人）
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

図 2.7.2.2.4.3-4　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5，25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（Day 10）



PLC：プラセボ
プラセボ群：N = 14（白人），N = 14（日本人）
5 mg 群：N = 13（白人），N = 14（日本人）
25 mg 群：N = 12（白人），N = 13（日本人）
50 mg 群：N = 11（白人），N = 12（日本人）
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.4.3-1　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Day 1）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Japanese							
5 mg	176 (53.2)	2.0 (1.0-5.0)	319 (48.2)	357 (45.6)	0.72 (22.0)	16.0 (32.5)	16.7 (40.8)
25 mg	797 (40.5)	2.0 (1.0-8.0)	1886 (36.7)	1976 (34.1)	0.96 (40.0)	13.8 (29.1)	20.1 (71.0)
50 mg	1736 (21.9)	2.0 (0.75-5.0)	4438 (25.9)	4470 (25.7)	1.2 (33.1)	12.0 (29.9)	20.2 (46.2)
Matched Caucasian							
5 mg	182 (35.4)	2.0 (0.75-5.0)	267 (42.3)	338 (14.4)	0.75 (22.5)	15.1 (15.0)	16.3 (28.1)
25 mg	794 (49.3)	2.0 (1.5-4.0)	2013 (39.7)	2039 (39.1)	0.8 (34.8)	14.4 (45.8)	16.8 (64.8)
50 mg	1540 (32.0)	3.0 (1.5-3.0)	3727 (46.3)	3756 (46.2)	1.3 (57.9)	15.9 (44.5)	25.2 (45.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
AUC_{0-t} = AUClast = AUC24h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf
［日本人 5 mg：N = 14（AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F：N = 11）］，［日本人 25 mg：N = 14（AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F：N = 13）］，［日本人 50 mg：N = 12］，［白人 5 mg：N = 13（AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F：N = 10）］，［白人 25 mg：N = 11］，［白人 50 mg：N = 11］

表 2.7.2.2.4.3-2　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Day 10）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)	R_O
Japanese								
5 mg	276 (47.0)	2.0 (0.75-5.0)	441 (31.6)	465 (31.2)	0.8 (29.5)	12.3 (41.6)	15.3 (70.2)	1.47 (21.2)
25 mg	959 (28.5)	2.0 (0.5-4.0)	2222 (18.3)	2240 (18.1)	0.9 (17.1)	11.5 (18.4)	14.5 (23.9)	1.20 (24.5)
50 mg	1785 (24.1)	2.0 (1.0-4.0)	4464 (20.9)	4510 (20.8)	2.28 (42.0)	11.6 (22.4)	37.9 (49.2)	1.05 (28.9)
Matched Caucasian								
5 mg	226 (48.4)	1.0 (0.5-5.0)	349 (48.4)	409 (35.9)	0.7 (12.3)	17.5 (61.0)	15.0 (34.5)	1.17 (31.8)
25 mg	774 (46.6)	2.0 (1.0-4.0)	2024 (40.5)	2056 (39.7)	1.1 (20.1)	14.8 (53.6)	21.6 (38.9)	0.96 (15.2)
50 mg	1550 (42.2)	1.5 (0.5-3.0)	3999 (44.3)	4028 (44.3)	1.4 (49.8)	14.8 (45.8)	25.5 (19.1)	1.08 (13.8)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
AUC_{0-t} = AUClast = AUC144h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf，R_o = Robs
［日本人 5 mg：N = 14（Robs：N = 11）］，［日本人 25 mg：N = 13（Robs：N = 12）］，［日本人 50 mg：N = 12］，［白人 5 mg：N = 13（AUCinf，T1/2 及び V/F：N = 11，Robs：N = 10）］，［白人 25 mg：N = 12（Robs：N = 11）］，［白人 50 mg：N = 11］

表 2.7.2.2.4.3-3　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 1）

Comparison	Cmax PE (90%CI)	AUClast PE (90%CI)	AUCinf PE (90%CI)
オピカポン 5 mg （日本人／白人）	95.18 (68.62; 132.02)	126.63 (88.71; 180.75)	120.36 (88.88; 162.98)
オピカポン 25 mg （日本人／白人）	105.28 (74.73; 148.31)	96.06 (73.73; 125.14)	99.59 (76.65; 129.39)
オピカポン 50 mg （日本人／白人）	115.16 (93.53; 143.04)	125.99 (96.68; 164.20)	125.95 (96.88; 163.74)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

表 2.7.2.2.4.3-4　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤を 5，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 10）

Comparison	Cmax PE (90%CI)	AUClast PE (90%CI)	AUCinf PE (90%CI)
オピカポン 5 mg （日本人／白人）	123.32 (84.21; 180.58)	136.25 (100.51; 184.69)	114.80 (89.81; 146.75)
オピカポン 25 mg （日本人／白人）	134.02 (100.73; 178.32)	118.09 (93.14; 149.71)	116.75 (60.49; 139.51)
オピカポン 50 mg （日本人／白人）	120.32 (95.13; 152.20)	119.18 (93.11; 152.56)	119.57 (93.44; 152.99)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC144h

表 2.7.2.2.4.3-5　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5，25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Day 1）

	E_0 (ng/mL/min)	E_{max} (ng/mL/min)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (ng/mL/min.h)
Japanese					
Placebo	43.8±24.2	34.5±22.0	5.96±6.74	21.9±18.9	1024±501
5 mg	52.3±23.1	30.1±18.6	6.71±4.34	47.5±25.7	903±418
25 mg	49.3±17.0	9.71±7.29	6.04±4.85	82.1±13.6	474±175
50 mg	69.3±26.0	2.83±5.23	2.71±1.66	96.9±5.86	461±242
Matched Caucasian					
Placebo	47.1±20.4	36.1±20.5	6.29±7.03	27.6±22.9	1040±468
5 mg	50.9±17.6	30.9±16.7	6.23±5.02	46.1±25.3	881±399
25 mg	49.2±18.7	9.28±15.0	2.96±1.60	85.4±20.8	476±440
50 mg	62.6±19.3	1.07±3.54	3.50±1.18	97.4±8.57	398±155

平均値±標準偏差
日本人 placebo：N = 14，日本人 5 mg：N = 14，日本人 25 mg：N = 14，日本人 50 mg：N = 12，
白人 placebo：N = 14，白人 5 mg：N = 13，白人 25 mg：N = 12，白人 50 mg：N = 11
$[(E_0–E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h

表 2.7.2.2.4.3-6　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5，25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Day 10）

	E_0 (ng/mL/min)	E_{max} (ng/mL/min)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (ng/mL/min.h)	$AUEC_{0-144}$ (ng/mL/min.h)
Japanese						
Placebo	43.8±24.2	33.7±22.4	17.8±33.6	26.0±15.2	993±494	6167±3006
5 mg	52.3±23.1	13.6±8.55	6.07±7.32	75.0±17.3	512±227	4837±1875
25 mg	49.7±17.7	2.51±4.79	2.42±1.79	95.5±8.83	207±137	3459±1043
50 mg	69.3±26.0	1.82±4.40	1.75±0.941	97.9±5.21	229±162	3939±1750
Caucasian						
Placebo	47.1±20.4	34.5±18.4	11.9±12.9	27.8±22.0	971±476	5914±2855
5 mg	50.9±17.6	13.3±11.7	2.00±1.22	78.0±18.8	487±275	4699±1682
25 mg	49.2±18.7	0.730±2.53	1.42±1.04	97.0±3.33	161±129	3135±1155
50 mg	62.6±19.3	0.00±0.00	1.18±0.560	100±0.00	194±92.8	3920±1245

平均値±標準偏差
日本人 placebo：N = 14，日本人 5 mg：N = 14，日本人 25 mg：N = 13，日本人 50 mg：N = 12，
白人 placebo：N = 14，白人 5 mg：N = 13，白人 25 mg：N = 12，白人 50 mg：N = 11
$[(E_0–E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-144}$ = AUEC144h

表 2.7.2.2.4.3-7　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5，25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUECtau）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 1）

Comparison	Emax PE (90%CI)	AUECtau PE (90%CI)
プラセボ（日本人／白人）	72.29 (46.52; 112.31)	98.78 (72.48; 134.62)
オピカポン 5 mg（日本人／白人）	101.48 (73.95; 139.24)	104.43 (68.58; 159.03)
オピカポン 25 mg（日本人／白人）	99.22 (82.82; 118.87)	140.80 (80.39; 246.59)
オピカポン 50 mg（日本人／白人）	99.74 (93.97; 105.85)	103.08 (65.91; 161.22)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUECtau = AUEC24h

表 2.7.2.2.4.3-8　日本人健康成人及び白人健康成人に，オピカポン Cap-B 製剤 5，25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax，AUECtau 及び AUEClast）に及ぼす民族差の影響（日本人／白人）の評価（Day 10）

Comparison	Emax PE (90%CI)	AUECtau PE (90%CI)	AUEClast PE (90%CI)
プラセボ（日本人／白人）	91.31 (63.53; 131.22)	105.89 (75.16; 149.19)	109.87 (74.57; 161.88)
オピカポン 5 mg（日本人／白人）	96.25 (82.35; 112.49)	105.16 (71.23; 139.09)	100.49 (74.50; 135.54)
オピカポン 25 mg（日本人／白人）	96.03 (91.16; 101.17)	128.59 (71.82; 185.37)	111.63 (86.20; 144.56)
オピカポン 50 mg（日本人／白人）	97.75 (94.92; 100.67)	92.66 (48.03; 178.75)	94.80 (68.83; 130.58)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUECtau = AUEC24h，AUEClast = AUEC144h

2.7.2.2.5　外因性要因の検討

2.7.2.2.5.1　食事の影響（BIA-91067-104，BIA-91067-128，ONO-2370-03）

［5.3.1.1-1～5.3.1.1-3］

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で空腹時又は食後（高脂肪食）単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響（BIA-91067-104），非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 12 日間夜

に反復経口投与したときの空腹時（Day 9）及び食後（Day 10，標準食）の薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす食事の影響（BIA-91067-128），日本人健康成人男性を対象に，オピカポン国内最終処方錠剤（以下，オピカポン Tab-B 製剤とする．）を 50 mg の投与量で空腹時又は食後（標準食）単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響（ONO-2370-03）を検討した．本試験の結果については，［2.7.1.2.1.6～2.7.1.2.1.8］に示した．

2.7.2.2.5.2 レボドパ／ベンセラジド即放性製剤との併用単回投与による薬物相互作用（BIA-91067-107）

［5.3.3.4-1］

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を空腹時に単回経口投与したときのレボドパ，3-OMD，ベンセラジドの薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.2.2.5.2-1 に示した．また，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.2-1 に，血漿中レボドパ，3-OMD 及びベンセラジドの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.2-2～表 2.7.2.2.5.2-4 に示した．

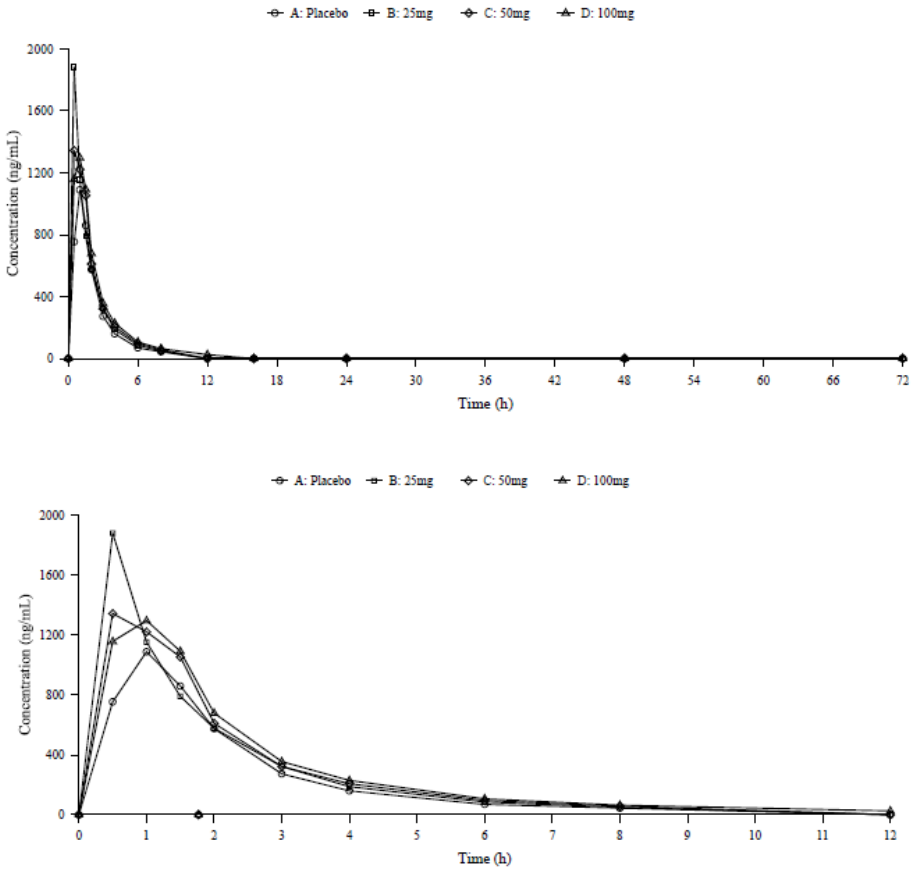
プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100 mg）併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Cmax が 126.76%（96.66～166.25%）～147.00%（113.49～190.41%），AUCinf が 128.72%（117.28～141.26%）～134.40%（121.86～148.23%）であった．血漿中レボドパの Cmax 及び AUCinf は，プラセボを併用したときと比べてオピカポン 25 及び 50 mg を併用したときに有意な増加が認められた．なお，レボドパの Cmax はオピカポンの用量増加に伴って低下したことから，オピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤との相互作用が吸収相で生じる可能性が示唆された．血漿中 3-OMD の Cmax 及び AUCinf は，オピカポンの用量依存的に減少し，プラセボを併用したときと比べてオピカポン 50 及び 100 mg を併用したときに有意な差が認められた．血漿中ベンセラジドの Cmax 及び AUCinf は，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な増加が認められた．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.5.2-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.2-5 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.2-6 に示した．

プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100 mg）併用投与の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Emax が 3.85%（-

11.23～18.93%）～35.56%（21.21～49.91%），AUEC24h が 19.59%（15.34～25.01%）～44.42%（35.22～56.03%）であった．S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h は，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な阻害が認められた．

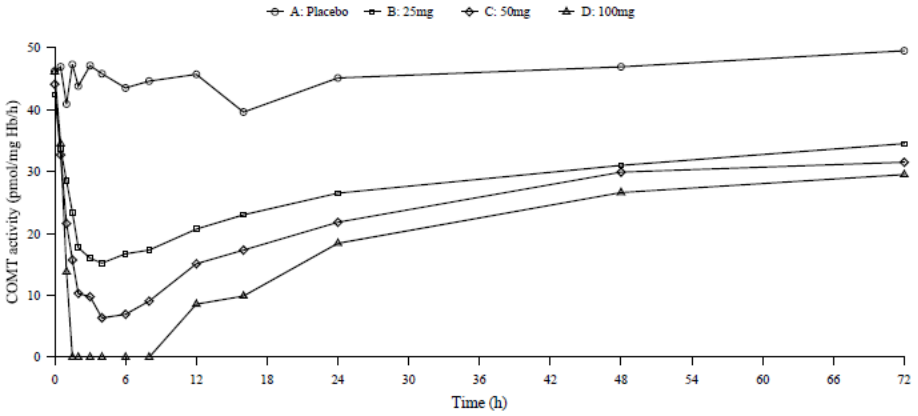
図 2.7.2.2.5.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.

各群：N = 16（100 mg 群：N = 14）

図 2.7.2.2.5.2-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移



各群：N = 16（100 mg 群：N = 14）

表 2.7.2.2.5.2-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
プラセボ	1453 (38.6)	1.00 (0.5-1.5)	2524 (34.1)	2641 (32.8)	2.39 (32.9)
オピカポン 25 mg	2176 (51.7)	0.50 (0.5-2.0)	3241 (30.6)	3371 (29.6)	2.47 (29.6)
オピカポン 50 mg	1920 (42.0)	1.00 (0.5-1.5)	3289 (21.5)	3429 (20.6)	3.02 (27.8)
オピカポン # 100 mg	1870 (46.3)	1.00 (0.5-1.5)	3463 (28.7)	3620 (28.2)	3.11 (30.9)

平均値（CV%）
N = 16，#：N = 14
Tmax：中央値（最小値－最大値），AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.5.2-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	147.00 (113.49; 190.41)	129.73 (117.88; 142.76)	128.72 (117.28; 141.26)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	132.66 (102.42; 171.83)	134.40 (122.13; 147.90)	133.61 (121.74; 146.63)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	126.76 (96.66; 166.25)	134.85 (121.92; 149.16)	134.40 (121.86; 148.23)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，　AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.2-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	91.54 (83.20; 100.70)	94.78 (85.55; 105.01)	93.57 (85.95; 101.86)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	80.78 (73.43; 88.87)	83.34 (75.22; 92.33)	84.92 (78.00; 92.44)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	70.40 (63.67; 77.83)	64.90 (58.27; 72.29)	68.63 (62.77; 75.05)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，　AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.2-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	260.86 (186.60; 364.66)	356.05 (254.29; 498.53)	312.96 (242.21; 404.38)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	332.83 (238.09; 465.27)	479.10 (342.18; 670.82)	304.08 (237.40; 389.49)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	345.90 (243.03; 492.31)	520.53 (365.06; 742.19)	328.72 (255.26; 423.31)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，　AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.2-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	46.2±26.0	37.4±18.5	11.5±20.4	16.9±10.9	1050±579	3311±1864
BIA 9-1067 25 mg	42.4±20.0	13.3±12.0	3.41±1.95	72.8±19.3	512±320	1972±996
BIA 9-1067 50 mg	44.1±19.3	3.98±6.16	3.78±1.45	91.3±12.9	364±216	1718±867
BIA 9-1067 100 mg	46.1±29.4	0.62±2.32	2.18±1.60	98.1±6.93	244±181	1458±791

平均値±標準偏差
各群：N = 16（100 mg 群：N = 14）
BIA 9-1067：オピカポン，$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

表 2.7.2.2.5.2-6　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Parameters		BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
E_{max}	PE	35.56	10.62	3.85
(pmol/mg Hb/h)	90% CI	21.21; 49.91	-3.73; 24.97	-11.23; 18.93
$AUEC_{0-24}$	PE	44.42	33.66	19.59
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	35.22; 56.03	26.69; 42.46	15.34; 25.01
$AUEC_{0-72}$	PE	59.98	53.27	46.44
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	54.35; 66.20	48.27; 58.79	41.85; 51.52

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

2.7.2.2.5.3　レボドパ／カルビドパ即放性製剤との併用単回投与による薬物相互作用（BIA-91067-108）

［5.3.3.4-2］

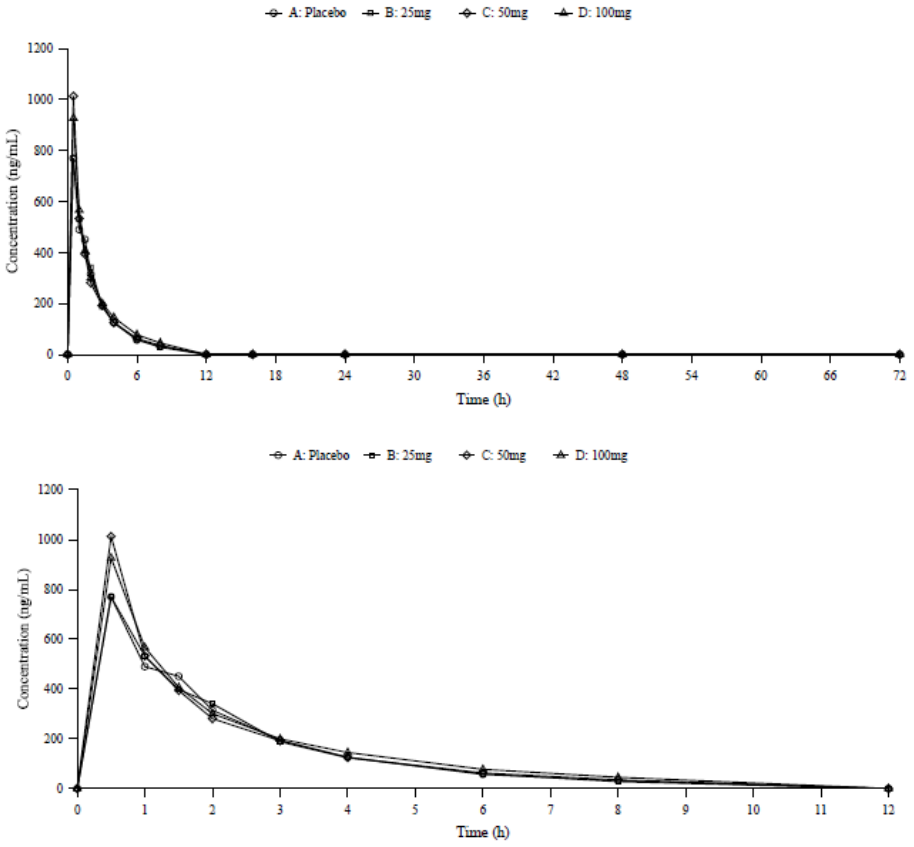
非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時に単回経口投与したときのレボドパ，3-OMD，カルビドパの薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.2.2.5.3-1 に示した．また，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.3-1 に，血漿中レボドパ，3-OMD 及びカルビドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.3-2～表 2.7.2.2.5.3-4 に示した．

プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100 mg）併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Cmax が 103.75%（91.04～118.23%）～128.46%（112.83～146.25%），AUCinf が 103.13%（94.02～131.12%）～116.64%（106.34～127.94%）であった．血漿中レボドパの Cmax 及び AUCinf は，プラセボを併用したときと比べてオピカポン 50 及び 100 mg を併用したときに有意に増加した．なお，レボドパの Cmax はオピカポン 50 mg 併用投与時と比べ 100 mg 併用投与時に低下したことから，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤との相互作用が吸収相で生じる可能性が示唆された．血漿中 3-OMD の Cmax 及び AUCinf は，オピカポンの用量依存的に減少し，プラセボを併用したときと比べてオピカポン 50 及び 100 mg を併用したときに有意な差が認められた．血漿中カルビドパの Cmax 及び AUCinf は，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な差が認められなかった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.5.3-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.3-5 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.3-6 に示した．

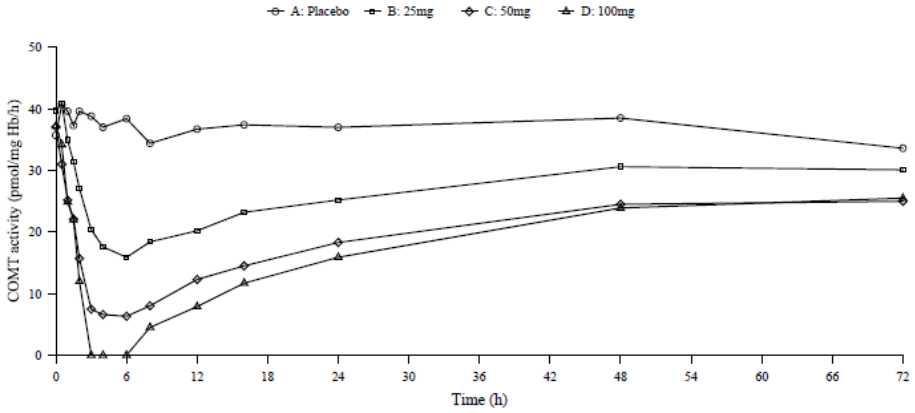
プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100 mg）併用投与の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Emax が 8.86%（-4.04～21.76%）～45.92%（33.02～58.82%）及び AUEC24h が 25.63%（21.85～30.06%）～53.06%（45.24～62.23%）であった．S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h は，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な阻害が認められた．

図 2.7.2.2.5.3-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
プラセボ群：N = 14，25 mg 群及び 100 mg 群：N =15，50 mg 群：N = 16

図 2.7.2.2.5.3-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移



プラセボ群：N = 14，25 mg 群及び 100 mg 群：N =15，50 mg 群：N = 16

表 2.7.2.2.5.3-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
プラセボ #	889 (34.6)	0.5 (0.5-1.5)	1629 (26.9)	1733 (24.9)	2.08 (24.4)
オピカポン ## 25 mg	896 (33.5)	0.5 (0.5-2.0)	1629 (24.2)	1739 (23.6)	2.10 (22.1)
オピカポン 50 mg	1088 (29.0)	0.5 (0.5-3.0)	1727 (23.5)	1853 (22.5)	2.29 (20.9)
オピカポン ## 100 mg	1014 (26.4)	0.5 (0.5-1.5)	1853 (19.5)	1995 (18.9)	2.69 (27.5)

平均値（CV%）
N = 16，#：N = 14，##：N = 15
Tmax：中央値（最小値－最大値），AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.5.3-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	103.75 (91.04; 118.23)	103.35 (93.55; 114.17)	103.13 (94.02; 113.12)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	128.46 (112.83; 146.25)	109.29 (98.99; 120.64)	109.85 (100.22; 120.41)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	118.14 (103.67; 134.63)	115.70 (104.73; 127.82)	116.64 (106.34; 127.94)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，　AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.3-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	94.06 (85.11; 103.95)	92.04 (79.53; 106.52)	93.59 (83.66; 104.71)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	85.42 (77.35; 94.33)	75.09 (64.94; 86.82)	79.57 (71.18; 88.95)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	82.06 (74.26; 90.69)	68.15 (58.89; 78.87)	72.60 (64.89; 81.22)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.3-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	99.77 (83.50; 119.21)	106.16 (82.75; 136.19)	106.05 (83.15; 135.25)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	92.92 (77.87; 110.89)	103.18 (80.61; 132.08)	103.37 (81.22; 131.56)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	86.96 (72.78; 103.91)	95.35 (74.33; 122.32)	95.88 (75.18; 122.28)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.3-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	35.7±9.88	30.8±10.3	27.1±26.9	14.1±10.8	891±253	2664±796
BIA 9-1067 25 mg	39.7±14.0	14.0±14.7	6.13±3.80	70.0±23.3	538±341	1935±987
BIA 9-1067 50 mg	37.1±13.3	4.36±4.99	3.94±1.44	89.6±10.0	324±156	1433±554
BIA 9-1067 100 mg	37.2±12.6	2.03±3.29	2.87±1.68	95.7±6.47	255±142	1325±502

平均値±標準偏差
プラセボ群：N = 14，25 mg 群及び 100 mg 群：N =15，50 mg 群：N = 16
BIA 9-1067：オピカポン，$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

表 2.7.2.2.5.3-6　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Parameters		BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
E_{max}	PE	45.92	12.76	8.86
(pmol/mg Hb/h)	90% CI	33.02; 58.82	-0.04; 25.56	-4.04; 21.76
$AUEC_{0-24}$	PE	53.06	34.27	25.63
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	45.24; 62.23	29.24; 40.15	21.85; 30.06
$AUEC_{0-72}$	PE	67.98	52.92	49.23
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	61.24; 75.47	47.70; 58.71	44.35; 54.65

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

2.7.2.2.5.4　レボドパ／ベンセラジド徐放性製剤との併用単回投与による薬物相互作用（BIA-91067-109）

［5.3.3.4-3］

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を空腹時に単回経口投与したときのレボドパ，3-OMD，ベンセラジドの薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.2.2.5.4-1 に示した．また，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.4-1 に，血漿中レボドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.4-2 及び表 2.7.2.2.5.4-3 に示した．

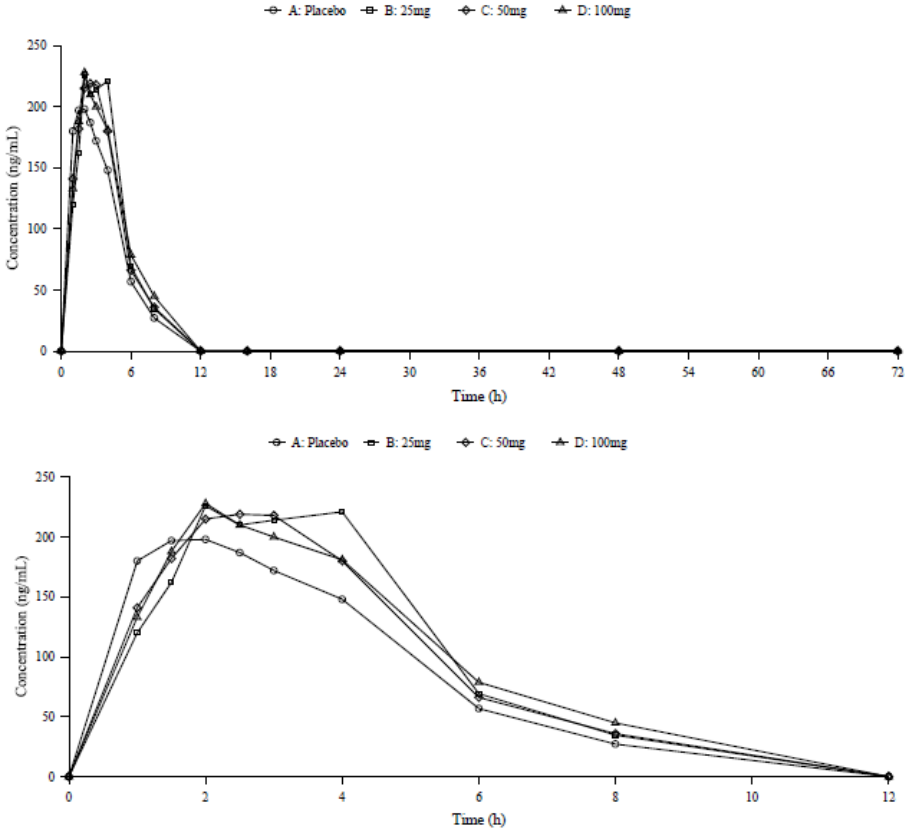
プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100 mg）併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Cmax が 105.47%（87.65～126.92%）～126.27%（104.93～151.95%），AUCinf が 112.55%（94.95～133.41%）～125.86%（106.17～149.20%）であった．オピカポン 25 mg を併用したときの血漿中レボドパの Cmax，オピカポン 100 mg を併用したときの血漿中レボドパの AUCinf は，プラセボを併用したときと比べて有意に増加した．なお，レボドパの Cmax はオピカポンの用量増加に伴って低下したことから，オピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤との相互作用が吸収相で生じる可能性が示唆された．血漿中 3-OMD の Cmax 及び AUCinf は，オピカポンの用量依存的に減少し，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な差が認められた．なお，オピカポンがベンセラジドの曝露量に及ぼす影響について評価することができなかった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.5.4-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.4-4 に，

S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.4-5 に示した.

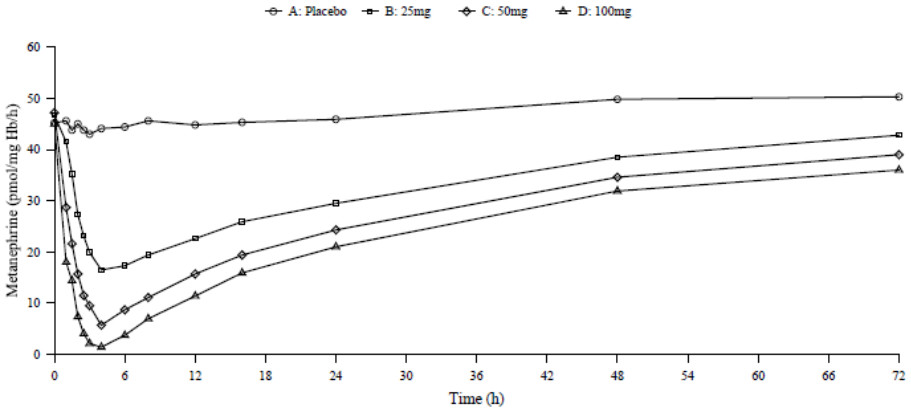
プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100 mg）併用投与の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Emax が 2.03%（-6.48～10.54%）～38.03%（29.52～46.54%），AUEC24h が 27.08%（24.93～29.41%）～53.19%（48.97～57.77%）であった．S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h は，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な阻害が認められた.

図 2.7.2.2.5.4-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
プラセボ群及び 25 mg 群：N = 21，50 mg 群及び 100 mg 群：N = 22

図 2.7.2.2.5.4-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移



プラセボ群及び 25 mg 群：N = 21，50 mg 群及び 100 mg 群：N = 22
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.5.4-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
プラセボ	260 (46.0)	2.00 (1.0-4.0)	933 (45.3)	1086 # (35.0)	2.34 # (68.9)
オピカポン 25 mg	314 (35.2)	2.50 (1.0-4.0)	1084 (36.7)	1190 # (37.0)	2.14 # (50.1)
オピカポン 50 mg	266 (29.2)	2.50 (1.0-4.0)	1064 (34.3)	1181 (31.6)	2.39 (46.5)
オピカポン 100 mg	263 (36.0)	2.00 (1.0-6.0)	1140 (51.9)	1326 # (45.6)	3.34 # (84.6)

平均値（CV%）
N = 20，#：N = 19
Tmax：中央値（最小値－最大値），AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.5.4-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
25 mg BIA 9-1067/ Placebo	126.27 (104.93; 151.95)	124.19 (101.20, 152.41)	112.55 (94.95; 133.41)
50 mg BIA 9-1067 / Placebo	109.68 (91.14; 131.98)	124.47 (101.43; 152.75)	117.71 (99.59; 139.12)
100 mg BIA 9-1067 / Placebo	105.47 (87.65; 126.92)	123.02 (100.24; 150.97)	125.86 (106.17; 149.20)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.4-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
25 mg BIA 9-1067/ Placebo	79.77 (67.07; 94.87)	78.70 (63.08; 98.20)	81.25 (69.18; 95.43)
50 mg BIA 9-1067 / Placebo	67.25 (56.55; 79.28)	63.43 (50.83; 79.14)	66.99 (57.04; 78.86)
100 mg BIA 9-1067 / Placebo	52.44 (44.09; 62.36)	39.21 (31.42; 48.92)	50.04 (42.61; 58.78)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.4-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	45.2±14.9	40.4±14.4	2.43±1.18	10.3±10.9	1082±327	3431±1028
BIA 9-1067 25 mg	46.7±16.7	15.4±7.38	4.25±0.967	66.3±10.7	594±228	2384±882
BIA 9-1067 50 mg	47.2±16.4	5.25±5.46	3.23±1.01	89.6±10.8	412±166	2002±696
BIA 9-1067 100 mg	45.0±18.3	0.820±2.53	2.15±0.998	98.8±3.75	309±137	1759±597

平均値±標準偏差
各群：N = 20
BIA 9-1067；オピカポン，$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

表 2.7.2.2.5.4-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-24}$ PE (90%CI)	$AUEC_{0-72}$ PE (90%CI)
25 mg BIA 9-1067/ Placebo	38.03 (29.52; 46.54)	53.19 (48.97; 57.77)	69.95 (64.97; 71.07)
50 mg BIA 9-1067 / Placebo	13.00 (4.49; 21.51)	36.56 (33.66; 39.72)	57.50 (54.98; 60.14)
100 mg BIA 9-1067 / Placebo	2.03 (-6.48; 10.54)	27.08 (24.93; 29.41)	50.58 (48.37; 52.90)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

2.7.2.2.5.5 レボドパ／カルビドパ徐放性製剤との併用単回投与による薬物相互作用（BIA-91067-110）

［5.3.3.4-4］

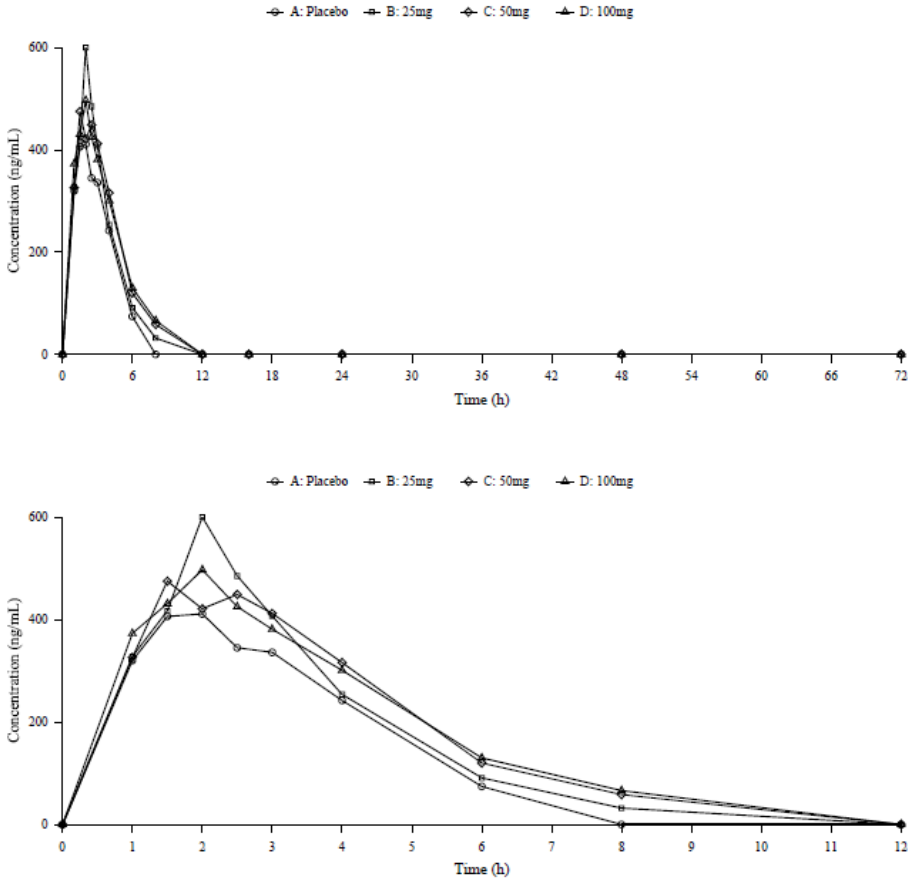
非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を空腹時に単回経口投与したときのレボドパ，3-OMD，カルビドパの薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.2.2.5.5-1 に示した．また，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.5-1 に，血漿中レボドパ，3-OMD 及びカルビドパの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.5-2～表 2.7.2.2.5.5-4 に示した．

プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100mg）併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Cmax が 108.09%（91.56～127.61%）～134.33%（113.78～158.58%），AUCinf が 123.29%（106.88～142.21%）～138.14%（119.76～159.34%）であった．血漿中レボドパの Cmax 及び AUCinf は，プラセボを併用したときと比べてオピカポン 25 及び 50 mg を併用したときに有意に増加した．なお，レボドパの Cmax はオピカポンの用量増加に伴って低下したことから，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤との相互作用が吸収相で生じる可能性が示唆された．血漿中 3-OMD の Cmax 及び AUCinf は，オピカポンの用量依存的に減少し，プラセボを併用したときと比べてオピカポン 50 及び 100 mg を併用したときに有意な差が認められた．血漿中カルビドパの Cmax は，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な差が認められなかった．血漿中カルビドパの AUCinf は，プラセボを併用したときと比べてオピカポン 25 及び 50 mg を併用したときに有意に増加した．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.5.5-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.5-5 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.5-6 に示した．

プラセボ併用投与に対するオピカポン（25，50 及び 100mg）併用投与の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Emax が 8.03%（-3.21～19.26%）～42.15%（30.92～53.38%），AUEC24h が 27.57%（22.53～33.72%）～50.30%（41.12～61.53%）であった．S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h は，検討したすべての用量で，プラセボを併用したときと比べてオピカポンを併用したときに有意な阻害が認められた．

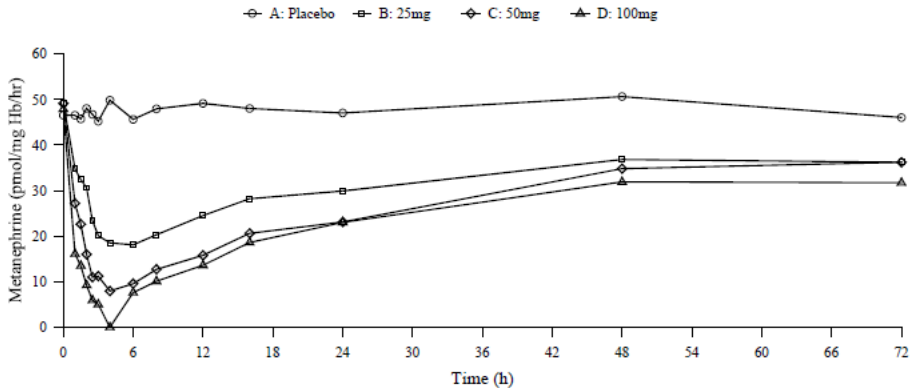
図 2.7.2.2.5.5-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.

各群：N = 12（50 mg 群：N = 11）

図 2.7.2.2.5.5-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの平均 S-COMT 活性の推移



各群：N = 12（50 mg 群：N = 11）
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.5.5-1　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
プラセボ	554 (39.8)	1.5 (1.0-4.0)	1575 (33.1)	1677 (32.3)	1.34 (20.3)
オピカポン 25 mg	716 (28.2)	2.0 (1.0-3.0)	1886 (21.0)	1986 (19.9)	1.47 (13.7)
オピカポン # 50 mg	673 (40.1)	2.0 (1.0-3.0)	1997 (19.5)	2144 (20.4)	1.67 (20.4)
オピカポン 100 mg	570 (23.9)	2.0 (1.0-3.0)	2059 (18.1)	2215 (17.2)	1.93 (28.9)

平均値（CV%）
N = 12，#：N = 11
Tmax：中央値（最小値－最大値），AUClast = AUC72h

表 2.7.2.2.5.5-2　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	134.33 (113.78; 158.58)	124.64 (107.74; 144.19)	123.29 (106.88; 142.21)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	120.58 (101.61; 143.09)	130.43 (112.26; 151.55)	130.99 (113.08; 151.74)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	108.09 (91.56; 127.61)	136.80 (118.25; 158.26)	138.14 (119.76; 159.34)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.5-3　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	96.02 (86.23; 106.91)	92.42 (78.81; 108.39)	93.88 (84.00; 104.92)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	75.29 (67.39; 84.12)	69.94 (59.33; 82.44)	75.59 (67.38; 84.77)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	63.65 (57.16; 70.87)	56.02 (47.76; 65.69)	63.43 (56.76; 70.89)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.5-4　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ（Cmaxt 及び AUC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	124.68 (99.28; 156.58)	142.25 (112.99; 179.07)	139.17 (112.04; 172.89)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	119.07 (94.31; 150.33)	140.40 (110.90; 177.75)	136.86 (109.58; 170.92)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	110.09 (87.67; 138.26)	124.98 (99.28; 157.34)	122.51 (98.62; 152.18)

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

表 2.7.2.2.5.5-5　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	46.5±16.1	39.3±16.0	7.17±8.95	16.6±7.93	1144±445	3473±1375
BIA 9-1067 25 mg	49.3±17.7	16.5±10.8	4.92±2.71	68.4±18.1	621±300	2297±958
BIA 9-1067 50 mg	49.1±16.9	7.44±7.42	3.59±1.95	87.2±10.8	427±214	1976±840
BIA 9-1067 100 mg	47.9±17.1	3.16±4.97	2.33±0.985	94.7±8.28	363±201	1785±795

平均値±標準偏差
各群：N = 12（50 mg 群：N = 11）
BIA 9-1067：オピカポン，$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

表 2.7.2.2.5.5-6　オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）に及ぼすオピカポンの影響（オピカポン各用量の併用投与／プラセボ併用投与）の評価

Parameters		BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
E_{max} (pmol/mg Hb/h)	PE	42.15	22.38	8.03
	90% CI	30.92; 53.38	10.79; 33.98	-3.21; 19.26
$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	PE	50.30	36.34	27.57
	90% CI	41.12; 61.53	29.52; 44.75	22.53; 33.72
$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)	PE	64.97	58.55	50.22
	90% CI	59.34; 71.14	53.31; 64.30	45.87; 54.99

PE：点推定値，CI：信頼区間
BIA 9-1067：オピカポン，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h