2.7.2.2.5.6 レボドパ／カルビドパ即放性製剤とのオピカポン投与後 1 時間及び同時投与による薬物相互作用（BIA-91067-117）

［5.3.3.4-10］

非日本人健康成人を対象に，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，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg 投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時に併用投与したとき，及びオピカポン Cap-A 製剤 50 mg 投与と同時にレボドパ／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．また，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を空腹時に単回経口投与したときのオピカポン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 2.7.2.2.5.6-1 に示した．血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.6-1 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 2.7.2.2.5.6-2～表 2.7.2.2.5.6-4 に示した．血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.6-5 に示した．

血漿中レボドパに関して，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単独投与に対するオピカポン 50 mg の投与 1 時間後の併用投与及び同時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 102.96%（89.36～118.62%）及び 112.10%（96.94～129.64%），AUClast が 114.56%（106.65～123.05%）及び 104.23%（96.88～112.14%），AUCinf が 109.85%（100.22～120.41%）及び 103.13%（94.02～113.12%）であった．レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したときと比べて，オピカポン 50 mg を投与 1 時間後に併用投与したとき，レボドパの AUC に顕著な増加が認められた．

また，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とオピカポン 50 mg の同時併用投与に対するオピカポン 50 mg の投与 1 時間後の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 91.84%（79.51～106.09%），AUClast が 109.91%（102.17～118.24%），AUCinf が 108.51%（101.24～116.31%）であった．レボドパの AUC は，同時併用投与と比べて 1 時間後併用投与で有意な増加が認められた．なお，レボドパの Cmax の増加の程度は，オピカポン 50 mg の投与 1 時間後の併用投与と比べ，同時併用投与したときに大きかったことから，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 に関して，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単独投与との比較（オピカポン併用投与／レボドパ DCI 製剤単独投与）及び併用方法間の比較（レボドパ DCI 製剤 1 時間後投与／レボドパ DCI 製剤同時投与）において，Cmax 及び AUC に有意な減少が認められた．

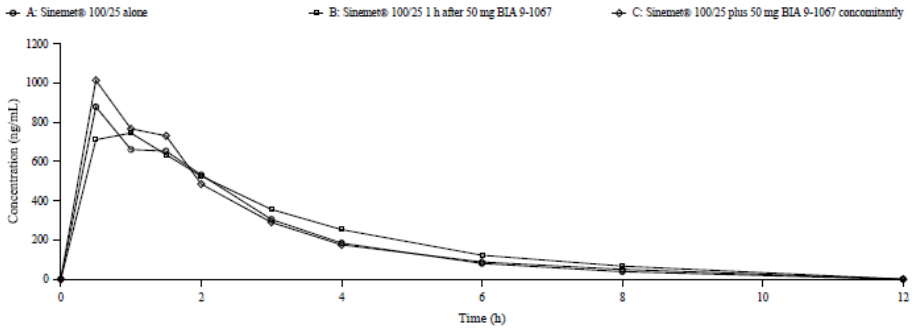
血漿中カルビドパに関して，血漿中カルビドパの Cmax 及び AUC の比較において，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単独投与とオピカポン 50 mg 投与 1 時間後の併用投与で同程度であった．

オピカポン単独投与時と比べて，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，血漿中オピカポンの Cmax 及び AUC は同程度であった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．平均 S-COMT 活性の推移を図 2.7.2.2.5.6-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.6-6 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.6-7 に示した．

オピカポン 50 mg の単独投与に対するオピカポン 50 mg 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の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Emax が 72.71%（30.12～115.30%）及び 67.40%（24.80～110.00%），AUEC72h が 94.59%（84.20～106.28%）及び 85.68%（76.26～96.26%）であった．オピカポン 50 mg を単独投与したときと比べて，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を同時併用投与したとき，AUEC72h には有意な減少が認められた．また，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤とオピカポン 50 mg の同時併用投与に対するオピカポン 50 mg 投与 1 時間後の併用投与の 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 107.88%（43.61～172.14%）であり，AUEC72h が 110.40%（98.07～124.29%）であった．

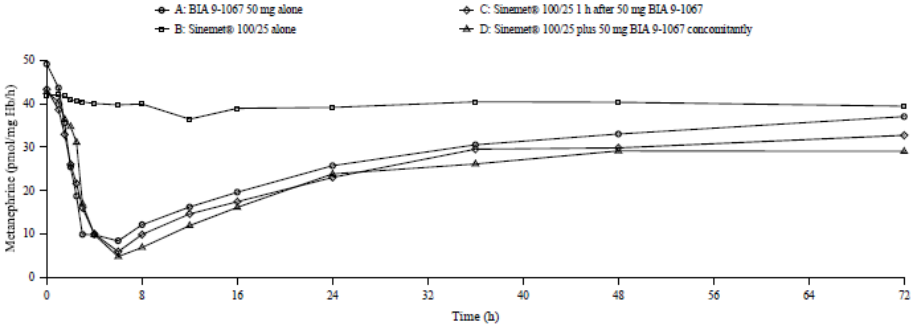
図 2.7.2.2.5.6-1　レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与又はオピカポン Cap-A 製剤 50 mg の投与 1 時間後及び同時に併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移



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

A：N = 17，B：N = 18，C：N = 16
BIA 9-1067：オピカポン，Sinemet®：レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤

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



A：N = 18，B：N = 17，C：N = 18，D：N = 16
BIA 9-1067：オピカポン，Sinemet®：レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.5.6-1　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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
Sinemet® 100/25 （単独投与）#	1070 (30.6)	1.00 (0.5-2.0)	2289 (31.9)	2397 (30.9)	1.94 (13.5)
Sinemet® 100/25 （オピカポン投与 1 時間後）##	1105 (32.9)	1.00 (0.5-4.0)	2611 (35.1)	2730 (33.4)	2.28 (16.6)
Sinemet® 100/25 （オピカポン同時投与）	1198 (24.6)	0.50 (0.5-1.0)	2459 (33.5)	2603 (32.1)	2.51 (18.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 16，#：N = 17，##：N = 18
Sinemet®：レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤，AUClast = AUC72h

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

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Test L1/Reference L	112.10 (96.94; 129.64)	104.23 (96.88; 112.14)	103.13 (94.02; 113.12)
Test L2/Reference L	102.96 (89.36; 118.62)	114.56 (106.65; 123.05)	109.85 (100.22; 120.41)
Test L2/Test L1	91.84 (79.51; 106.09)	109.91 (102.17; 118.24)	108.51 (101.24; 116.31)

Reference L：レボドパ／カルビドパ単独単回投与，Test L1：オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test L2：オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与
PE：点推定値，CI：信頼区間
AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Test L1/Reference L	79.81 (76.21; 83.57)	76.72 (71.66; 82.13)	78.39 (73.08; 84.09)
Test L2/Reference L	68.83 (65.80; 72.01)	66.43 (62.15; 71.02)	68.26 (63.73; 73.11)
Test L2/Test L1	86.25 (82.37; 90.31)	86.60 (80.89; 92.70)	87.07 (81.18; 94.74)

Reference L：レボドパ／カルビドパ単独単回投与，Test L1：オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test L2：オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与
PE：点推定値，CI：信頼区間
AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Test L1/Reference L	105.86 (89.12; 125.74)	109.43 (95.52; 125.36)	109.20 (95.66; 124.67)
Test L2/Reference L	105.33 (89.05; 124.59)	105.55 (92.44; 120.52)	105.42 (92.64; 119.95)
Test L2/Test L1	99.50 (83.85; 118.08)	96.46 (84.26; 110.42)	96.53 (84.62; 110.12)

Reference L：レボドパ／カルビドパ単独単回投与，Test L1：オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test L2：オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与
PE：点推定値，CI：信頼区間
AUC_{0-t} = AUClast = AUC72h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン 50 mg（単独投与）##	648 (40.7)	2.50 (1.0-6.0)	2094 (43.2)	2165 # (42.2)	1.14 # (25.7)
オピカポン 50 mg（Sinemet®投与 1 時間前）##	625 (55.3)	3.50 (0.5-6.0)	2130 (58.6)	2360 ### (54.3)	1.28 ### (33.2)
オピカポン 50 mg（Sinemet®同時投与）	628 (47.0)	4.00 (2.0-6.0)	2245 (52.1)	2678* (49.8)	1.28* (35.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 16，#：N = 17，##：N = 18，###：N = 15，*：N = 11
Sinemet®：レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤，AUClast = AUC72h

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

	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)
Sinemet® 100/25 alone+	41.9±14.2	34.3±12.7	22.4±24.5	18.8±11.9	943±317	2860±1009
Sinemet® 100/25 1 h after 50 mg BIA 9-1067++	43.3±10.9	4.29±6.66	4.58±1.78	91.1±13.4	415±156	1834±537
Sinemet® 100/25 plus 50 mg BIA 9-1067 concomitantly	42.7±15.4	4.67±6.28	4.47±1.52	90.7±12.7	400±187	1729±654
50 mg BIA 9-1067 alone++	49.1±16.6	6.43±7.36	3.42±1.17	88.7±12.5	458±208	2015±704

平均値±標準偏差
N = 16，+：N = 17，++：N = 18
BIA 9-1067：オピカポン，Sinemet®：レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤，
$[(E_0-Emax)/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

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

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-24}$ PE (90%CI)	$AUEC_{0-72}$ PE (90%CI)
Test C1/Reference C	67.40 (24.80; 110.00)	87.67 (74.24; 103.53)	85.68 (76.26; 96.26)
Test C2/Reference C	72.71 (30.12; 115.30)	97.85 (82.86; 115.54)	94.59 (84.20; 106.28)
Test C2/Test C1	107.88 (43.61; 172.14)	111.61 (94.24; 132.18)	110.40 (98.07; 124.29)

Reference C：オピカポン単独単回投与，Test C1：オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test C2：オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与
PE：点推定値，CI：信頼区間
$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h，$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h

2.7.2.2.5.7　オピカポン反復投与（8 日間）におけるレボドパ／カルビドパ即放性製剤とのオピカポン投与後 1 時間による薬物相互作用（BIA-91067-114）［5.3.3.4-7］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン併用投与［Day 1～7 にオピカポン Cap-A 製剤 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回投与（7:00）後，プラセボを 1 日 3 回投与（8:00，16:00，24:00），Day 8 の 7:00 にオピカポン 5，15 又は 30 mg を単独投与，8:00 にプラセボ及びレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時に併用投与］，又はプラセボ併用投与［Day 1～7 にプラセボを 1 日 4 回投与（7:00，8:00，16:00，24:00），Day 8 の 7:00 にプラセボを単独投与，8:00 にプラセボ及びレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時に併用投与］におけるレボドパ，3-OMD，カルビドパの薬物動態を検討した．血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.7-1 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 2.7.2.2.5.7-2～表 2.7.2.2.5.7-4 に示した．

プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の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 84.64%（67.31～106.43%）～98.84%（78.61～124.28%），AUCinf が 110.94%（95.36～129.08%）～142.51%（122.49～165.81%）であった．レボドパの AUC は，オピカポン 15 及び 30 mg 併用時でプラセボ併用時と比較して有意な増加が認められた．一方，血漿中 3-OMD の Cmax 及び AUC 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においてオピカポン併用時とプラセボ併用時で有意な差が認められた．血漿中カルビドパの Cmax 及び AUC は，検討したすべての用量においてオピカポン併用時とプラセボ併用時で有意な増加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．S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.7-5 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 2.7.2.2.5.7-6 に示した．

プラセボ併用時に対するオピカポン各用量の併用時の 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 7.95%（-6.18～22.08%）～58.31%（44.18～72.45%），AUEC24h が 14.36%（1.55～27.20%）～62.59%（49.77～75.40%）であった．S-COMT 活性は，オピカポンの用量依存的に阻害された．

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）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC8h (ng･h/mL)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
プラセボ	1076 (27.2)	0.75 (0.25-1.0)	1608 (19.5)	1578 (20.3)	1649 (19.0)	1.36 (21.6)
オピカポン 5 mg	1106 (38.0)	0.75 (0.25-1.0)	1809 (31.0)	1785 (32.2)	1873 (30.5)	1.55 (20.6)
オピカポン 15 mg	943 (34.5)	0.75 (0.25-3.0)	2102 (27.1)	2102 (27.1)	2233 (25.9)	1.96 (19.0)
オピカポン 30 mg	981 (49.8)	0.75 (0.25-1.0)	2190 (28.2)	2202 (27.5)	2381 (26.2)	2.20 (16.1)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 16
AUClast = AUC24h

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）

Comparison	Cmax PE(90%CI)	AUC8h PE(90%CI)	AUClast PE(90%CI)	AUCinf PE(90%CI)
オピカポン 5 mg／プラセボ	98.84 (78.61, 124.28)	109.79 (93.81, 128.49)	110.16 (93.90, 129.23)	110.94 (95.36, 129.08)
オピカポン 15 mg／プラセボ	85.92 (68.33, 108.03)	128.50 (109.80, 150.39)	131.17 (111.81, 153.88)	133.49 (114.73, 155.31)
オピカポン 30 mg／プラセボ	84.64 (67.31, 106.43)	133.81 (114.33, 156.59)	137.56 (117.26, 161.38)	142.51 (122.49, 165.81)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

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）

Comparison	Cmax PE(90%CI)	AUC8h PE(90%CI)	AUClast PE(90%CI)	AUCinf PE(90%CI)
オピカポン 5 mg／プラセボ	65.71 (52.60, 82.08)	60.99 (48.41, 76.85)	63.35 (49.67, 80.79)	61.43 (49.52, 76.22)
オピカポン 15 mg／プラセボ	39.70 (31.78, 49.59)	35.07 (27.83, 44.18)	37.89 (29.71, 48.33)	39.08 (31.05, 48.49)
オピカポン 30 mg／プラセボ	24.19 (19.37, 30.22)	21.26 (16.87, 26.78)	21.86 (17.14, 27.89)	23.55 (18.98, 29.22)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

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）

Comparison	Cmax PE(90%CI)	AUC8h PE(90%CI)	AUClast PE(90%CI)	AUCinf PE(90%CI)
オピカポン 5 mg／プラセボ	103.62 (78.79, 136.28)	109.63 (83.48, 143.97)	109.25 (82.05, 145.48)	109.34 (83.06, 143.92)
オピカポン 15 mg／プラセボ	83.07 (63.16, 109.26)	98.60 (75.08, 129.48)	98.25 (73.79, 130.83)	99.02 (75.22, 130.34)
オピカポン 30 mg／プラセボ	102.71 (78.10, 135.09)	111.28 (84.74, 146.14)	111.54 (83.76, 148.52)	112.01 (85.10, 147.45)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

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）

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-8}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	42.6±10.7	38.9±9.90	8.31±7.25	8.30±10.5	368±93.8	1067±262
5 mg BIA 9	46.4±20.0	22.7±13.2	5.28±4.43	55.6±24.1	216±114	668±321
15 mg BIA 9	34.3±18.4	7.06±7.04	2.31±2.98	81.8±18.6	74.1±59.2	302±186
30 mg BIA 9	37.2±9.05	3.09±4.77	1.72±2.92	91.3±14.1	16.7±26.2	153±89.4

平均値±標準偏差
各群：N = 16
BIA 9：オピカポン，$[(E_0–E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-8}$= AUEC8h，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h

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）

Comparison	Emax PE(90%CI)	AUEC8h PE(90%CI)	AUEC24h PE(90%CI)
オピカポン 5 mg／プラセボ	58.31 (44.18, 72.45)	58.63 (45.70, 71.56)	62.59 (49.77, 75.40)
オピカポン 15 mg／プラセボ	18.18 (4.05, 32.31)	20.12 (7.19, 33.05)	28.32 (15.50, 41.14)
オピカポン 30 mg／プラセボ	7.95 (-6.18, 22.08)	4.54 (-8.39, 17.48)	14.36 (1.55, 27.20)

PE：点推定値，CI：信頼区間

2.7.2.2.5.8　オピカポン反復投与（28 日間）におけるレボドパ／DCI とのオピカポン投与後 1 時間による薬物相互作用（BIA-91067-118）

［5.3.3.4-11］

非日本人健康成人を対象に，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 日間空腹時反復経口投与し，Day 21 のオピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を，Day 28 のオピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を空腹時併用単回経口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．平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.2.2.5.8-1 及び図 2.7.2.2.5.8-2 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 2.7.2.2.5.8-1 及び表 2.7.2.2.5.8-2 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 2.7.2.2.5.8-3～表 2.7.2.2.5.8-6 に示した．

レボドパ／カルビドパ即放性製剤併用時で，プラセボ併用投与に対するオピカポン（5，15 及び 30mg）併用投与の血漿中レボドパの Cmax の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，96.06%（76.26～120.99%）～122.97%（97.63～154.89%）であった．オピカポン 5 及び 15 mg 併用時ではプラセボ併用時と比較して増加が認められた．AUCinf の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 150.08%（119.67～188.21%）～177.12%（141.23～222.12%）であった．検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて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／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．また，レボドパ／ベンセラジド即放性製剤併用時で，プラセボ併用投与に対するオピカポン（5，15 及び 30mg）併用投与の血漿中レボドパの Cmax の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，96.89%（69.99～134.12%）～124.95%（90.26～172.98%）であった．オピカポン 5 及び 30 mg 併用時ではプラセボ併用時と比較して増加が認められた．AUCinf の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 142.07%（115.22～175.18%）～172.10%（139.57～212.22%）であった．検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて有意な増加が認められた．

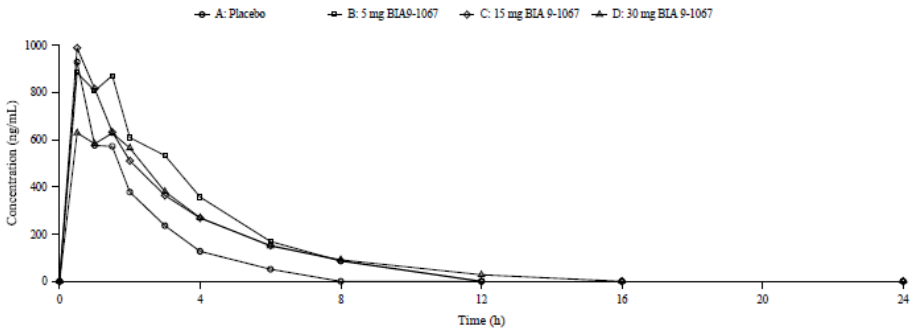
両レボドパ製剤併用時でオピカポンの用量依存的に 3-OMD の Cmax 及び AUC は減少し，検討したすべての用量でオピカポン併用時ではプラセボ併用時との間に有意な差が認められた．

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 2.7.2.2.5.8-3 及び図 2.7.2.2.5.8-4 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.8-7 及び表 2.7.2.2.5.8-8 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 2.7.2.2.5.8-9 及び表 2.7.2.2.5.8-10 に示した．

レボドパ／カルビドパ即放性製剤併用時で，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の 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 14.09%（-3.19～31.38%）～48.77%（31.48～66.06%），AUEC24h が 24.94%（11.12～38.77%）～50.15%（36.33～63.98%）であった．検討したすべての用量のオピカポン併用時で，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比較して有意に阻害され，S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h は，オピカポンの用量依存的に減少した．また，レボドパ／ベンセラジド即放性製剤併用時で，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の 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 12.75%（-2.76～28.26%）～44.77%（29.26～60.28%），AUEC24h が 24.72%（11.87～37.58%）～48.45%（35.60～61.31%）であった．検討したすべての用量のオピカポン併用

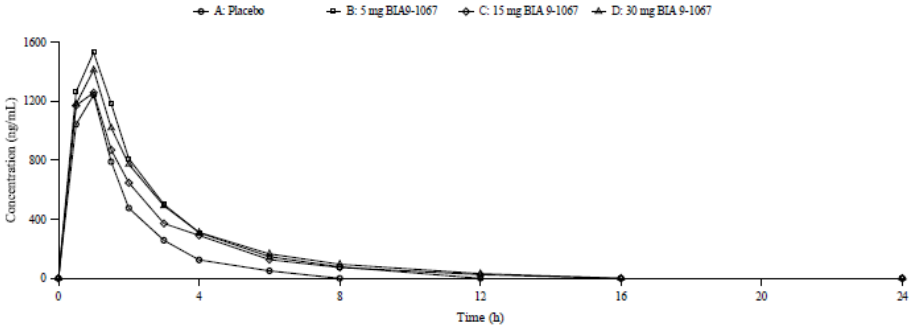
時で，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比較して有意に阻害され，S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h は，オピカポンの用量依存的に減少した.

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



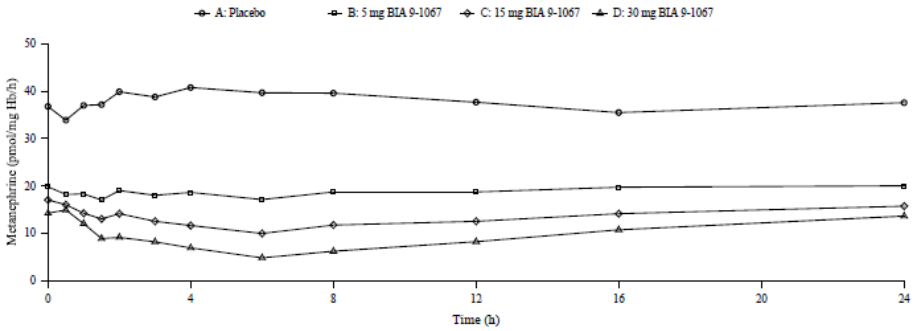
各群：N = 12（プラセボ群：N = 13）
BIA 9-1067：オピカポン

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



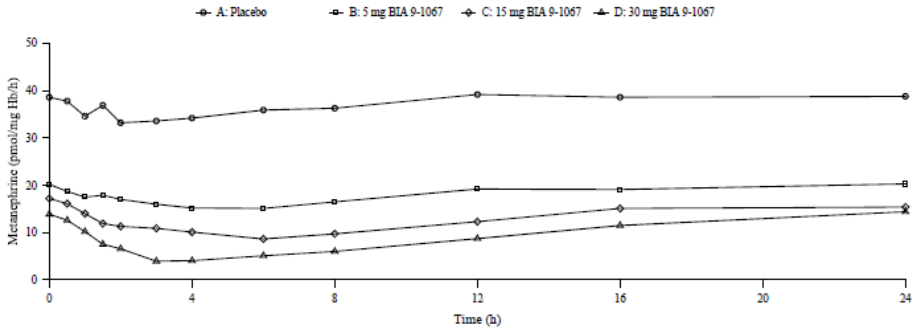
各群：N = 12
BIA 9-1067：オピカポン

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



各群：N = 12（プラセボ群：N = 13）
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

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



各群：N = 12
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 2.7.2.2.5.8-1　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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
プラセボ #	985 (29.4)	0.5 (0.5-3.0)	1837 (32.3)	1932 (30.2)	1.71 (23.3)
オピカポン 5 mg	1245 (42.1)	0.75 (0.5-3.0)	3386 (42.8)	3535 (40.9)	2.19 (16.9)
オピカポン 15 mg	1200 (50.6)	0.5 (0.5-1.5)	2952 (34.0)	3121 (31.0)	2.75 (18.1)
オピカポン 30 mg	944 (27.1)	1.0 (0.5-2.0)	2753 (32.2)	2909 (29.6)	2.88 (23.5)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 12，#：N = 13
AUClast = AUC24h

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
プラセボ	1704 (40.0)	1.0 (0.5-2.0)	2438 (29.2)	2518 (28.3)	1.59 (24.5)
オピカポン 5 mg	2100 (43.2)	1.0 (0.5-1.5)	4115 (37.6)	4253 (36.3)	2.45 (34.0)
オピカポン 15 mg	1727 (55.4)	1.0 (0.5-2.0)	3442 (35.6)	3608 (33.1)	2.97 (23.8)
オピカポン 30 mg	1795 (43.9)	1.0 (0.5-2.0)	4056 (25.9)	4242 (23.8)	3.10 (32.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 12
AUClast = AUC24h

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

	Cmax PE(90%CI)	AUClast PE(90%CI)	AUCinf PE(90%CI)
オピカポン 5 mg ／プラセボ	122.97 (97.63; 154.89)	178.08 (139.55; 227.24)	177.12 (141.23; 222.12)
オピカポン 15 mg ／プラセボ	115.44 (91.65; 145.40)	160.51 (125.78; 204.82)	161.71 (128.95; 202.80)
オピカポン 30 mg ／プラセボ	96.06 (76.26; 120.99)	149.02 (116.78; 190.16)	150.08 (119.67; 188.21)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

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

	Cmax PE(90%CI)	AUClast PE(90%CI)	AUCinf PE(90%CI)
オピカポン 5 mg ／プラセボ	124.95 (90.26; 172.98)	167.08 (133.94; 208.43)	167.29 (135.67; 206.29)
オピカポン 15 mg ／プラセボ	96.89 (69.99; 134.12)	139.28 (111.65; 173.75)	142.07 (115.22; 175.18)
オピカポン 30 mg ／プラセボ	109.14 (78.84; 151.09)	169.75 (136.08; 211.76)	172.10 (139.57; 212.22)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

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

	Cmax PE(90%CI)	AUClast PE(90%CI)
オピカポン 5 mg ／プラセボ	66.90 (50.99; 87.80)	66.83 (49.47; 89.62)
オピカポン 15 mg ／プラセボ	34.33 (26.24; 45.19)	33.67 (25.11; 45.15)
オピカポン 30 mg ／プラセボ	23.74 (18.09; 31.50)	20.29 (15.14; 27.21)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

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

	Cmax PE(90%CI)	AUClast PE(90%CI)
オピカポン 5 mg ／プラセボ	53.85 (40.96; 70.80)	56.23 (42.78; 73.91)
オピカポン 15 mg ／プラセボ	27.97 (21.27; 36.77)	28.14 (21.41; 36.98)
オピカポン 30 mg ／プラセボ	23.24 (17.67; 30.55)	22.83 (17.37; 30.01)

PE：点推定値，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

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

	E0 (pmol/mg Hb/h)	Emax (pmol/mg Hb/h)	TEmax (h)	Emax% (%)	AUEC24h (pmol/mg Hb/h･h)
プラセボ [#]	42.9 ± 10.6	31.8 ± 13.0	8.12 ± 8.15	26.3 ± 20.11	906 ± 276
オピカポン 5 mg	35.3 ± 7.74	15.5 ± 3.29	2.71 ± 2.16	55.2 ± 7.95	454 ± 97.3
オピカポン 15 mg	44.0 ± 15.5	9.48 ± 5.14	4.67 ± 1.92	79.8 ± 10.0	319 ± 134
オピカポン 30 mg	37.8 ± 20.3	4.48 ± 7.26	3.50 ± 2.41	92.8 ± 11.2	226 ± 177

平均値±標準偏差
N = 12，[#]：N = 13

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

	E0 (pmol/mg Hb/h)	Emax (pmol/mg Hb/h)	TEmax (h)	Emax% (%)	AUEC24h (pmol/mg Hb/h･h)
プラセボ	42.2 ± 10.7	29.6 ± 9.55	2.58 ± 1.46	29.7 ± 13.0	898 ± 233
オピカポン 5 mg	35.3 ± 7.74	13.3 ± 5.32	4.50 ± 1.57	62.9 ± 14.7	435 ± 92.6
オピカポン 15 mg	44.0 ± 15.5	7.78 ± 5.10	3.75 ± 3.33	83.2 ± 10.9	308 ± 145
オピカポン 30 mg	37.8 ± 20.3	3.77 ± 5.77	2.21 ± 1.10	93.8 ± 9.19	222 ± 171

平均値±標準偏差
N = 12

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

	Emax PE(90%CI)	AUEC24h PE(90%CI)
オピカポン 5 mg ／プラセボ	48.77 (31.48; 66.06)	50.15 (36.33; 63.98)
オピカポン 15 mg ／プラセボ	29.82 (12.54; 47.11)	35.20 (21.38; 49.02)
オピカポン 30 mg ／プラセボ	14.09 (-3.19; 31.38)	24.94 (11.12; 38.77)

PE：点推定値，CI：信頼区間

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

	Emax PE(90%CI)	AUEC24h PE(90%CI)
オピカポン 5 mg ／プラセボ	44.77 (29.26; 60.28)	48.45 (35.60; 61.31)
オピカポン 15 mg ／プラセボ	26.30 (10.79; 41.81)	34.31 (21.46; 47.17)
オピカポン 30 mg ／プラセボ	12.75 (-2.76; 28.26)	24.72 (11.87; 37.58)

PE：点推定値，CI：信頼区間

2.7.2.2.5.9　オピカポン反復投与（18 日間）におけるレボドパ／DCI とのオピカポン投与後 12 時間による薬物相互作用（BIA-91067-123）

［5.3.3.4-12］

非日本人健康成人を対象に，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 日間夜に空腹時反復経口投与し，Day 10 のオピカポン又はプラセボの投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Day 11）を，Day 17 のオピカポン又はプラセボの投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Day 18）を空腹時単回経口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．平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.2.2.5.9-1 及び図 2.7.2.2.5.9-2 に示した．血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.9-1 及び表 2.7.2.2.5.9-2 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 2.7.2.2.5.9-3～表 2.7.2.2.5.9-6 に示した．

レボドパ／カルビドパ即放性製剤を単回経口投与したとき，プラセボ併用投与に対するオピカポン（5，15 及び 50 mg）併用投与の血漿中レボドパの Cmax の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，1.03（0.85～1.25）～1.13（0.94～1.35）であった．検討したすべての用量のオピカポン併用時でプラセボ併用時と比べて有意な差は認められなかった．AUCinf の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 1.25（1.08～1.45）～1.70（1.44～1.99）であり，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて有意な増加が認められた．また，レボドパ／ベンセラジド即放性製剤を単回経口投与したとき，プラセボ併用投与に対するオピカポン（5，15 及び 50 mg）併用投与の血漿中レボドパの Cmax の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，0.78（0.60～1.01）～1.27（1.03～1.57）であった．オピカポン 15 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて顕著な増加が認められた．AUCinf の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 1.15（0.98～1.34）～1.66

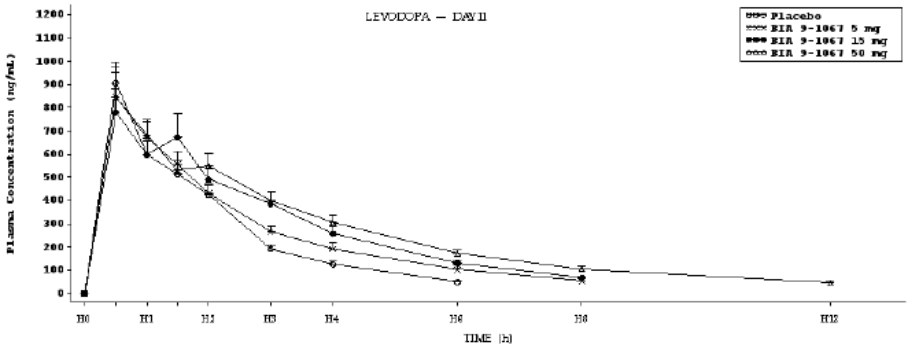
（1.37～2.01）であった．オピカポン 15 及び 50 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて有意な増加が認められた．

両レボドパ製剤併用時で，オピカポンの用量依存的に 3-OMD の Cmax 及び AUClast は減少し，検討したすべての用量でオピカポン併用時とプラセボ併用時に有意な差が認められた．

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 活性の阻害率の推移を図 2.7.2.2.5.9-3 及び図 2.7.2.2.5.9-4 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.9-7 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 2.7.2.2.5.9-8 に示した．

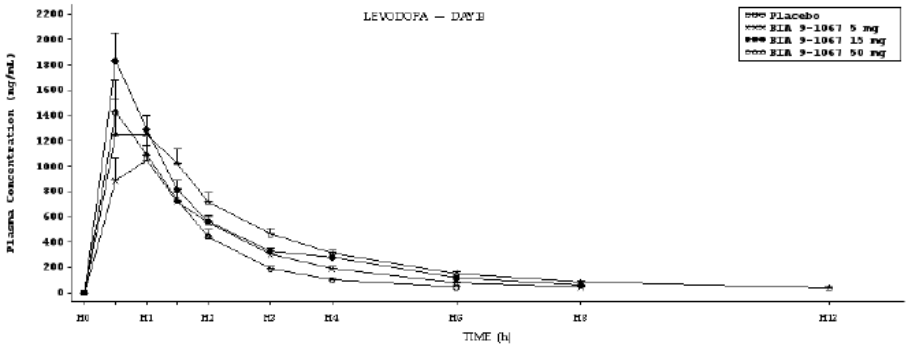
レボドパ／カルビドパ即放性製剤を単回経口投与したとき，プラセボ併用投与に対するオピカポン（5，15 及び 50 mg）併用投与の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は，Emax%が 50.71%（38.77～62.64%）～91.73%（79.79～103.66%）及び AUEC24h%が 1061.02%（838.20～1283.84%）～2015.58%（1792.76～2238.40%）であった．また，レボドパ／ベンセラジド即放性製剤を単回経口投与したとき，プラセボ併用投与に対するオピカポン（5，15 及び 50 mg）併用投与の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は，Emax%が 42.00%（32.46～51.55%）～79.38%（69.84～88.93%），AUEC24h%が 968.58%（758.09～1179.06%）～1861.92%（1651.43～2072.40%）であった．レボドパ／カルビドパ即放性製剤及びレボドパ／ベンセラジド即放性製剤いずれにおいても，Emax%及び AUEC24h%はオピカポンの用量依存的に増加し，検討したすべての用量のオピカポン併用時でプラセボ併用時と比べて有意な差が認められた．

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



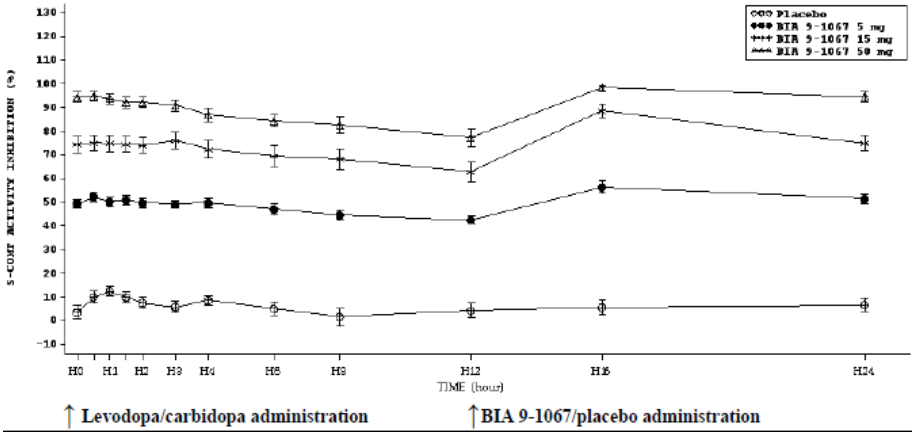
平均値＋標準誤差
各群：N = 18（15 mg 群：N = 19）
BIA 9-1067：オピカポン

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



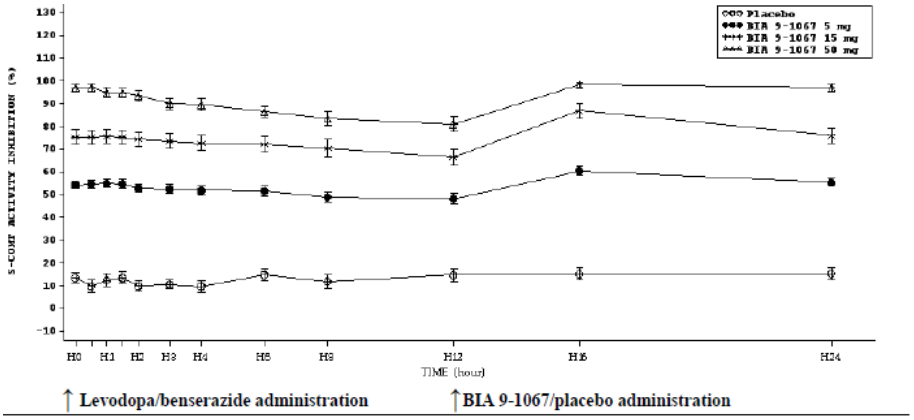
平均値＋標準誤差
各群：N = 18
BIA 9-1067：オピカポン

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



平均値±標準誤差
各群：N = 18（15 mg 群：N = 19）
BIA 9-1067：オピカポン

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



平均値±標準誤差
各群：N = 18
BIA 9-1067：オピカポン

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

Group		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
Placebo	N	18	18	18	18	18
	Mean*	966.6	0.78	1788.3	1861.3	1.4
	SD	313.2	0.49	461.2	466.5	0.2
	CV%	32	63	26	25	16
	Min	570	0.5	1092.3	1145.7	0.9
	Median	905.5	0.5	1876.5	1959.4	1.4
	Max	1730	2	2745	2799.5	1.8
BIA 9-1067 5 mg	N	18	18	18	18	18
	Mean*	1026.8	1	2219.7	2332.3	1.9
	SD	445.2	0.84	616.4	634.9	0.3
	CV%	43	84	28	27	17
	Min	533	0.5	1174.8	1272.8	1.7
	Median	900.5	0.75	2223.9	2324.6	1.8
	Max	2400	4	3845.3	4002	2.8
BIA 9-1067 15 mg	N	19	19	19	19	19
	Mean*	1097.9	0.95	2584.3	2736.8	2.3
	SD	353.2	0.55	794.9	767	0.4
	CV%	32	58	31	28	18
	Min	442	0.5	1507.2	1776.2	1.5
	Median	1070	0.53	2444.2	2575.3	2.2
	Max	1720	2	4105	4206.3	3
BIA 9-1067 50 mg	N	18	18	18	18	18
	Mean*	1019.7	1	2975.9	3182.6	2.7
	SD	282.1	0.59	799	814.1	0.4
	CV%	28	59	27	26	16
	Min	511	0.5	1087	1171.8	2.1
	Median	1045	1	3094.8	3369.2	2.6
	Max	1620	2	4136	4271	3.6

*：算術平均値
BIA 9-1067：オピカポン，AUC_{0-t} = AUClast = AUC12h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

Group		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
Placebo	N	18	18	18	18	18
	Mean*	1770.3	0.89	2278.8	2360.3	1.5
	SD	741.2	0.47	730.4	738.9	0.7
	CV%	42	53	32	31	47
	Min	635	0.5	1243.1	1301.2	0.8
	Median	1575	0.75	2064.7	2161	1.3
	Max	3070	2	3999.4	4075.7	3.7
BIA 9-1067 5 mg	N	18	18	18	18	18
	Mean*	1379.8	1.08	2549.8	2660.9	1.9
	SD	605.1	0.52	586.6	593.2	0.6
	CV%	44	48	23	22	31
	Min	564	0.5	1427.7	1561.8	1.2
	Median	1255	1	2675.6	2807.7	1.7
	Max	2640	2	3572.9	3707.9	3.8
BIA 9-1067 15 mg	N	18	18	18	18	18
	Mean*	2118.3	0.7	3521.1	3655.9	2.2
	SD	573.4	0.3	557.7	553.1	0.8
	CV%	27	44	16	15	35
	Min	1290	0.42	2598.5	2717.7	1.2
	Median	1975	0.51	3554.7	3677.2	2.2
	Max	3450	1.5	4695.6	4775.8	4.6
BIA 9-1067 50 mg	N	18	18	18	18	18
	Mean*	1813.7	1.08	3819.7	3979.5	2.5
	SD	811.3	0.62	1391.5	1406.1	0.5
	CV%	45	58	36	35	19
	Min	653	0.5	1308.9	1399.5	1.7
	Median	1650	1	3529.1	3676.8	2.6
	Max	3820	3	7482.1	7706.9	3.5

*：算術平均値
BIA 9-1067：オピカポン，AUC_{0-t} = AUClast = AUC12h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

	Test / Reference		
Parameter (units)	5 mg / placebo	15 mg / placebo	50 mg / placebo
C_{max} (ng/mL)	1.03 (0.85 ; 1.25)	1.13 (0.94 ; 1.35)	1.06 (0.90 ; 1.26)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1.24 (1.06 ; 1.44)	1.43 (1.22 ; 1.68)	1.65 (1.39 ; 1.95)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	1.25 (1.08 ; 1.45)	1.46 (1.26 ; 1.70)	1.70 (1.44 ; 1.99)

点推定値（90%信頼区間）
Test：オピカポン各用量併用，Reference：プラセボ併用
AUC_{0-t} = AUClast = AUC12h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

	Test/Reference		
Parameter (units)	5 mg / placebo	15 mg / placebo	50 mg / placebo
C_{max} (ng/mL)	0.78 (0.60 ; 1.01)	1.27 (1.03 ; 1.57)	1.02 (0.78 ; 1.32)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1.14 (0.98 ; 1.34)	1.60 (1.39 ; 1.84)	1.65 (1.36 ; 2.01)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	1.15 (0.98 ; 1.34)	1.60 (1.40 ; 1.84)	1.66 (1.37 ; 2.01)

点推定値（90%信頼区間）
Test：オピカポン各用量併用，Reference：プラセボ併用
AUC_{0-t} = AUClast = AUC12h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

	Test / Reference		
Parameter (units)	5 mg / placebo	15 mg / placebo	50 mg / placebo
C_{max} (ng/mL)	0.62 (0.53 ; 0.72)	0.35 (0.29 ; 0.42)	0.19 (0.16 ; 0.23)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	0.61 (0.53 ; 0.70)	0.35 (0.30 ; 0.41)	0.17 (0.14 ; 0.22)

点推定値（90%信頼区間）
Test：オピカポン各用量併用，Reference：プラセボ併用
AUC0-t = AUClast = AUC12h

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

	Test/Reference		
Parameter (units)	**5 mg / placebo**	**15 mg / placebo**	**50 mg / placebo**
C_{max} (ng/mL)	0.46 (0.39 ; 0.53)	0.29 (0.25 ; 0.34)	0.17 (0.13 ; 0.21)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	0.44 (0.38 ; 0.52)	0.30 (0.25 ; 0.35)	0.16 (0.13 ; 0.19)

点推定値（90%信頼区間）
Test：オピカポン各用量併用，Reference：プラセボ併用
AUC0-t = AUClast = AUC12h

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%）

Treatment group	**S-COMT activity inhibition**					
	Emax%					
	Day 11			**Day 18**		
	N	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
プラセボ	18	7.26	21.56	18	19.82	14.56
オピカポン 5 mg	18	57.97	9.46	18	61.82	7.91
オピカポン 15 mg	19	88.60	12.95	18	86.84	13.66
オピカポン 50 mg	18	98.99	4.30	18	99.20	3.41
Treatment group	**S-COMT activity inhibition**					
	TEmax					
	Day 11			**Day 18**		
	N	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
プラセボ	18	6.472	7.777	18	8.667	8.967
オピカポン 5 mg	18	9.306	7.712	18	13.056	7.027
オピカポン 15 mg	19	11.947	6.996	18	13.333	6.136
オピカポン 50 mg	18	5.333	9.101	18	3.111	7.332
Treatment group	**S-COMT activity inhibition**					
	AUEC24h%					
	Day 11			**Day 18**		
	N	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
プラセボ	18	133.499	256.099	18	331,181	239.070
オピカポン 5 mg	18	1194.517	191.775	18	1299.758	189.299
オピカポン 15 mg	19	1800.683	340.826	18	1827.741	326.740
オピカポン 50 mg	18	2149.078	190.503	18	2193.096	173.740

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

PARAMETER	VISIT	TREATMENT	PE	95%CI	
				LOWER	UPPER
Emax%	DAY 11	オピカポン 5 mg ／プラセボ	50.71	38.77	62.64
		オピカポン 15 mg ／プラセボ	81.34	69.57	93.12
		オピカポン 50 mg ／プラセボ	91.73	79.79	103.66
	DAY 18	オピカポン 5 mg ／プラセボ	42.00	32.46	51.55
		オピカポン 15 mg ／プラセボ	67.03	57.48	76.57
		オピカポン 50 mg ／プラセボ	79.38	69.84	88.93
AUEC24h%	DAY 11	オピカポン 5 mg ／プラセボ	1061.02	838.20	1283.84
		オピカポン 15 mg ／プラセボ	1667.18	1447.32	1887.05
		オピカポン 50 mg ／プラセボ	2015.58	1792.76	2238.40
	DAY 18	オピカポン 5 mg ／プラセボ	968.58	758.09	1179.06
		オピカポン 15 mg ／プラセボ	1496.56	1286.08	1707.04
		オピカポン 50 mg ／プラセボ	1861.92	1651.43	2072.40

PE：点推定値，CI：信頼区間

2.7.2.2.5.10　オピカポン反復投与（11 日間）におけるレボドパ／カルビドパ即放性製剤とのオピカポン投与後 10 時間による薬物相互作用（BIA-91067-124）

［5.3.3.4-13］

非日本人健康成人を対象に，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 日間夜に空腹時反復経口投与し，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 回空腹時併用投与したときのレボドパ，3-OMD 及びカルビドパの薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ及び 3-OMD 濃度の推移を図 2.7.2.2.5.10-1 及び図 2.7.2.2.5.10-2 に示した．また，血漿中レボドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.10-1 及び表 2.7.2.2.5.10-2 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及びエンタカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.10-3～表 2.7.2.2.5.10-5 に示した．

血漿中レボドパの AUC24h について，エンタカポン群ではプラセボ群と比べて有意な差は認められなかった［AUC24h のプラセボ群との幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）：102.97％（76.16～139.21％）］．一方，オピカポンのすべての群でプラセボ群と比べて有意な増加が認められ，オピカポン各群でのレボドパの AUC24h のプラセボ群に対する幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）は 141.42％（104.08～192.14％）～178.90％（132.32～241.86％）であった．エンタカポン群と比べて，オピカポン各群でのレボドパの AUC24h のエンタカポン群に対する幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）は 137.34％（97.56～193.34％）～173.74％（124.11～243.22％）であった．

血漿中 3-OMD の AUC24h について，エンタカポン群及びオピカポン各群のすべての投与群でプラセボ群と比べて有意な減少が認められた．血漿中 3-OMD の AUC はオピカポンの用量増加に伴い減少した．プラセボ群と比べて，オピカポン各群での 3-OMD の AUC24h のプラセボ群に対する幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）は 13.55％（10.34～17.76％）～26.59％（20.19～35.01％）であった．エンタカポン群と比べて，オピカポン各群での 3-OMD の AUC24h のエンタカポン群に対する幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）は 40.02％（29.87～53.64％）～78.54％（58.32～105.76％）であった．

血漿中カルビドパの AUC24h について，オピカポンのすべての群でプラセボ群との間に有意な差は認められなかった．プラセボ群と比べて，オピカポン各群でのカルビドパの AUC24h のプラセボ群に対する幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）は 98.89％（69.48～140.75％）～107.22％（75.34～152.61％）であった．

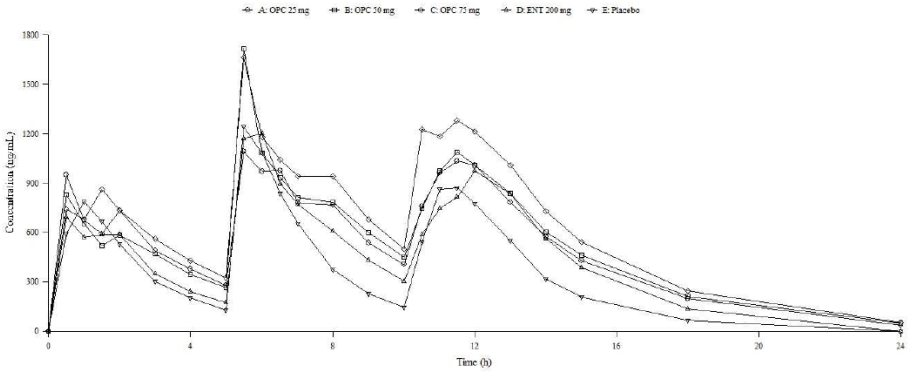
また，血漿中レボドパの Cmax について，エンタカポン群（レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後を除く）及びオピカポン各群のいずれの投与群でも，プラセボ群との間に有意な差は認められなかった．血漿中 3-OMD の Cmax について，エンタカポン群及びオピカポン各群のすべての投与群で，プラセボ群との間に有意な減少が認められ，血漿中 3-OMD の Cmax はオピカポンの用量増加に伴い減少した．カルビドパの Cmax について，オピカポンのすべての群でプラセボ群との間に有意な差は認められなかった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）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 2.7.2.2.5.10-3 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.10-6 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすオピカポン及びエンタカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.10-7 に示した．

S-COMT 活性の Emax 及び AUEC（AUEC5h 又は AUEC14h）のいずれについても，エンタカポン群及びオピカポン各群のすべての投与群で，プラセボ群と比べて有意な減少が認めら

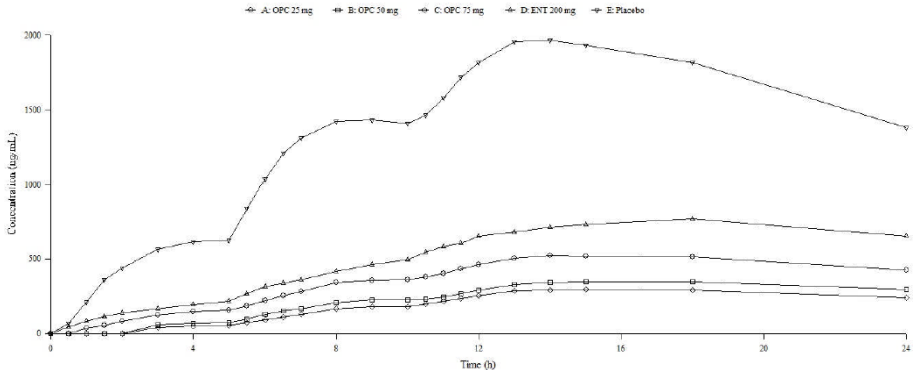
れ，S-COMT 活性が顕著に阻害された．なお，オピカポン各群の Emax 及び AUEC は，オピカポンの用量増加に伴い概ね減少した．プラセボ群と比べて，オピカポン各群での S-COMT 活性の AUEC24h のプラセボ群に対する幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 24.07%（11.21～36.94%）～36.30%（23.22～49.38%）であった．AUEC5h（レボドパ／カルビドパ 3 回投与すべて）及び AUEC14h は，エンタカポン群と比べてオピカポンのすべての群で有意に減少した．Emax は，エンタカポン群と比べてオピカポン 75 mg 群でのみ，レボドパ／カルビドパ 3 回投与のいずれの投与後でも有意に減少した．エンタカポン群と比べて，オピカポン各群での S-COMT 活性の AUEC24h のエンタカポン群に対する幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 33.96%（19.21～48.71%）～51.21%（36.22～66.21%）であった．

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）



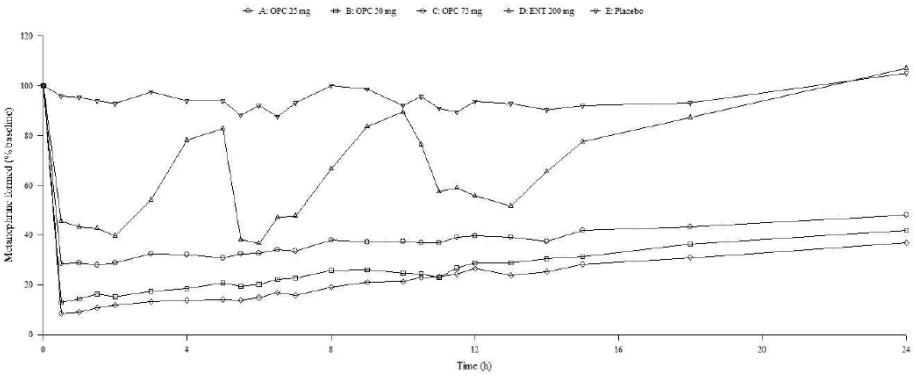
OPC：オピカポン，ENT：エンタカポン
各群：N = 16（オピカポン 25 mg 群：N = 15）

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）



OPC：オピカポン，ENT：エンタカポン
各群：N = 16（オピカポン 25 mg 群：N = 15）

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）



OPC：オピカポン，ENT：エンタカポン
各群：N = 16（オピカポン 50 mg 群：N = 15）
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.5.10-1　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）

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC5h (ng･h/mL)
プラセボ	1047 (32.5)	1.00 (0.5–4.0)	1985 (17.4)
エンタカポン 200 mg	876 (37.5)	0.75 (0.5–2.0)	2042 (32.8)
オピカポン 25 mg #	1203 (37.7)	1.00 (0.5–3.0)	2665 (32.5)
オピカポン 50 mg	1030 (38.8)	0.75 (0.5–3.0)	2383 (29.3)
オピカポン 75 mg	1057 (31.7)	1.50 (0.5–2.0)	2829 (28.1)

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC5h (ng･h/mL)
プラセボ	1550 (35.0)	0.75 (0.5–2.0)	2774 (12.7)
エンタカポン 200 mg	1437 (39.6)	1.00 (0.5–2.0)	3446 (32.6)
オピカポン 25 mg #	1619 (47.0)	1.00 (0.5–3.0)	3678 (39.6)
オピカポン 50 mg	1974 (42.9)	0.50 (0.5–3.0)	4151 (25.8)
オピカポン 75 mg	2113 (41.1)	1.00 (0.5–3.0)	4597 (22.6)

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC5h (ng･h/mL)	AUClast (ng･h/mL)	T1/2 (h)	AUC24h (ng･h/mL)
プラセボ	1268 (42.0)	1.50 (0.5–4.0)	2719 (18.1)	3123 (14.3)	1.74 (20.0)	7883
エンタカポン 200 mg	1303 (39.8)	1.50 (0.5–3.0)	3468 (32.0)	4366 (32.7)	2.20 (28.7)	9854
オピカポン 25 mg #	1393 (45.0)	1.00 (0.5–3.0)	3802 (40.7)	5391 (45.3)	2.56 (17.2)	11734
オピカポン 50 mg	1346 (25.0)	1.50 (0.5–3.0)	3940 (25.9)	5685 (25.8)	2.75 (18.7)	12219
オピカポン 75 mg	1658 (26.2)	1.25 (0.5–3.0)	4882 (25.5)	6928 (25.9)	2.70 (17.1)	14354

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 16，#：N = 15
AUClast：AUC14h
AUC24h はレボドパ／カルビドパを投与した日の 24 時間の AUC

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）

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC5h (ng･h/mL)
プラセボ	633 (30.0)	5.00 (3.0–5.0)	2140 (32.1)
エンタカポン 200 mg [#]	231 (25.1)	5.00 (2.0–5.0)	731 (35.9)
オピカポン 25 mg [#]	155 (47.6)	5.00 (3.0–5.0)	451 (53.6)
オピカポン 50 mg [#]	79.7 (42.8)	5.00 (4.0–5.0)	212 (65.6)
オピカポン 75 mg [##]	65.7 (44.4)	5.00 (4.0–5.0)	153 (57.6)

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC5h (ng･h/mL)
プラセボ	1479 (26.1)	4.00 (2.0–5.0)	6238 (26.2)
エンタカポン 200 mg	498 (29.3)	5.00 (3.0–5.0)	1903 (31.0)
オピカポン 25 mg [#]	376 (28.7)	4.00 (2.0–5.0)	1453 (32.2)
オピカポン 50 mg	233 (35.0)	4.50 (1.0–5.0)	872 (39.4)
オピカポン 75 mg	184 (40.2)	5.00 (4.0–5.0)	678 (43.2)

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC5h (ng･h/mL)	AUClast (ng･h/mL)	T1/2 (h)	AUC24h (ng･h/mL)
プラセボ	2020 (26.2)	3.00 (2.0–5.0)	8984 (26.8)	24185 (26.5)	19.7 (24.4)	32562
エンタカポン 200 mg	785 (32.0)	8.00 (3.0–14.0)	3236 (31.8)	9739 (31.2)	22.7 [###] (41.1)	12328
オピカポン 25 mg [#]	551 (24.6)	5.00 (0.5–8.0)	2324 (25.0)	6674 (25.7)	28.8 * (33.3)	8578
オピカポン 50 mg	361 (36.0)	5.00 (0.5–8.0)	1488 (37.3)	4444 (37.2)	33.5 ** (75.2)	5515
オピカポン 75 mg	305 (36.1)	5.00 (3.0–8.0)	1282 (39.5)	3761 (36.8)	32.9 * (50.6)	4563

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 16，[#]：N = 15，[##+]：N = 13，[###]：N = 5，*：N = 11，**：N = 10
AUClast = AUC14h
AUC24h はレボドパ／カルビドパを投与した日の 24 時間の AUC

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

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	76.60 (58.85; 99.71)	86.13 (63.94; 116.00)
25 mg OPC/Placebo	113.81 (87.05; 148.78)	129.29 (95.52; 175.00)
50 mg OPC/Placebo	96.01 (73.76; 124.97)	117.71 (87.39; 158.54)
75 mg OPC/Placebo	101.76 (78.18; 132.45)	139.10 (103.27; 187.34)
25 mg OPC/ENT	*148.57 (111.93; 197.20)*	*150.12 (107.37; 209.90)*
50 mg OPC/ENT	*125.34 (94.86; 165.60)*	*136.67 (98.28; 190.05)*
75 mg OPC/ENT	*132.84 (100.54; 175.51)*	*161.50 (116.14; 224.59)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	80.85 (58.20; 112.31)	102.69 (75.22; 140.19)
25 mg OPC/Placebo	98.16 (70.28; 137.11)	120.64 (87.91; 165.54)
50 mg OPC/Placebo	123.95 (89.23; 172.18)	146.29 (107.16; 199.72)
75 mg OPC/Placebo	132.03 (95.04; 183.41)	162.60 (119.11; 221.99)
25 mg OPC/ENT	*121.41 (84.53; 174.39)*	*117.48 (82.50; 167.28)*
50 mg OPC/ENT	*153.30 (107.36; 218.91)*	*142.46 (100.62; 201.70)*
75 mg OPC/ENT	*163.30 (114.36; 233.18)*	*158.35 (111.84; 224.19)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	92.33 (64.58; 131.99)	107.57 (73.83; 156.74)	113.69 (74.53; 173.41)
25 mg OPC/Placebo	97.45 (67.76; 140.14)	114.36 (78.00; 167.68)	132.79 (86.45; 203.96)
50 mg OPC/Placebo	110.96 (77.61; 158.64)	142.07 (97.50; 207.01)	176.22 (115.53; 268.79)
75 mg OPC/Placebo	136.17 (95.24; 194.67)	176.30 (120.99; 256.88)	216.06 (141.65; 329.56)
25 mg OPC/ENT	*105.55 (71.50; 155.80)*	*106.31 (69.45; 162.75)*	*116.80 (72.26; 188.79)*
50 mg OPC/ENT	*120.18 (81.94; 176.28)*	*132.07 (86.88; 200.78)*	*155.00 (96.55; 248.59)*
75 mg OPC/ENT	*147.49 (100.55; 216.33)*	*163.89 (107.80; 249.15)*	*190.04 (118.50; 304.79)*

Comparison	AUC_{0-24} PE (90%CI)
200 mg ENT/PLC	102.97 (76.16; 139.21)
25 mg OPC/PLC	141.42 (104.08; 192.14)
50 mg OPC/PLC	152.62 (112.89; 206.34)
75 mg OPC/PLC	178.90 (132.32; 241.86)
25 mg OPC/ENT	*137.34 (97.56; 193.34)*
50 mg OPC/ENT	*148.23 (105.88; 207.50)*
75 mg OPC/ENT	*173.74 (124.11; 243.22)*

PE：点推定値，CI：信頼区間
ENT：エンタカポン，OPC：オピカポン，PLC：プラセボ，AUC_{0-5} = AUC5h，AUC_{0-t} = AUClast = AUC14h
AUC0-24 はレボドパ／カルビドパを投与した日の 24 時間の AUC（AUC24h）

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

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	34.21 (24.80; 43.61)	32.05 (22.02; 42.08)
25 mg OPC/Placebo	24.48 (14.92; 34.04)	21.08 (10.88; 31.27)
50 mg OPC/Placebo	11.82 (2.41; 21.22)	9.29 (-0.74; 19.32)
75 mg OPC/Placebo	8.44 (-0.97; 17.84)	5.80 (-4.23; 15.83)
25 mg OPC/ENT	*71.56 (54.77; 88.36)*	*65.76 (46.86; 84.67)*
50 mg OPC/ENT	*34.55 (18.03; 51.07)*	*28.98 (10.39; 47.58)*
75 mg OPC/ENT	*24.66 (8.14; 41.19)*	*18.10 (-0.50; 36.69)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	30.64 (23.72; 39.68)	26.65 (19.75; 35.96)
25 mg OPC/Placebo	25.31 (19.51; 32.83)	22.94 (16.92; 31.11)
50 mg OPC/Placebo	15.37 (11.90; 19.86)	13.54 (10.04; 18.27)
75 mg OPC/Placebo	12.01 (9.30; 15.52)	10.38 (7.70; 14.01)
25 mg OPC/ENT	*82.59 (62.36; 109.40)*	*86.08 (61.77; 119.94)*
50 mg OPC/ENT	*50.18 (38.06; 66.16)*	*50.81 (36.66; 70.42)*
75 mg OPC/ENT	*39.20 (29.73; 51.68)*	*38.97 (28.12; 54.00)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	35.15 (27.17; 45.48)	32.74 (25.30; 42.36)	36.20 (27.75; 47.23)
25 mg OPC/Placebo	27.50 (21.16; 35.73)	26.11 (20.09; 33.93)	27.62 (21.08; 36.19)
50 mg OPC/Placebo	17.43 (13.47; 22.55)	16.18 (12.50; 20.93)	17.89 (13.71; 23.33)
75 mg OPC/Placebo	14.67 (11.34; 18.99)	13.79 (10.66; 17.85)	15.10 (11.58; 19.71)
25 mg OPC/ENT	*78.22 (59.02; 103.67)*	*79.75 (60.21; 105.64)*	*76.29 (56.97; 102.15)*
50 mg OPC/ENT	*49.58 (37.58; 65.42)*	*49.42 (37.48; 65.16)*	*49.41 (37.07; 65.85)*
75 mg OPC/ENT	*41.75 (31.46; 55.08)*	*42.14 (31.96; 55.56)*	*41.73 (31.31; 55.61)*

Comparison	AUC_{0-24} PE (90%CI)
200 mg ENT/PLC	33.86 (25.83; 44.38)
25 mg OPC/PLC	26.59 (20.19; 35.01)
50 mg OPC/PLC	16.45 (12.55; 21.57)
75 mg OPC/PLC	13.55 (10.34; 17.76)
25 mg OPC/ENT	*78.54 (58.32; 105.76)*
50 mg OPC/ENT	*48.59 (36.26; 65.12)*
75 mg OPC/ENT	*40.02 (29.87; 53.64)*

PE：点推定値，CI：信頼区間
ENT：エンタカポン，OPC：オピカポン，PLC：プラセボ，AUC_{0-5} = AUC5h，AUC_{0-t} = AUClast = AUC14h
AUC0-24 はレボドパ／カルビドパを投与した日の 24 時間の AUC（AUC24h）

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

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	62.36 (45.62; 85.24)	66.72 (48.74; 91.32)
25 mg OPC/Placebo	90.80 (66.08; 124.76)	94.38 (68.60; 129.85)
50 mg OPC/Placebo	93.57 (68.45; 127.91)	94.33 (68.92; 129.11)
75 mg OPC/Placebo	94.52 (69.15; 127.21)	98.72 (72.13; 135.12)
25 mg OPC/ENT	*145.60 (104.54; 202.79)*	*141.46 (101.31; 197.51)*
50 mg OPC/ENT	*150.06 (108.32; 207.87)*	*141.39 (101.81; 196.34)*
75 mg OPC/ENT	*151.58 (109.42; 209.98)*	*147.97 (106.56; 205.49)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	83.57 (69.38; 100.66)	93.39 (77.40; 112.69)
25 mg OPC/Placebo	92.43 (76.73; 111.33)	91.99 (76.23; 110.99)
50 mg OPC/Placebo	93.69 (78.01; 112.51)	101.72 (84.56; 122.37)
75 mg OPC/Placebo	96.68 (80.51; 116.11)	108.07 (89.84; 130.01)
25 mg OPC/ENT	*110.60 (92.39; 132.39)*	*98.49 (82.32; 117.85)*
50 mg OPC/ENT	*112.11 (93.92; 133.82)*	*108.91 (91.28; 129.95)*
75 mg OPC/ENT	*115.69 (96.92; 138.10)*	*115.71 (96.98; 138.07)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	79.02 (57.58; 108.45)	101.14 (77.79; 131.52)	101.71 (76.69; 134.89)
25 mg OPC/Placebo	95.59 (69.29; 131.88)	96.14 (73.94; 125.01)	102.89 (77.58; 136.46)
50 mg OPC/Placebo	95.56 (69.63; 131.14)	98.93 (76.40; 128.08)	99.71 (75.53; 131.63)
75 mg OPC/Placebo	117.00 (85.25; 160.57)	119.54 (92.33; 154.78)	117.20 (88.78; 154.72)
25 mg OPC/ENT	*120.97 (86.18; 169.79)*	*95.05 (72.64; 124.38)*	*101.16 (76.04; 134.59)*
50 mg OPC/ENT	*120.92 (86.63; 168.79)*	*97.81 (75.06; 127.45)*	*98.04 (74.02; 129.84)*
75 mg OPC/ENT	*148.06 (106.07; 206.67)*	*118.19 (90.70; 154.01)*	*115.23 (87.00; 152.61)*

Comparison	AUC_{0-24} PE (90%CI)
200 mg ENT/PLC	68.29 (47.98; 97.19)
25 mg OPC/PLC	99.79 (69.70; 142.86)
50 mg OPC/PLC	98.89 (69.48; 140.75)
75 mg OPC/PLC	107.22 (75.34; 152.61)
25 mg OPC/ENT	*146.12 (99.35; 214.91)*
50 mg OPC/ENT	*144.80 (99.08; 211.63)*
75 mg OPC/ENT	*157.01 (107.43; 229.48)*

PE：点推定値，CI：信頼区間
ENT：エンタカポン，OPC：オピカポン，PLC：プラセボ，AUC_{0-5} = AUC5h，AUC_{0-t} = AUClast = AUC14h
AUC0-24 はレボドパ／カルビドパを投与した日の 24 時間の AUC（AUC24h）

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

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-5}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	54.5±16.5	44.0±15.9	2.88±1.80	18.3±18.3	259±80.8
200 mg ENT	50.1±16.6	9.43±6.70	1.59±0.935	81.1±12.9	147±45.4
25 mg OPC	47.3±16.5	12.4±8.58	1.17±0.724	75.4±15.3	78.0±46.9
50 mg OPC	42.5±19.2	5.10±7.35	0.967±0.954	90.6±12.2	41.8±43.5
75 mg OPC	48.6±15.9	3.41±4.90	0.594±0.272	94.2±8.00	36.6±32.5

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-5}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	54.5±16.5	42.3±14.7	2.06±1.74	21.7±17.2	259±83.7
200 mg ENT	50.1±16.6	12.8±11.5	1.03±0.591	72.9±22.2	159±58.7
25 mg OPC	47.3±16.5	14.2±8.38	1.37±0.954	82.0±18.5	89.7±46.2
50 mg OPC	42.5±19.2	7.90±7.68	0.700±0.368	85.1±13.1	56.7±45.3
75 mg OPC	48.6±15.9	6.54±5.73	0.719±0.446	87.7±10.6	51.8±35.1

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-5}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-14}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	54.5±16.5	43.7±15.2	1.69±1.39	18.0±19.9	252±81.4	727±254
200 mg ENT	50.1±16.6	16.3±11.5	2.34±1.14	67.1±21.4	160±54.9	576±184
25 mg OPC	47.3±16.5	15.6±8.80	1.47±1.37	68.2±12.9	97.0±47.4	284±129
50 mg OPC	42.5±19.2	9.64±7.97	1.30±1.32	81.0±14.5	67.0±46.2	210±130
75 mg OPC	48.6±15.9	10.4±6.12	1.13±1.02	78.6±12.4	69.7±30.7	211±87.1

平均値±標準偏差
各群：N = 16（25 mg 群及び 50 mg 群：N = 15）
ENT：エンタカポン，OPC：オピカポン
$[(E_0–E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-5}$ = AUEC5h，$AUEC_{0-14}$ = AUEC14h

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

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-5}$ PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	21.40 (8.65; 34.14)	56.84 (44.87; 68.80)
25 mg OPC/Placebo	28.16 (15.20; 41.12)	30.10 (17.93; 42.26)
50 mg OPC/Placebo	11.57 (-1.39; 24.53)	16.11 (3.95; 28.27)
75 mg OPC/Placebo	7.74 (-5.01; 20.49)	14.01 (2.05; 25.98)
25 mg OPC/ENT	*131.62 (87.15; 176.08)*	*52.95 (35.67; 70.23)*
50 mg OPC/ENT	*54.06 (9.60; 98.53)*	*28.35 (11.07; 45.62)*
75 mg OPC/ENT	*36.18 (-7.56; 79.92)*	*24.66 (7.66; 41.66)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-5}$ PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	30.29 (16.17; 44.42)	61.36 (48.46; 74.26)
25 mg OPC/Placebo	33.48 (19.13; 47.84)	34.74 (21.62; 47.85)
50 mg OPC/Placebo	18.70 (4.34; 33.05)	21.92 (8.81; 35.03)
75 mg OPC/Placebo	15.45 (1.33; 29.57)	20.05 (7.15; 32.95)
25 mg OPC/ENT	*110.52 (70.28; 150.77)*	*56.62 (38.75; 74.48)*
50 mg OPC/ENT	*61.72 (21.47; 101.97)*	*35.72 (17.86; 53.59)*
75 mg OPC/ENT	*51.01 (11.42; 90.60)*	*32.68 (15.10; 50.25)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-5}$ PE (90%CI)	$AUEC_{0-14}$ PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	37.24 (23.11; 51.36)	63.51 (50.65; 76.36)	79.27 (65.66; 92.88)
25 mg OPC/Placebo	35.60 (21.25; 49.96)	38.53 (25.46; 51.60)	39.07 (25.23; 52.90)
50 mg OPC/Placebo	22.07 (7.72; 36.43)	26.60 (13.53; 39.67)	28.91 (15.07; 42.75)
75 mg OPC/Placebo	23.84 (9.72; 37.97)	27.64 (14.78; 40.50)	29.08 (15.47; 42.69)
25 mg OPC/ENT	*95.61 (62.96; 128.25)*	*60.67 (43.51; 77.83)*	*49.28 (34.97; 63.59)*
50 mg OPC/ENT	*59.27 (26.62; 91.93)*	*41.89 (24.72; 59.05)*	*36.47 (22.16; 50.78)*
75 mg OPC/ENT	*64.03 (31.91; 96.14)*	*43.53 (26.64; 60.41)*	*36.68 (22.61; 50.76)*

Comparison	$AUEC_{0-all}$ PE (90%CI)
200 mg ENT/PLC	70.88 (58.02; 83.75)
25 mg OPC/PLC	36.30 (23.22; 49.38)
50 mg OPC/PLC	24.79 (11.72; 37.87)
75 mg OPC/PLC	24.07 (11.21; 36.94)
25 mg OPC/ENT	*51.21 (36.22; 66.21)*
50 mg OPC/ENT	*34.98 (19.98; 49.97)*
75 mg OPC/ENT	*33.96 (19.21; 48.71)*

PE：点推定値，CI：信頼区間
ENT：エンタカポン，OPC：オピカポン
$AUEC_{0-5}$ = AUEC5h，$AUEC_{0-t4}$ = AUEC14h
AUEC0-all はレボドパ／カルビドパを投与した日の 24 時間の AUEC（AUEC24h）

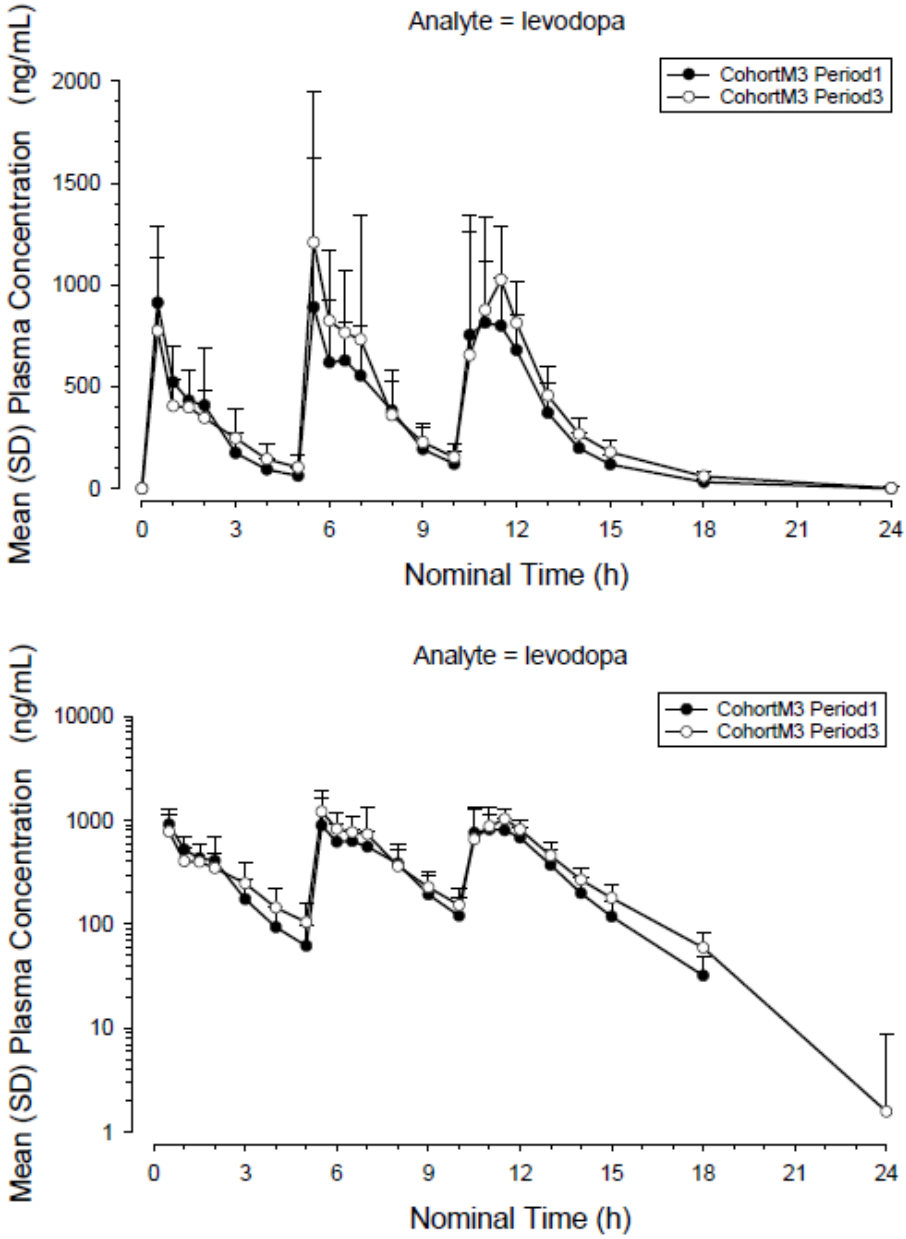
2.7.2.2.5.11　　レボドパ併用試験（ONO-2370-01　パートⅡ）

［5.3.1.2-1］

日本人健康成人男性を対象に，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（100/10 mg）製剤を 1 日 3 回空腹時経口投与したときのレボドパ，3-OMD 及びカルビドパの薬物動態を評価した．平均血漿中レボドパ及び 3-OMD 濃度の推移を図 2.7.2.2.5.11-1～図 2.7.2.2.5.11-8 に示した．また，血漿中レボドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.11-1～表 2.7.2.2.5.11-8 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 2.7.2.2.5.11-9～表 2.7.2.2.5.11-11 に示した．パート I の結果については，［2.7.1.2.1.3］に示した．

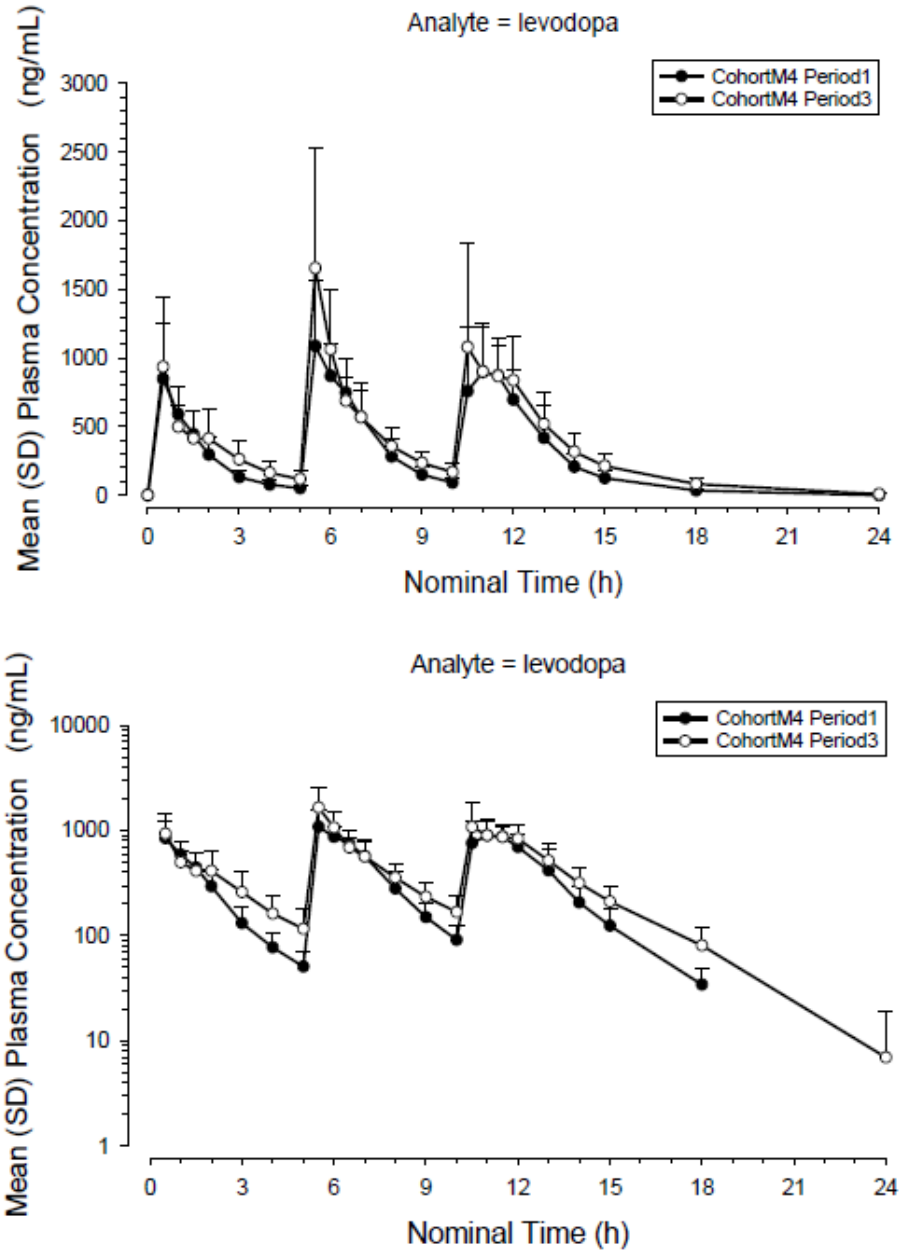
オピカポン投与前後のレボドパの AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1.16（1.10～1.21），1.26（1.23～1.30），1.51（1.44～1.57）及び 1.60（1.54～1.66）であり，レボドパ／カルビドパ製剤にオピカポンを併用することで，血漿中レボドパの曝露量が増加することが確認された．オピカポンの用量の増加に伴いレボドパの AUC24h の幾何平均値の比は増加したが，25 mg 以上のオピカポンでは血漿中レボドパの曝露量の増加の程度に頭打ちの傾向が認められた．レボドパから COMT を介して生成する代謝物である 3-OMD のオピカポン投与前後の AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 0.54（0.51～0.57），0.41（0.38～0.44），0.21（0.19～0.22）及び 0.15（0.14～0.17）であった．オピカポンの用量の増加に伴い 3-OMD の AUC24h の幾何平均値の比は減少し，25 mg 以上のオピカポンでは血漿中 3-OMD の曝露量の減少の程度に頭打ちの傾向が認められた．オピカポン投与前後のカルビドパの AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1.28（1.21～1.35），1.23（1.15～1.32），1.20（1.11～1.29）及び 1.34（1.22～1.47）であった．いずれの用量においてもカルビドパの AUC24h の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限値は 1 を超えていたが，オピカポンの用量と血漿中カルビドパの曝露量の増加の程度に一定の傾向は認められなかった．

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



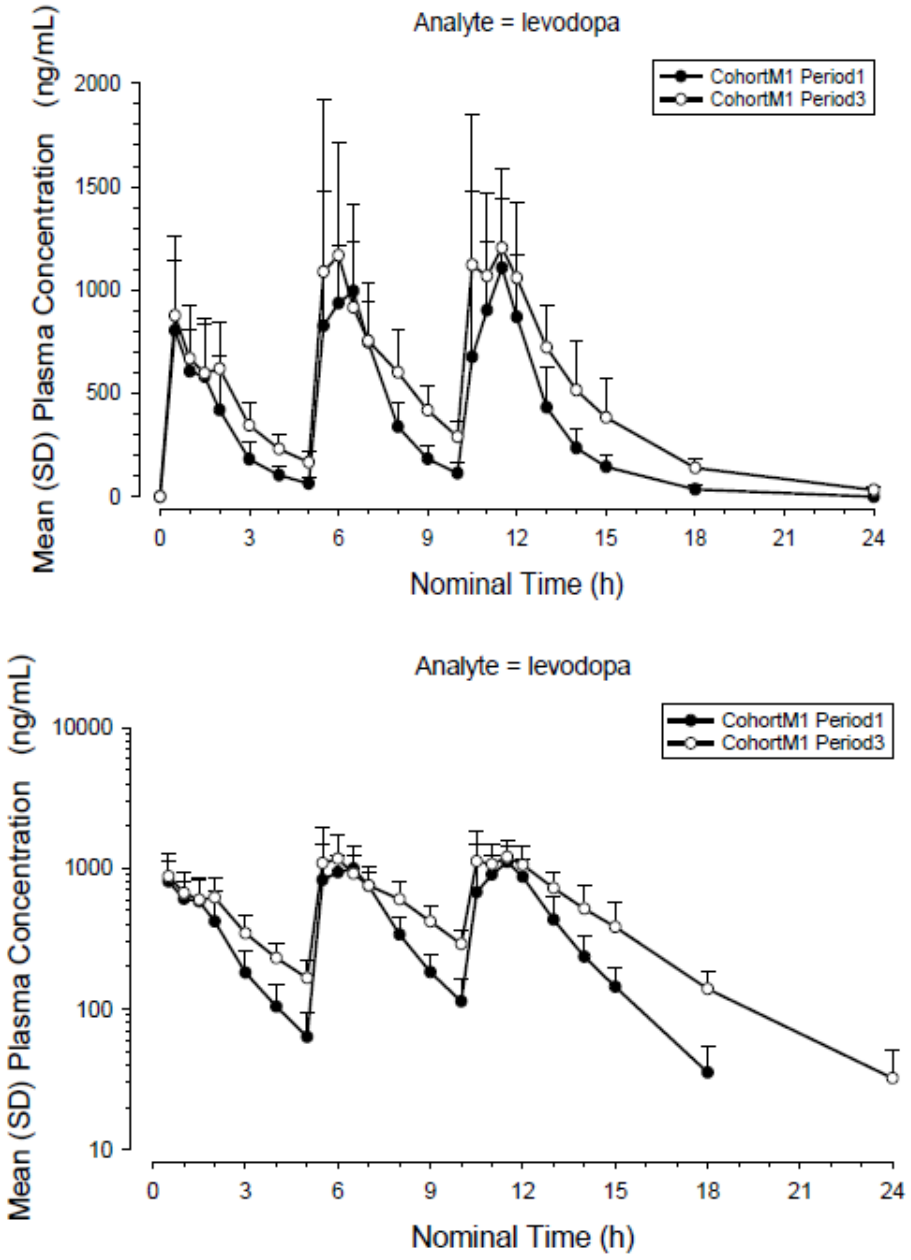
平均値＋標準偏差
各期：N = 20
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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



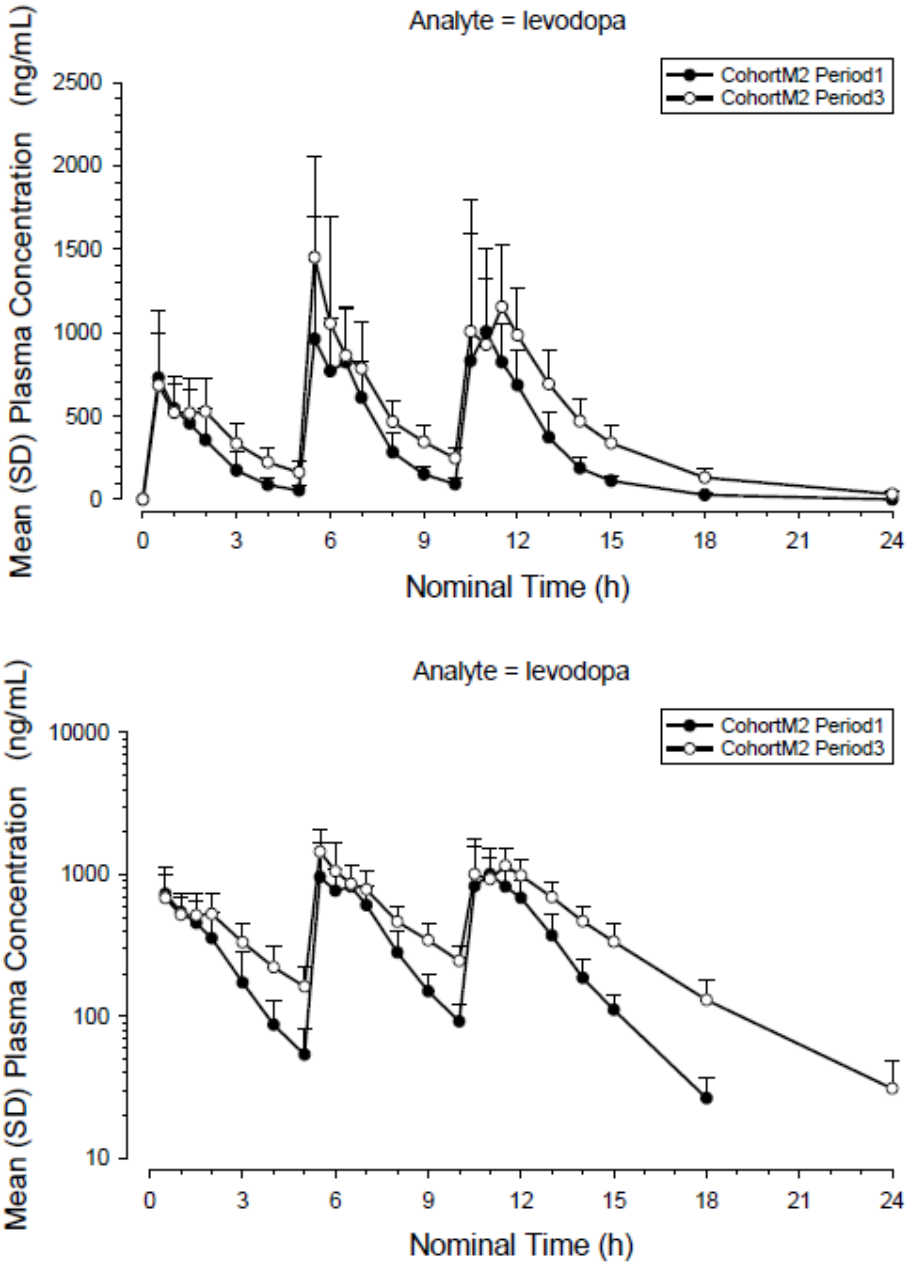
平均値＋標準偏差
Period1：N = 20，Period3：N = 19
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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



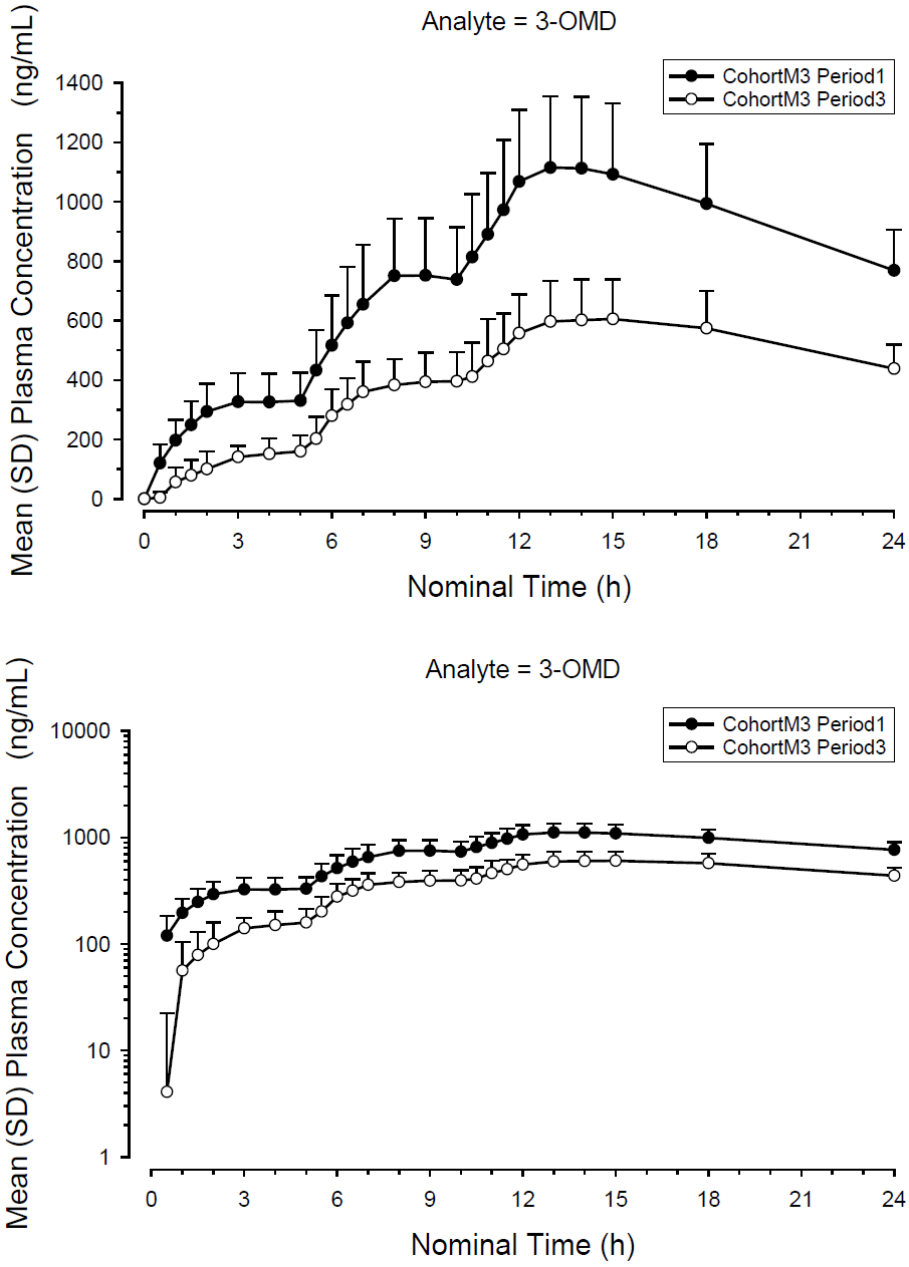
平均値＋標準偏差
各期：N = 20
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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



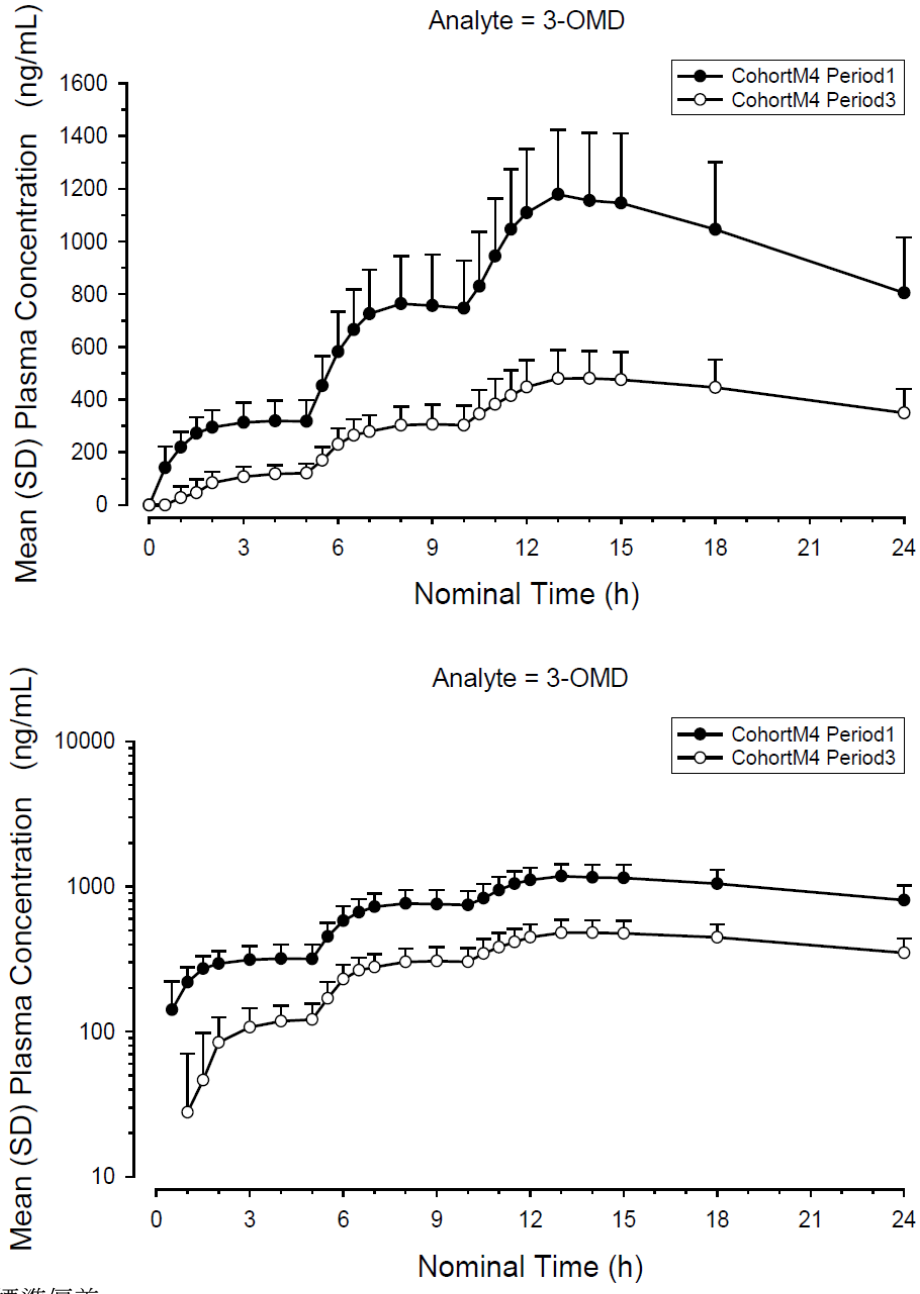
平均値＋標準偏差
Period1：N = 20，Period3：N = 19
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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



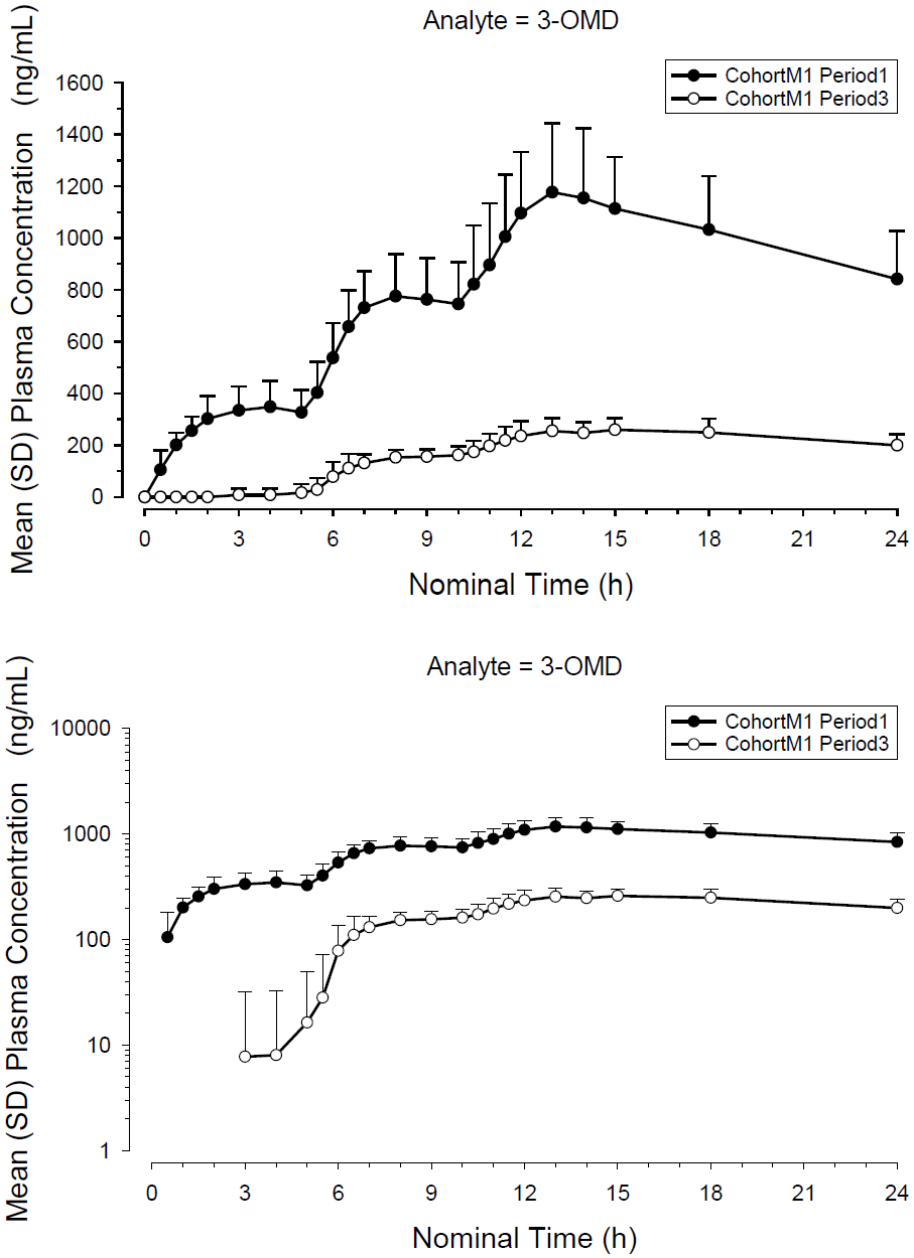
平均値＋標準偏差
各期：N = 20
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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



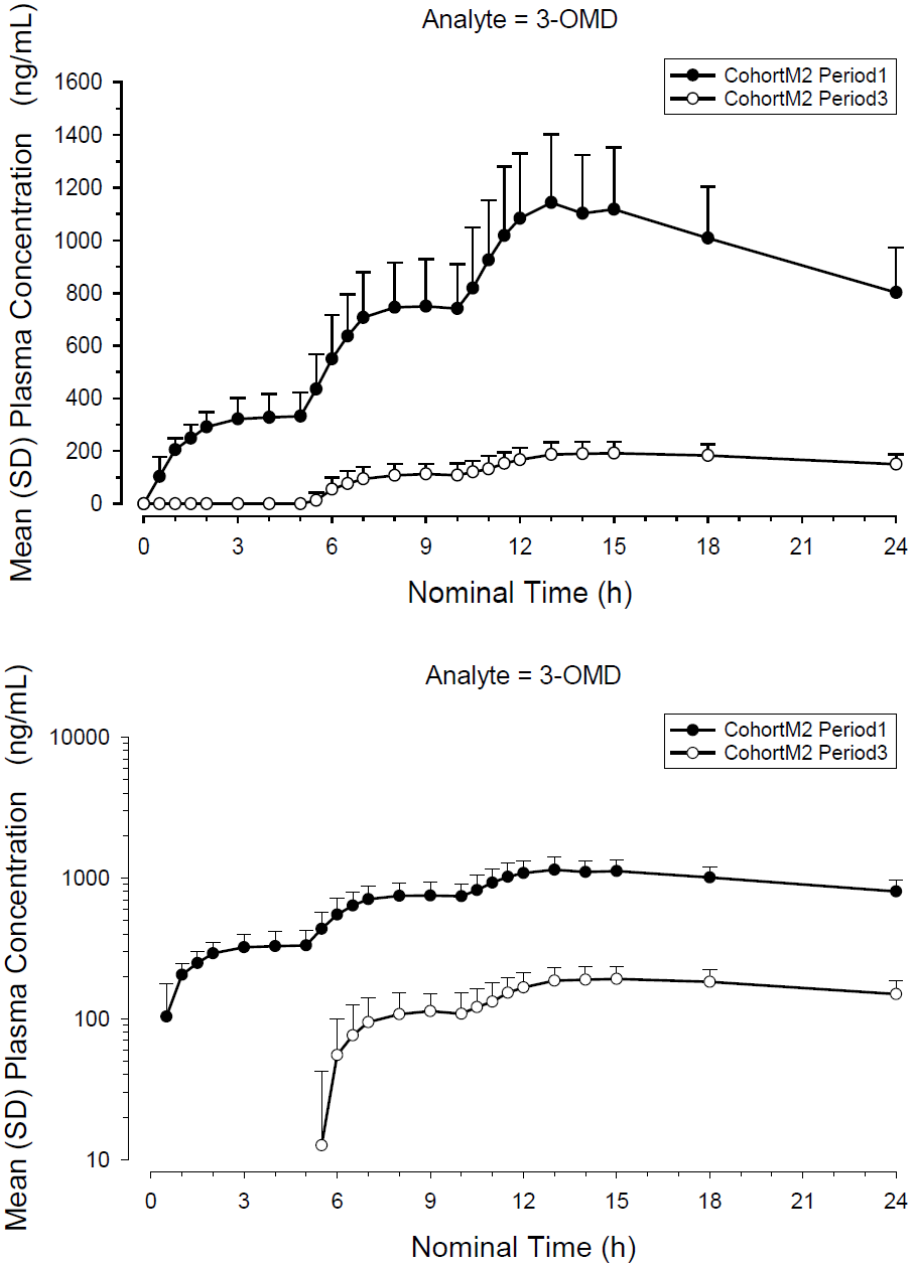
平均値＋標準偏差
Period1：N = 20，Period3：N = 19
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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



平均値＋標準偏差
各期：N = 20
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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



平均値＋標準偏差
Period1：N = 20，Period3：N = 19
Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後
上図：実数軸，下図：対数軸

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM3 Period1 (1st dose)	CohortM3 Period1 (2nd dose)	CohortM3 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	989 ± 279	1180 ± 516	1180 ± 331
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.25 (0.500 - 3.00)	1.00 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1530 ± 371	2120 ± 361	2350 ± 375
AUC24h (ng*h/mL)	6230 ± 1000		
T1/2 (h)	-	-	1.53 ± 0.194

[a] Median (Min - Max)

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM3 Period3 (1st dose)	CohortM3 Period3 (2nd dose)	CohortM3 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	845 ± 246	1620 ± 576	1310 ± 417
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1480 ± 277	2620 ± 573	2740 ± 444
AUC24h (ng*h/mL)	7230 ± 1240		
T1/2 (h)	-	-	1.86 ± 0.261

[a] Median (Min - Max)

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM4 Period1 (1st dose)	CohortM4 Period1 (2nd dose)	CohortM4 Period1 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	959 ± 289	1240 ± 332	1170 ± 262
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 1.50)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1400 ± 301	2260 ± 400	2490 ± 409
AUC24h (ng*h/mL)	6390 ± 1090		
T1/2 (h)	-	-	1.59 ± 0.156

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject M414 was not included in calculation of summary statistics

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM4 Period3 (1st dose)	CohortM4 Period3 (2nd dose)	CohortM4 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	1040 ± 423	1950 ± 581	1470 ± 424
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.500 - 1.00)	0.500 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1700 ± 373	2810 ± 586	3030 ± 509
AUC24h (ng*h/mL)	8110 ± 1700		
T1/2 (h)	-	-	2.08 ± 0.279

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject M414 was not included in calculation of summary statistics

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM1 Period1 (1st dose)	CohortM1 Period1 (2nd dose)	CohortM1 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	949 ± 270	1400 ± 483	1450 ± 516
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 2.00)	1.50 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1620 ± 425	2520 ± 500	2760 ± 507
AUC24h (ng*h/mL)	7170 ± 1400		
T1/2 (h)	-	-	1.46 ± 0.184
[a] Median (Min - Max)			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM1 Period3 (1st dose)	CohortM1 Period3 (2nd dose)	CohortM1 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	1050 ± 263	1610 ± 538	1640 ± 412
Tmax[a] (h)	1.00 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 3.00)	1.00 (0.500 - 4.00)
AUC5h (ng*h/mL)	2180 ± 356	3330 ± 589	3990 ± 697
AUC24h (ng*h/mL)	10800 ± 1760		
T1/2 (h)	-	-	2.52 ± 0.312
[a] Median (Min - Max)			

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM2 Period1 (1st dose)	CohortM2 Period1 (2nd dose)	CohortM2 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	810 ± 186	1290 ± 518	1360 ± 543
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 3.00)	1.00 (0.500 - 2.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1410 ± 384	2210 ± 487	2480 ± 477
AUC24h (ng*h/mL)	6300 ± 1200		
T1/2 (h)	-	-	1.46 ± 0.160
[a] Median (Min - Max)			

第 3 期

Mean ± SD	Plasma levodopa		
	CohortM2 Period3 (1st dose)	CohortM2 Period3 (2nd dose)	CohortM2 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	855 ± 349	1730 ± 531	1580 ± 445
Tmax[a] (h)	0.500 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.500 - 2.00)	1.50 (0.500 - 3.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1870 ± 389	3220 ± 698	3670 ± 562
AUC24h (ng*h/mL)	9910 ± 1710		
T1/2 (h)	-	-	2.53 ± 0.418
[a] Median (Min - Max)			
[b] Subject M201 was not included in calculation of summary statistics			

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM3 Period1 (1st dose)	CohortM3 Period1 (2nd dose)	CohortM3 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	339 ± 95.9	782 ± 197	1150 ± 249
Tmax[a] (h)	4.00 (1.50 - 4.92)	4.00 (1.50 - 4.92)	3.00 (2.00 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1290 ± 360	3160 ± 821	5100 ± 1110
AUC24h (ng*h/mL)	18000 ± 3840		
T1/2 (h)	-	-	19.6 ± 6.35[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 17

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM3 Period3 (1st dose)	CohortM3 Period3 (2nd dose)	CohortM3 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	165 ± 43.2	407 ± 99.5	621 ± 137
Tmax[a] (h)	4.92 (3.00 - 4.92)	4.00 (3.00 - 4.92)	4.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	502 ± 189	1650 ± 421	2710 ± 636
AUC24h (ng*h/mL)	9670 ± 2180		
T1/2 (h)	-	-	17.8 ± 4.99[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 11

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM4 Period1 (1st dose)	CohortM4 Period1 (2nd dose)	CohortM4 Period1 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	328 ± 78.9	779 ± 183	1190 ± 249
Tmax[a] (h)	4.00 (1.50 - 4.92)	3.00 (1.50 - 4.92)	3.00 (1.50 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1310 ± 296	3310 ± 759	5340 ± 1160
AUC24h (ng*h/mL)	18800 ± 4270		
T1/2 (h)	-	-	17.2 ± 3.22[c]

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject M414 was not included in calculation of summary statistics
[c] N = 17

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM4 Period3 (1st dose)	CohortM4 Period3 (2nd dose)	CohortM4 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	122 ± 34.9	311 ± 74.4	489 ± 104
Tmax[a] (h)	4.92 (2.00 - 4.92)	4.00 (3.00 - 4.92)	4.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	376 ± 134	1310 ± 306	2180 ± 488
AUC24h (ng*h/mL)	7630 ± 1780		
T1/2 (h)	-	-	18.1 ± 3.37[c]

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject M414 was not included in calculation of summary statistics
[c] N = 13

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM1 Period1 (1st dose)	CohortM1 Period1 (2nd dose)	CohortM1 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	358 ± 101	811 ± 153	1230 ± 259
Tmax[a] (h)	4.00 (2.00 - 4.92)	3.00 (1.50 - 4.92)	4.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1330 ± 305	3280 ± 640	5260 ± 1140
AUC24h (ng*h/mL)	18700 ± 3720		
T1/2 (h)	-	-	25.7 ± 12.8[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 17

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM1 Period3 (1st dose)	CohortM1 Period3 (2nd dose)	CohortM1 Period3 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	16.5 ± 33.8	165 ± 33.8	273 ± 48.9
Tmax[a] (h)	4.92 (4.00 - 4.92)[b]	4.00 (3.00 - 4.92)	5.00 (1.50 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	23.0 ± 53.7	587 ± 158	1140 ± 223
AUC24h (ng*h/mL)	3860 ± 785		
T1/2 (h)	-	-	20.1 ± 4.02[c]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 4
[c] N = 8

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

第 1 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM2 Period1 (1st dose)	CohortM2 Period1 (2nd dose)	CohortM2 Period1 (3rd dose)
N	20	20	20
Cmax (ng/mL)	342 ± 91.7	777 ± 173	1180 ± 251
Tmax[a] (h)	4.00 (2.00 - 4.92)	3.00 (2.00 - 4.92)	3.00 (1.50 - 5.00)
AUC5h (ng*h/mL)	1290 ± 275	3230 ± 749	5180 ± 1120
AUC24h (ng*h/mL)	18300 ± 3760		
T1/2 (h)	-	-	20.1 ± 6.26[b]

[a] Median (Min - Max)
[b] N = 19

第 3 期

Mean ± SD	Plasma 3-OMD		
	CohortM2 Period3 (1st dose)	CohortM2 Period3 (2nd dose)	CohortM2 Period3 (3rd dose)
N	19[b]	19[b]	19[b]
Cmax (ng/mL)	0.00 ± 0.00	117 ± 38.3	197 ± 44.4
Tmax[a] (h)	NC	4.00 (2.00 - 4.92)[c]	5.00 (2.00 - 8.00)
AUC5h (ng*h/mL)	0.00 ± 0.00	407 ± 179	827 ± 217
AUC24h (ng*h/mL)	2790 ± 722		
T1/2 (h)	-	-	32.2 ± 24.6[d]

[a] Median (Min - Max)
[b] Subject M201 was not included in calculation of summary statistics
[c] N = 18
[d] N = 9
NC = Not Calculated

Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

コホート	ONO-2370 の投与量	血漿中レボドパの薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (Period3/Period1)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
M3	5 mg	Cmax of 1st dose	0.85	(0.73 ~ 1.00)
		Cmax of 2nd dose	1.43	(1.17 ~ 1.75)
		Cmax of 3rd dose	1.10	(0.97 ~ 1.26)
		AUC24h	1.16	(1.10 ~ 1.21)
M4	10 mg	Cmax of 1st dose	1.06	(0.87 ~ 1.28)
		Cmax of 2nd dose	1.56	(1.35 ~ 1.82)
		Cmax of 3rd dose	1.24	(1.10 ~ 1.40)
		AUC24h	1.26	(1.23 ~ 1.30)
M1	25 mg	Cmax of 1st dose	1.12	(1.00 ~ 1.26)
		Cmax of 2nd dose	1.15	(0.98 ~ 1.36)
		Cmax of 3rd dose	1.15	(1.00 ~ 1.32)
		AUC24h	1.51	(1.44 ~ 1.57)
M2	50 mg	Cmax of 1st dose	1.01	(0.86 ~ 1.19)
		Cmax of 2nd dose	1.40	(1.16 ~ 1.68)
		Cmax of 3rd dose	1.21	(1.03 ~ 1.42)
		AUC24h	1.60	(1.54 ~ 1.66)

N = 20（コホート M1，M2，M3）
N = 19（コホート M4）
ONO-2370：オピカポン，Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

コホート	ONO-2370 の投与量	血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (Period3/Period1)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
M3	5 mg	Cmax of 1st dose	0.49	(0.45 ~ 0.53)
		Cmax of 2nd dose	0.52	(0.49 ~ 0.56)
		Cmax of 3rd dose	0.54	(0.51 ~ 0.56)
		AUC24h	0.54	(0.51 ~ 0.57)
M4	10 mg	Cmax of 1st dose	0.37	(0.34 ~ 0.40)
		Cmax of 2nd dose	0.40	(0.37 ~ 0.43)
		Cmax of 3rd dose	0.41	(0.38 ~ 0.44)
		AUC24h	0.41	(0.38 ~ 0.44)
M1	25 mg	Cmax of 1st dose	0.21	(0.17 ~ 0.26)
		Cmax of 2nd dose	0.20	(0.19 ~ 0.22)
		Cmax of 3rd dose	0.22	(0.21 ~ 0.24)
		AUC24h	0.21	(0.19 ~ 0.22)
M2	50 mg	Cmax of 1st dose	NC	NC
		Cmax of 2nd dose	0.16	(0.15 ~ 0.17)
		Cmax of 3rd dose	0.17	(0.16 ~ 0.18)
		AUC24h	0.15	(0.14 ~ 0.17)

N = 20（コホート M1，M2，M3）
N = 19（コホート M4）
ONO-2370：オピカポン，Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

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

コホート	ONO-2370 の投与量	血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (Period3/Period1)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
M3	5 mg	Cmax of 1st dose	1.22	(1.05 ~ 1.42)
		Cmax of 2nd dose	1.48	(1.39 ~ 1.58)
		Cmax of 3rd dose	1.12	(1.04 ~ 1.21)
		AUC24h	1.28	(1.21 ~ 1.35)
M4	10 mg	Cmax of 1st dose	1.30	(1.16 ~ 1.46)
		Cmax of 2nd dose	1.45	(1.32 ~ 1.60)
		Cmax of 3rd dose	0.96	(0.89 ~ 1.04)
		AUC24h	1.23	(1.15 ~ 1.32)
M1	25 mg	Cmax of 1st dose	1.53	(1.32 ~ 1.78)
		Cmax of 2nd dose	1.17	(1.03 ~ 1.33)
		Cmax of 3rd dose	0.88	(0.81 ~ 0.97)
		AUC24h	1.20	(1.11 ~ 1.29)
M2	50 mg	Cmax of 1st dose	1.50	(1.28 ~ 1.76)
		Cmax of 2nd dose	1.51	(1.38 ~ 1.66)
		Cmax of 3rd dose	0.90	(0.81 ~ 1.00)
		AUC24h	1.34	(1.22 ~ 1.47)

N = 20（コホート M1，M2，M3）
N = 19（コホート M4）
ONO-2370：オピカポン，Period1：オピカポン投与前，Period3：オピカポン投与後

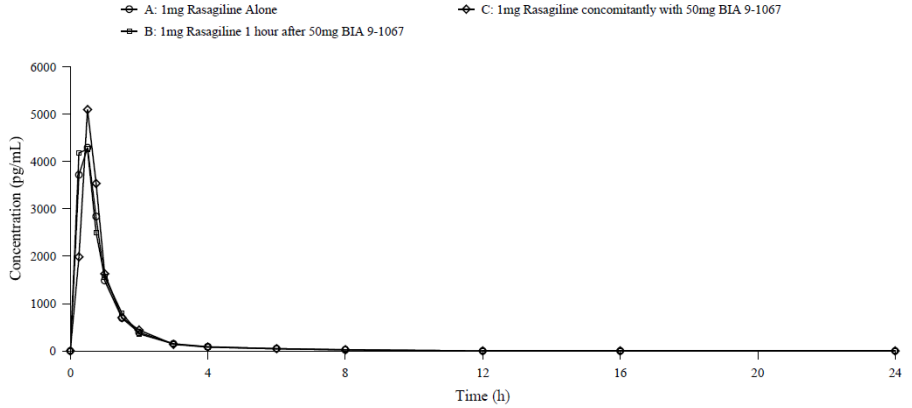
2.7.2.2.5.12　　ラサギリンとの薬物相互作用（BIA-91067-112）

［5.3.3.4-5］

非日本人健康成人を対象に，ラサギリン 1 mg を空腹時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 を空腹時単回経口投与の 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ラサギリンの薬物動態を評価した．平均血漿中ラサギリン濃度の推移を図 2.7.2.2.5.12-1 に示した．また，血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.12-1 に，血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.12-2 に示した．

ラサギリン単独投与に対するオピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与及びオピカポンとラサギリン同時併用投与の血漿中ラサギリン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 99.93%（86.22～115.83%）及び 100.85%（87.00～116.89%），AUClast が 102.48%（95.89～109.53%）及び 102.19%（95.62～109.22%），AUCinf が 102.28%（95.74～109.26%）及び 102.23%（95.70～109.21%）であった．ラサギリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00%の範囲内であった．

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



各群：N = 24
BIA 9-1067：オピカポン

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

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUClast (pg･h/mL)	AUCinf (pg･h/mL)	T1/2 (h)
Azilect®（単独投与）	6152 (36.5)	0.50 (0.25-1.5)	4323 (22.5)	4455 (22.8)	2.69 (70.0)
Azilect®（オピカポン同時投与）	6078 (37.1)	0.50 (0.25-1.5)	4391 (20.0)	4528 (20.4)	2.92 (57.8)
Azilect®（オピカポン投与 1 時間後）	6058 (39.6)	0.50 (0.25-1.5)	4431 (22.8)	4558 (23.2)	2.80 (67.6)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 24
Azilect®：ラサギリン，AUClast = AUC24h

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

Comparison	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
	PE (90%CI)	PE (90%CI)	PE (90%CI)
Test 1/Reference	100.85 (87.00; 116.89)	102.19 (95.62, 109.22)	102.23 (95.70; 109.21)
Test 2/Reference	99.93 (86.22; 115.83)	102.48 (95.89; 109.53)	102.28 (95.74; 109.26)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test 1：オピカポンとラサギリン同時併用投与，Test 2：オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与，Reference：ラサギリン単独投与
AUC_{0-t} = AUClast = AUC24h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

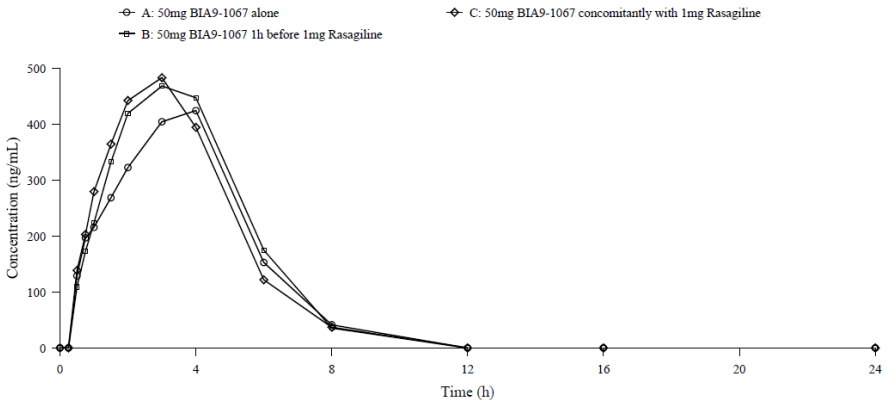
2.7.2.2.5.13　　ラサギリンとの薬物相互作用（BIA-91067-113）

［5.3.3.4-6］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を空腹時単独単回経口投与したとき，又はラサギリン 1 mg 空腹時単回経口投与の 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オピカポンの薬物動態を検討した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.2.2.5.13-1 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 2.7.2.2.5.13-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼすラサギリンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.13-2 に示した．

オピカポン単独投与に対するラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与及びラサギリンとオピカポン同時併用投与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（90%信頼区間）は，Cmax が 111.60%（98.42～126.54%）及び 100.11%（88.29～113.52%），AUClast が 112.06%（97.04～129.40%）及び 106.87%（92.55～123.41%），AUCinf が 107.37%（94.04～122.60%）及び 104.85%（91.45～120.21%）であった．オピカポン単独投与に対するラサギリンとオピカポン同時併用投与において，オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00%の範囲内であった．

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



各群：N = 24（オピカポン単独投与群：N = 25）
BIA 9-1067：オピカポン

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン 50 mg（単独投与）	647 (40.3)	3.00 (0.75-6.0)	1966 (42.3)	2138 ## (36,7)	1.19 ## (39.5)
オピカポン 50 mg（Azilect®同時投与）#	640 (35.0)	2.50 (0.5-6.0)	2064 (40.1)	2286 ### (36.0)	1.17 ### (48.6)
オピカポン 50 mg（Azilect®投与 1 時間前）#	703 (29.5)	3.00 (1.0-6.0)	2182 (36.4)	2297 ## (33.3)	1.04 ## (21.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 25，#：N = 24，##：N = 23，###：N = 21
Azilect®：ラサギリン，AUClast = AUC24h

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

Comparison	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
	PE (90%CI)	PE (90%CI)	PE (90%CI)
Test 1/Reference	100.11 (88.29; 113.52)	106.87 (92.55, 123.41)	104.85 (91.45; 120.21)
Test 2/Reference	111.60 (98.42; 126.54)	112.06 (97.04; 129.40)	107.37 (94.04; 122.60)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test 1：ラサギリンとオピカポン同時併用投与，Test 2：ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与，Reference：オピカポン単独投与
AUC_{0-t} = AUClast = AUC24h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

2.7.2.2.5.14　　レパグリニドとの薬物相互作用（BIA-91067-115）

［5.3.3.4-8］

非日本人健康成人を対象に，CYP2C8 の基質であるレパグリニド 0.5 mg を空腹時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 を空腹時単回経口投与の 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レパグリニドの薬物動態を評価した．平均血漿中レパグリニド濃度の推移を図 2.7.2.2.5.14-1 に示した．また，血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.14-1 に，血漿中レパグリニ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 2.7.2.2.5.14-2 に示した．

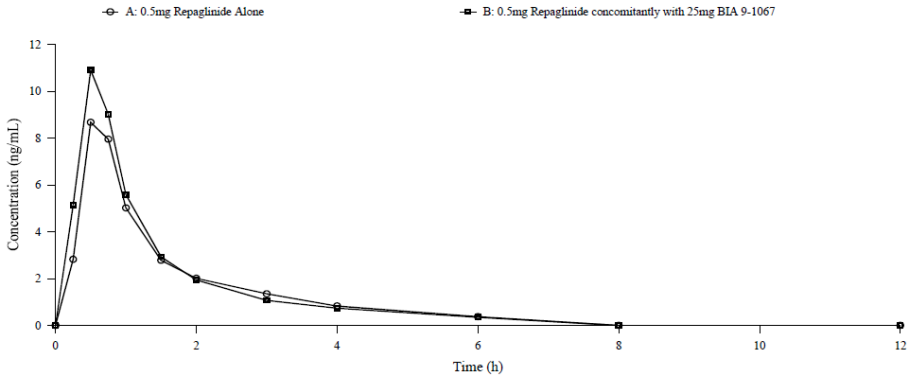
オピカポンとレパグリニド併用投与ではレパグリニド単独投与と比べて，レパグリニドの Cmax に有意な増加が認められ，Cmax の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，131.05%（114.02～150.63%）であった．一方，レパグリニドの AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ 110.45%（103.48～117.88%）及び

109.26%（102.29～116.70%）であり，90%信頼区間は生物学的同等性の許容域 80.00～125.00%の範囲内であった．

また，本試験において，薬力学指標（血中グルコース）を評価した．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を図 2.7.2.2.5.14-2 に示した．また，血中グルコース濃度に及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.14-3 に示した．

レパグリニド単独投与時に対するオピカポンとレパグリニド併用投与時のグルコースの AUC1h～AUC3h の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 96.72%（94.35～99.10%）～94.90%（92.79～97.00%）であり，わずかではあるが血中グルコースの AUC は有意に低下した．血中グルコース濃度の上昇が認められた昼食（レパグリニド投与の約 3 時間後に摂取）後では，レパグリニド単独投与時と比べて，オピカポンとレパグリニド併用投与時の AUC4h の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 98.99%（96.90～101.09%）で有意な減少ではなく，AUC5h の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 104.29%（101.87～106.70%）でわずかではあるが有意に増加した．

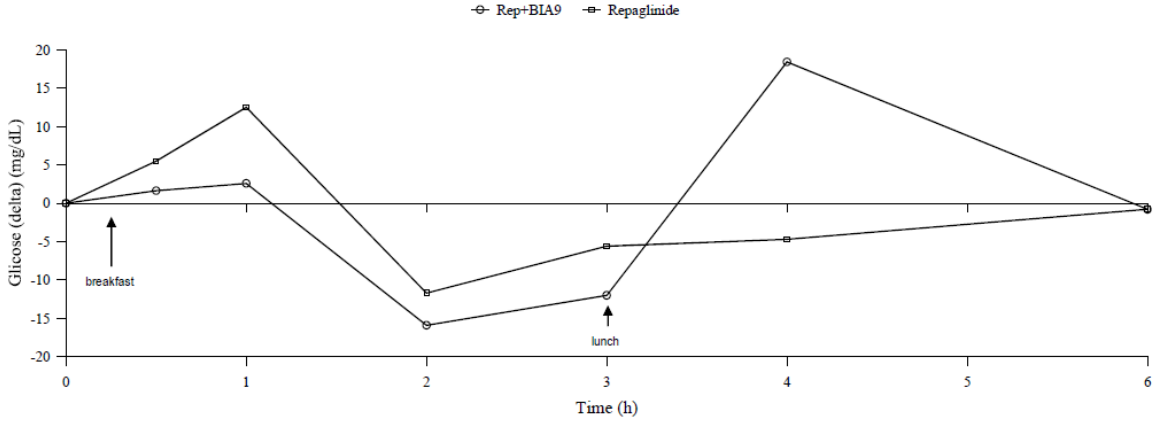
図 2.7.2.2.5.14-1　レパグリニド 0.5 mg を単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-A 製剤 25 mg を単回経口投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回経口投与したときの平均血漿中レパグリニド濃度の推移



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

併用投与群：N = 24
単独投与群：N = 27
BIA 9-1067：オピカポン

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



併用投与群：N = 24
単独投与群：N = 27
BIA 9：オピカポン

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
Repaglinide（単独投与）	9.76 (55.5)	0.50 (0.5-3.0)	13.1 (40.7)	14.1 (39.0)	2.25 (45.8)
Repaglinide（オピカポン併用投与）#	11.6 (45.0)	0.50 (0.5-0.75)	14.2 (34.9)	15.0 (33.0)	2.02 (30.7)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 27，#：N = 24
AUClast = AUC24h

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

		Repaglinide *Test/Reference*
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	131.05 (114.02; 150.63)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	110.45 (103.48, 117.88)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	109.26 (102.29; 116.70)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：オピカポンとレパグリニド併用投与，Reference：レパグリニド単独投与
AUC_{0-t} = AUClast = AUC24h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

		Glucose *Test/Reference*
$AUC_{0\text{-}1}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	96.72 (94.35; 99.10)
$AUC_{0\text{-}2}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	94.96 (92.55; 97.37)
$AUC_{0\text{-}3}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	94.90 (92.79; 97.00)
$AUC_{0\text{-}4}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	98.99 (96.90; 101.09)
$AUC_{0\text{-}5}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	104.29 (101.87; 106.70)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：オピカポンとレパグリニド併用投与，Reference：レパグリニド単独投与
$AUC_{0\text{-}1}$ = AUC1h，$AUC_{0\text{-}2}$= AUC2h，$AUC_{0\text{-}3}$= AUC3h，$AUC_{0\text{-}4}$ = AUC4h，$AUC_{0\text{-}5}$= AUC5h

2.7.2.2.5.15　オピカポン単回投与におけるワルファリンとの薬物相互作用（BIA-91067-116）

［5.3.3.4-9］

非日本人健康成人を対象に，CYP2C9 の基質であるワルファリン 25 mg を空腹時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 を空腹時併用単回経口投与したときのワルファリンの薬物動態パラメータを評価した．平均血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリン濃度の推移を図 2.7.2.2.5.15-1 及び図 2.7.2.2.5.15-2 に示した．また，血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.15-1 及び表 2.7.2.2.5.15-2 に，血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.15-3 及び表 2.7.2.2.5.15-4 に示した．

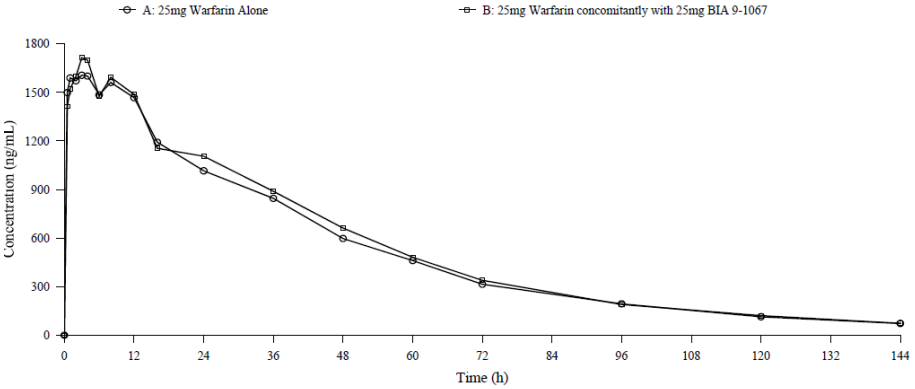
ワルファリン単独投与に対するオピカポンとワルファリン併用投与の血漿中 S-ワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）は，Cmax が 103.13％（96.34～110.39％），AUClast が 103.51％（97.75～109.62％），AUCinf が 103.80％（98.04～109.92％）であった．S-ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90％信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00％の範囲内であった．

ワルファリン単独投与に対するオピカポンとワルファリン併用投与の血漿中 R-ワルファリン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 104.77％（98.49～111.44％），AUClast が 104.15％（97.62～111.12％）及び AUCinf が 103.90％（97.23～111.04％）であった．R-ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90％信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00％の範囲内であった．

また，本試験において，薬力学指標（INR）を評価した．平均 INR の推移を図 2.7.2.2.5.15-3 に示した．また，INR の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.15-5 に，INR 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 2.7.2.2.5.15-6 に示した．

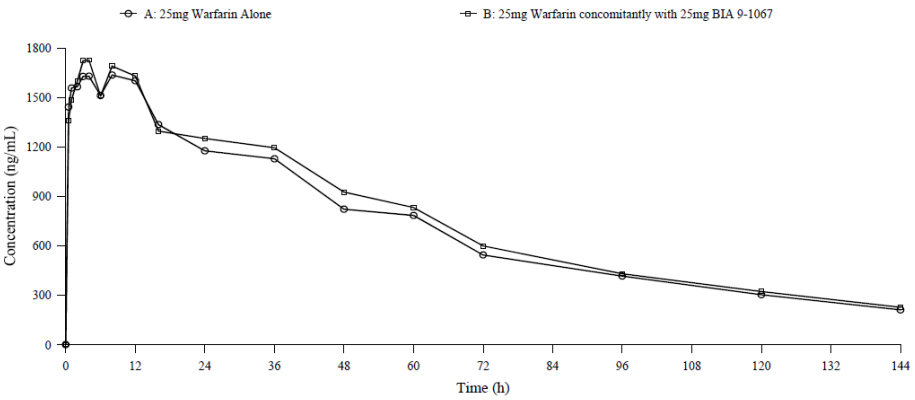
ワルファリン単独投与に対するオピカポンとワルファリン併用投与の INR の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90％信頼区間）は，INRmax が 97.44％（92.83～102.27％），INRAUClast が 97.31％（94.68～100.01％）であった．INR の INRmax 及び INRAUClast の幾何平均値の比の 90％信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00％の範囲内であった．

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



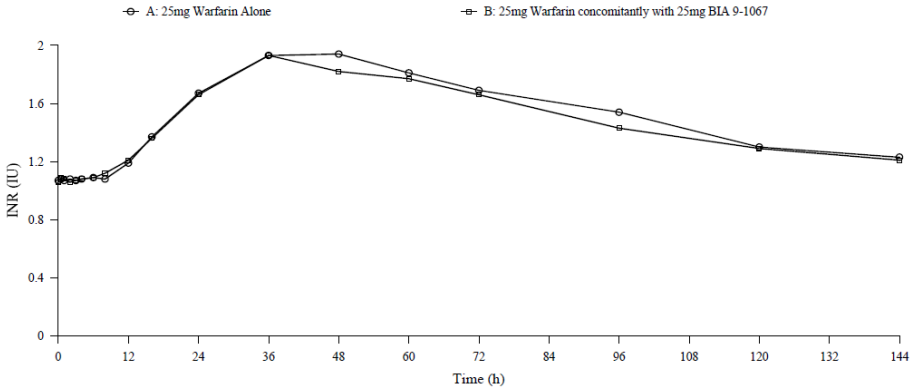
各群：N = 20
BIA 9-1067：オピカポン

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



各群：N = 20
BIA 9-1067：オピカポン

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



各群：N = 20
BIA 9-1067：オピカポン

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
ワルファリン（単独投与）	1940 (18.8)	2.50 (0.5-16.0)	75098 (18.4)	79090 (20.0)	31.0 (34.4)
ワルファリン（オピカポン併用投与）	2003 (19.6)	3.00 (0.5-8.0)	78177 (19.4)	82003 (20.2)	32.9 (21.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 20
AUClast = AUC144h

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
ワルファリン（単独投与）	1927 (17.3)	3.00 (0.5-16.0)	104025 (19.8)	119858 (19.9)	51.5 (23.6)
ワルファリン（オピカポン併用投与）	2032 (21.6)	3.50 (0.5-24.0)	109597 (27.6)	126306 (28.7)	49.6 (20.6)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 20
AUClast = AUC144h

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

		S-Warfarin *Test/Reference*
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	103.13 (96.34; 110.39)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	103.51 (97.75, 109.62)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	103.80 (98.04; 109.92)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：オピカポンとワルファリン併用投与，Reference：ワルファリン単独投与
AUC_{0-t} = AUClast = AUC144h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

		R-Warfarin *Test/Reference*
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	104.77 (98.49; 111.44)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	104.15 (97.62, 111.12)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	103.90 (97.23; 111.04)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：オピカポンとワルファリン併用投与，Reference：ワルファリン単独投与
AUC_{0-t} = AUClast = AUC144h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

	INRmax (IU)	INRTmax (h)	INRAUClast (IU･h)
ワルファリン （単独投与）	2.05 (26.1)	48.0 (16.0-96.0)	222 (17.9)
ワルファリン （オピカポン併用投与）	1.96 (17.1)	36.0 (24.0-60.0)	215 (13.6)

平均値（CV%），INRTmax：中央値（最小値－最大値）
N = 20
INRAUClast = INRAUC144h

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

		INR *Test/Reference*
INR_{max}	PE (90% CI)	97.44 (92.83; 102.27)
AUC_{INR}	PE (90% CI)	97.31 (94.68, 100.01)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：オピカポンとワルファリン併用投与，Reference：ワルファリン単独投与
INR_{max} = INRmax，AUC_{INR} = INRAUClast = INRAUC144h

2.7.2.2.5.16　オピカポン反復投与におけるワルファリンとの薬物相互作用（BIA-91067-127）

［5.3.3.4-15］

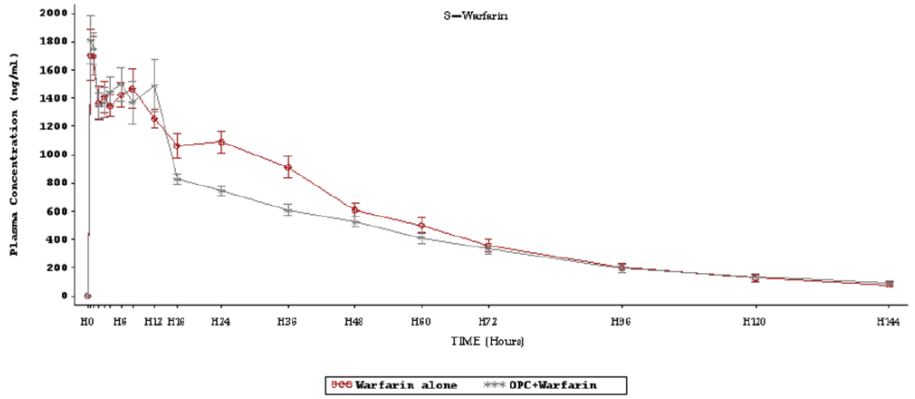
非日本人健康成人を対象に，CYP2C9 の基質であるワルファリン 25 mg を空腹時単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を空腹時反復経口投与後［オピカポンの負荷用量（475 mg）を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与後，オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与］，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回経口投与したときのワルファリンの薬物動態を評価した．平均血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリン濃度の推移を図 2.7.2.2.5.16-1 及び図 2.7.2.2.5.16-2 に示した．また，血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.16-1 に，血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータに及ぼすオピカポンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.16-2 に示した．

ワルファリン単独投与に対するオピカポンとワルファリン併用投与の血漿中 S-ワルファリン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 1.005（0.843～1.199），AUClast が 0.863（0.790～0.942），AUCinf が 0.883（0.800～0.974）であった．また，ワルファリン単独投与に対するオピカポンとワルファリン併用投与の血漿中 R-ワルファリン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 0.978（0.823～1.163），AUClast が 0.852（0.781～0.929）及び AUCinf が 0.872（0.787～0.967）であった．S-ワルファリン及び R-ワルファリンのいずれについても，Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった．一方，S-ワルファリン及び R-ワルファリンのいずれについても，AUC（S-ワルファリンの AUCinf は除く）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許容域 0.80～1.25 の範囲からわずかに下回った．

また，本試験において，薬力学指標（INR）を検討した．平均 INR の推移を図 2.7.2.2.5.16-3 に示した．また，INR の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.16-3 に，INR 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 2.7.2.2.5.16-4 に示した．

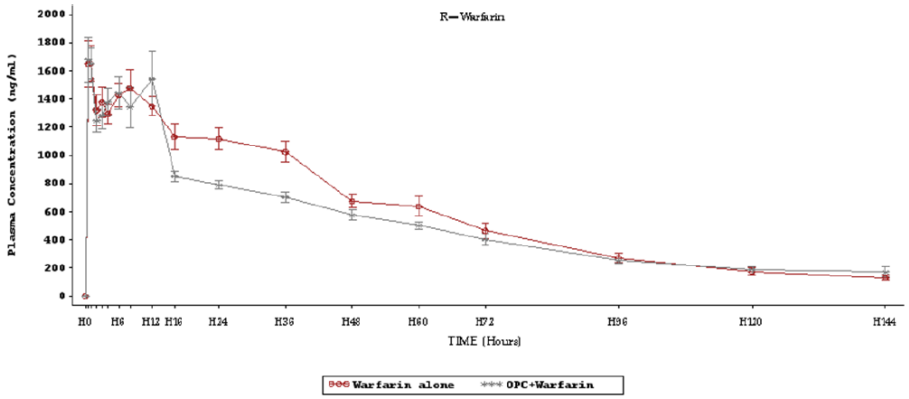
ワルファリン単独投与に対するオピカポンとワルファリン併用投与の INR の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，INRmax が 0.919（0.877～0.963）及び INRAUC144h が 0.921（0.882～0.962）であった．INR の INRmax 及び INRAUC144h の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった．

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



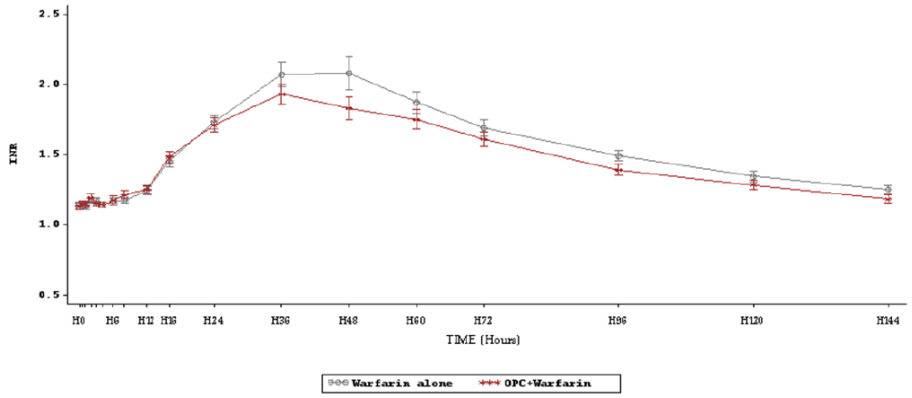
平均値±標準誤差
単独投与群：N = 20，併用投与群：N = 18
OPC：オピカポン

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



平均値±標準誤差
単独投与群：N = 20，併用投与群：N = 18
OPC：オピカポン

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



平均値±標準誤差
単独投与群：N = 20，併用投与群：N = 18
OPC：オピカポン

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

Analyte	**S-ワルファリン**		**R-ワルファリン**	
Treatment	ワルファリン 単独投与 **N = 20**	オピカポン 併用投与 **N = 18#**	ワルファリン 単独投与 **N = 20**	オピカポン 併用投与 **N = 18***
Cmax(ng/mL)				
Geometric Mean	1966.6	1990.3	1936.6	1899.0
SD	630.6	724.8	570.3	760.0
Geometric CV%	34.7	36.5	30.3	38.3
Tmax(h)				
Median	0.75	1.00	0.50	1.00
Min	0.50	0.50	0.50	0.50
Max	12.0	12.07	16.0	12.07
AUClast (ng･h/mL)				
Geometric Mean	71185	63570	81974	71606
SD	27242	16730	26807	15416
Geometric CV%	37.3	25.0	33.2	21.3
AUCinf (ng･h/mL)				
Geometric Mean	74131	69547	88633	80135
SD	31758	20532	30665	20340
Geometric CV%	39.3	28.1	32.8	25.3
T1/2(h)				
Geometric Mean	28.80	36.98	35.65	44.86
SD	6.88	8.70	8.84	7.66
Geometric CV%	21.2	21.8	24.1	17.3

#：N = 16（AUCinf），＊：N = 15（AUCinf 及び T1/2）
AUClast = AUC144h

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

Analyte	Parameter	Test / Reference
S-Warfarin	Cmax (ng/mL)	1.005 (0.843; 1.199)
	AUClast (ng･h/mL)	0.863 (0.790; 0.942)
	AUCinf (ng･h/mL)	0.883 (0.800; 0.974)
R-Warfarin	Cmax (ng/mL)	0.978 (0.823; 1.163)
	AUClast (ng･h/mL)	0.852 (0.781; 0.929)
	AUCinf (ng･h/mL)	0.872 (0.787; 0.967)

幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）
Test：オピカポンとワルファリン併用投与，Reference：ワルファリン単独投与
AUClast = AUC144h

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

	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
INRmax	ワルファリン単独投与	20	2.14	0.50	1.3	2.00	3.5
	オピカポン併用投与	18	1.95	0.33	1.3	1.90	2.6
INRTmax (h)	ワルファリン単独投与	20	40.20	5.87	36.0	36.00	48.0
	オピカポン併用投与	18	36.67	6.47	24.0	36.00	48.0
INRAUC144h	ワルファリン単独投与	20	227.52	32.10	172.5	223.60	293.3
	オピカポン併用投与	18	210.30	30.64	138.1	213.51	260.0

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

Parameter	Test / Reference
INRmax	0.919 (0.877; 0.963)
INRAUC144h	0.921 (0.882; 0.962)

幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）
Test：オピカポンとワルファリン併用投与，Reference：ワルファリン単独投与

2.7.2.2.5.17　　アセトアミノフェンとの薬物相互作用（BIA-91067-125）

［5.3.3.4-14］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を空腹時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 を空腹時併用単回経口投与したときのオピカポン及び代謝物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 2.7.2.2.5.17-1 に示した．また，血漿中オピカポン及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.17-1～表 2.7.2.2.5.17-3 に，血漿中オピカポン及び代謝物の薬物動態パラメータに及ぼすアセトアミノフェンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.17-4～表 2.7.2.2.5.17-6 に示した．

オピカポン単独投与に対するアセトアミノフェンとオピカポン併用投与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（90％信頼区間）は，Cmax が 112.57％（101.44～124.94％），AUClast が 115.55％（108.21～123.38％），AUCinf が 115.29%（108.14～122.91%）であった．オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00%の範囲内であった．

オピカポン単独投与に対するアセトアミノフェンとオピカポン併用投与の血漿中 BIA 9-1103 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 87.64%（81.55～94.19%），AUClast が 88.02%（82.40～94.02%）及び AUCinf が 88.99%（82.93～95.22%）であった．BIA 9-1103 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00%の範囲内であった．

オピカポン単独投与に対するアセトアミノフェンとオピカポン併用投与の血漿中 BIA 9-1106 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 167.60%（153.15～183.43%）及び AUClast が 182.88%（158.63～210.82%）であった．BIA 9-1106 の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 80.00～125.00%の範囲に含まれなかった．

その他，代謝物である血漿中 BIA 9-1079 濃度は評価時点のほとんどで定量下限未満であったため，血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータは算出できなかった．

また，本試験において，薬力学（S-COMT 活性阻害）を評価した．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 2.7.2.2.5.17-2 に示した．また，S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2.5.17-7 に，S-COMT 活性の薬力学的パラメータに及ぼすアセトアミノフェンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.17-8 に示した．

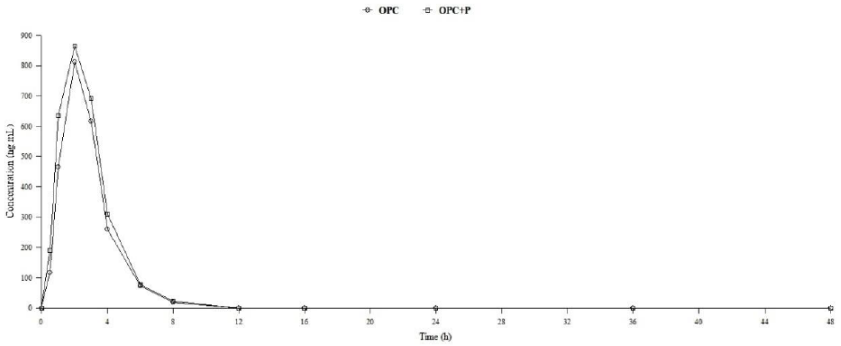
オピカポン単独投与に対するアセトアミノフェンとオピカポン併用投与の S-COMT 活性の薬力学的パラメータの幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，Emax が 102.56%

（99.99～105.04％）及び AUEC24h が 94.96％（92.27～97.72％）であった．Emax 及び AUEC24h のいずれについても，単独投与及び併用投与で顕著な差は認められなかった．

また，本試験において，アセトアミノフェンとオピカポ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を評価した．内因性無機硫酸塩の血清中濃度を表 2.7.2.2.5.17-9 に，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結果を表 2.7.2.2.5.17-10 に示した．

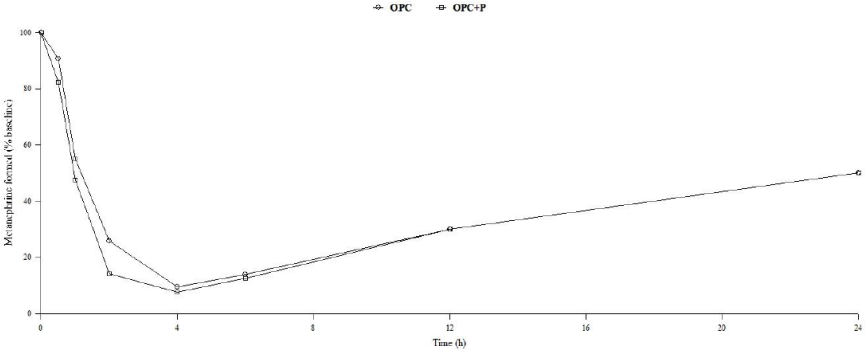
アセトアミノフェンは，オピカポンとは異なり，内因性無機硫酸塩の血清中濃度を顕著に低下させ，その低下は有意であった．

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



各群：N = 28
OPC：オピカポン，OPC + P：オピカポン＋アセトアミノフェン

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



各群：N = 28
OPC：オピカポン，OPC + P：オピカポン＋アセトアミノフェン
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示

表 2.7.2.2.5.17-1　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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン（単独投与）	895 (42.0)	2.0 (1.0-3.0)	2416 (36.6)	2451 (36.0)	1.08 (27.0)
オピカポン（アセトアミノフェン併用投与）	986 (36.0)	2.0 (1.0-3.0)	2818 (42.4)	2850 (41.7)	1.12 (25.3)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 28
AUClast = AUC48h

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン（単独投与）	175 (45.0)	6.0 (4.0-8.0)	5356 (44.6)	10069 (41.1)	41.9 (26.0)
オピカポン（アセトアミノフェン併用投与）	152 (46.0)	6.0 (4.0-8.0)	4686 (46.0)	8958 (46.9)	43.3 (18.5)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 28
AUClast = AUC48h

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン（単独投与）	49.6 (38.1)	2.0 (1.0-3.0)	113 (65.6)	174 [#] (46.4)	1.40 [#] (32.8)
オピカポン（アセトアミノフェン併用投与）	84.9 (42.0)	2.0 (1.0-3.0)	193 (45.6)	248 [##] (33.5)	1.21 [##] (28.5)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
各群：N = 28，[#]：N = 17，[##]：N = 23
AUClast = AUC48h

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

		Opicapone *Test/Reference*
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	112.57 (101.44; 124.94)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	115.55 (108.21, 123.38)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	115.29 (108.14; 122.91)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：アセトアミノフェンとオピカポン併用投与，Reference：オピカポン単独投与
AUC_{0-t} = AUClast = AUC48h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

		BIA 9-1103 *Test/Reference*
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	87.64 (81.55; 94.19)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	88.02 (82.40, 94.02)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	88.99 (82.93; 95.22)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：アセトアミノフェンとオピカポン併用投与，Reference：オピカポン単独投与
AUC_{0-t} = AUClast = AUC48h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

		BIA 9-1106 *Test/Reference*
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	167.60 (153.15; 183.43)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	182.88 (158.63, 210.82)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	NC

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：アセトアミノフェンとオピカポン併用投与，Reference：オピカポン単独投与，NC：算出されず
AUC_{0-t} = AUClast = AUC48h，$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf

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

	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)
Opicapone Alone	48.4±16.7	4.48±5.29	3.36±1.06	91.5±9.94	384±165
Opicapone plus Paracetamol	47.7±14.4	3.50±4.85	2.75±1.24	93.7±8.93	330±150

Mean ± SD
各群：N = 28
Paracetamol：アセトアミノフェン，$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%，$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h

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

		OPC *Test/Reference*
E_{max} (pmol/mg Hb/h)	PE (90% CI)	102.56 (99.99; 105.04)
$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	PE (90% CI)	94.96 (92.27; 97.72)

PE：点推定値，CI：信頼区間，Test：アセトアミノフェンとオピカポン併用投与，Reference：オピカポン単独投与
$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h

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

	Opicapone Alone	Opicapone plus Paracetamol
Mean±SD at Day -1 Baseline (mM)	0.381±0.05	0.389±0.05
Mean±SD at Day 1 pre-OPC dose (mM)	0.376±0.06	0.240±0.05
Mean±SD at Day 1 0.5 h post-OPC dose (mM)	0.379±0.04	0.231±0.04

各群：N = 28
OPC：オピカポン，Paracetamol：アセトアミノフェン

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

	Opicapone Alone	Opicapone plus Paracetamol
P value	0.8584	< 0.0001

Paracetamol：アセトアミノフェン
Kruskal-Wallis 検定による評価

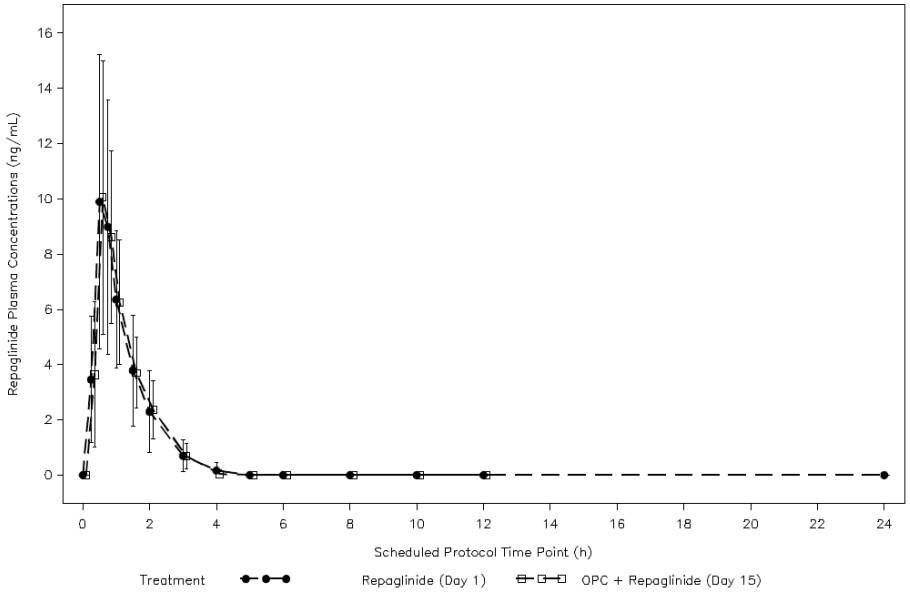
2.7.2.2.5.18　米国で実施したレパグリニドとの薬物相互作用（[redacted]-1708）

［5.3.3.4-19］

非日本人健康成人を対象に，CYP2C8 の基質であるレパグリニド 0.5 mg を空腹時単独単回経口投与（Day 1）し，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を 1 日 1 回 13 日間空腹時反復経口投与後，Day 15 にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を空腹時併用単回経口投与したときのレパグリニドの薬物動態を評価した．平均血漿中レパグリニド濃度の推移を図 2.7.2.2.5.18-1 に示した．また，血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5.18-1 に，血漿中レパグリニ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 2.7.2.2.5.18-2 に示した．

レパグリニド単独投与に対するオピカポンとレパグリニド併用投与の血漿中レパグリニド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 0.93（0.82～1.05），AUClast が 0.97（0.90～1.05）及び AUCinf が 1.00（0.93～1.08）であった．レパグリニドの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.80 から 1.25 の範囲内であった．

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



平均値±標準偏差
各群：N = 17
OPC：オピカポン

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
Repaglinide（Day 1）（単独投与）	10.86 (44.1)	0.500 (0.50-1.48)	11.79 (41.6)	12.43 (39.5)	0.6394 (21.1)
OPC + Repaglinide（Day 15）（オピカポン併用投与）	10.54 (44.7)	0.500 (0.50-0.77)	11.63 (37.7)	12.88# (33.2)	0.6572# (18.7)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 17，#：N = 16
OPC：オピカポン，AUClast = AUC24h

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

Parameter	Repaglinide + OPC / Repaglinide	
	GMR	90%CI
Cmax (ng/mL)	0.93	(0.82, 1.05)
AUClast (ng･h/mL)	0.97	(0.90, 1.05)
AUCinf (ng･h/mL)	1.00	(0.93, 1.08)

GMR：幾何平均値の比，CI：信頼区間
AUClast = AUC24h

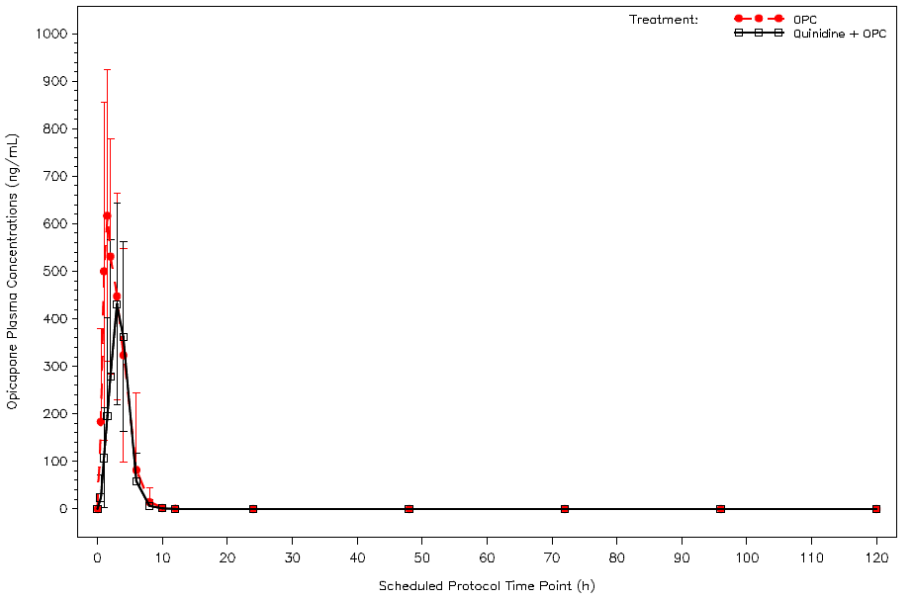
2.7.2.2.5.19　米国で実施したキニジンとの薬物相互作用（[redacted]-1707）

［5.3.3.4-20］

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を空腹時単独単回経口投与したとき，又はキニジン 600 mg を空腹時単回経口投与の 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オピカポンの薬物動態を検討した．平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.2.2.5.19-1 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 2.7.2.2.5.19-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼすキニジンの影響の評価結果を表 2.7.2.2.5.19-2 に示した．

オピカポン単独投与に対するオピカポンとキニジン併用投与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（90%信頼区間）は，Cmax が 0.70（0.60～0.82），AUClast が 0.63（0.54～0.73）及び AUCinf が 0.69（0.55～0.86）であった．オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.80 から 1.25 の範囲内に含まれなかった．

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



平均値±標準偏差
各群：N = 18
OPC：オピカポン

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

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
OPC（単独投与）	804.3 (31.71)	1.53 (1.00-4.00)	2045 (28.05)	2136[#] (26.76)	0.9184[#] (28.70)
OPC + Quinidine（オピカポン併用投与）	569.0 (34.78)	3.00 (1.50-4.00)	1327 (36.08)	1744[##] (28.45)	0.9185[##] (28.84)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
N = 18，[#]：N = 16，[##]：N = 6
OPC：オピカポン，AUClast = AUC120h

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

Parameter	OPC + Quinidine/ OPC	
	GMR	90%CI
Cmax (ng/mL)	0.70	(0.60, 0.82)
AUClast (ng･h/mL)	0.63	(0.54, 0.73)
AUCinf (ng･h/mL)	0.69	(0.55, 0.86)

GMR：幾何平均値の比，CI：信頼区間
AUClast = AUC120h

2.7.2.2.6　安全性評価項目の検討

2.7.2.2.6.1　Thorough QT 試験（BIA-91067-111）

［5.3.4.1-1］

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 QT 間隔に及ぼすオピカポンの影響を評価した．血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.6.1-1 に示した．また，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）の推移を図 2.7.2.2.6.1-1 に，QTcI の差（ΔΔQTcI）の 95%信頼区間及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2.6.1-2 及び表 2.7.2.2.6.1-3 に示した．QTcI のカテゴリカル解析を表 2.7.2.2.6.1-4 及び表 2.7.2.2.6.1-5 に示した．また，血漿中オピカポン濃度と QTcI の差（ΔΔQTcI）の散布図を図 2.7.2.2.6.1-2 に示した．

オピカポン Cap-A 製剤 50 及び 800 mg をそれぞれ空腹時単回経口投与したとき，オピカポンの Tmax の中央値はそれぞれ 2 及び 1.5 時間であった．オピカポンは血漿中から速やかに消失し，オピカポン 50 mg 投与時及びオピカポン 800 mg 投与時の T1/2 の平均値はそれぞれ 1.19 時間及び 2.47 時間であった．

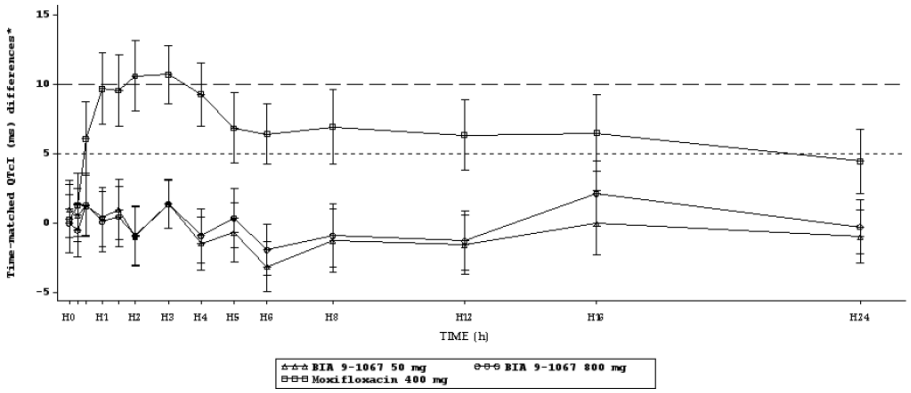
オピカポンのいずれの用量投与時でも，すべての評価時点で，プラセボ投与時との差（ΔΔQTcI の推定値）の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を下回ったことから，オピカポンが QT 延長作用を示さないことが確認された．オピカポンの Tmax 付近において，この片側 95%信頼区間の上限が最も高かった評価時点及びその上限値［当該評価時点でのΔΔQTcI の推定値（標準誤差）］は，オピカポン 50 mg 投与時では投与 30 分後の 3.46 ms［1.23（1.35）ms］であり，オピカポン 800 mg 投与時では投与 30 分後の 3.58 ms［1.32（1.37）ms］であった．なお，モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの Tmax 付近にあたる投与 1

時間後～投与 4 時間後では，Δ Δ QTcI の推定値（標準誤差）の範囲は 9.27（1.15）ms から 10.68（1.05）ms で，その両側 95%信頼区間の下限は常に 5 ms を上回った（最も低かった評価時点での下限が 6.98 ms）．この結果から，本試験がオピカポンの QTcI に対する影響を検出するための感度を有することが確認された．

QTcI のカテゴリカル解析において，本試験全体で QTcI が 480 ms を超えた被験者はいなかった．なお，被験者 1 名において，オピカポン 800 mg 投与時の複数の評価時点で QTcI が 450 ms を超える値を示したが，当該被験者の Day -1 と Day 1 の値に違いはみられなかった（Day 1 の値は Day -1 の値と比べてむしろ低い傾向にあった）．また，本試験全体（モキシフロキサシン 400 mg 投与を除く）で，ベースライン値から 30 ms を超える QTcI 延長が認められた被験者はいなかった．

オピカポンの血漿中濃度に対する QTcI の差（Δ Δ QTcI）の散布図及び線形モデルを用いて回帰直線の傾き β 及び標準誤差を推定した結果（それぞれ，0.000387 及び 0.000218），回帰直線の傾きはほぼ 0 であり，個々の被験者のオピカポンの血漿中濃度において QTcI の差（Δ Δ QTcI）との間に相関はなかった．

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（Δ Δ QTcI）の推移



BIA 9-1067：オピカポン
N = 64（安全性解析対象集団）

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

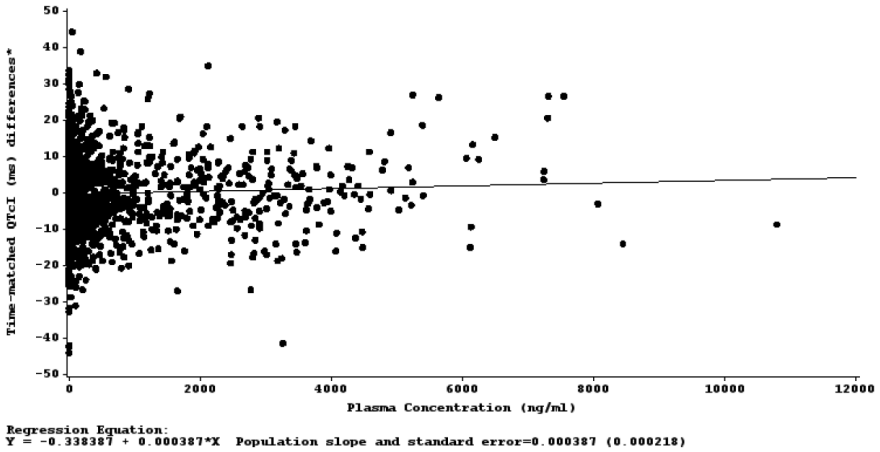


表 2.7.2.2.6.1-1　非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 又は 800 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ

Treatment		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
オピカポン 50 mg	N	64	64	64	64	64
	Arithmetic Mean	496.8	2.04	1357	1417	1.19
	SD	227.0	0.85	598	608	0.87
	CV%	46	42	44	43	73
	MIN	165.0	0.50	406	418	0.39
	MEDIAN	441.0	2.00	1289	1359	0.95
	MAX	1400.0	3.02	3252	3271	5.92
オピカポン 800 mg	N	61	61	61	61	61
	Arithmetic Mean	3854.8	1.76	11754	11823	2.47
	SD	1671.7	1.13	6102	6117	0.99
	CV%	43	64	52	52	40
	MIN	1410.0	0.50	2809	2822	0.68
	MEDIAN	3620.0	1.50	9729	9816	2.41
	MAX	10800.0	5.00	31905	32010	5.95

AUClast = AUC24h

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

Time	Statistics/Category	50 mg BIA 9-1067 (N=64)	800 mg BIA 9-1067 (N=61)
H00:00	E(SE)(1)	1.01 (1.25)	-0.03 (1.27)
	95% CI (2)	[.; 3.09]	[.; 2.07]
	90% CI (3)	[-1.06; 3.09]	[-2.13; 2.07]
H00:15	E(SE)(1)	0.56 (1.15)	-0.54 (1.16)
	95% CI (2)	[.; 2.47]	[.; 1.39]
	90% CI (3)	[-1.35; 2.47]	[-2.46; 1.39]
H00:30	E(SE)(1)	1.23 (1.35)	1.32 (1.37)
	95% CI (2)	[.; 3.46]	[.; 3.58]
	90% CI (3)	[-1.00; 3.46]	[-0.94; 3.58]
H01:00	E(SE)(1)	0.43 (1.29)	0.09 (1.30)
	95% CI (2)	[.; 2.57]	[.; 2.25]
	90% CI (3)	[-1.70; 2.57]	[-2.07; 2.25]
H01:30	E(SE)(1)	0.96 (1.30)	0.44 (1.32)
	95% CI (2)	[.; 3.12]	[.; 2.62]
	90% CI (3)	[-1.19; 3.12]	[-1.74; 2.62]
H02:00	E(SE)(1)	-1.01 (1.29)	-0.91 (1.30)
	95% CI (2)	[.; 1.12]	[.; 1.25]
	90% CI (3)	[-3.14; 1.12]	[-3.06; 1.25]
H03:00	E(SE)(1)	1.35 (1.05)	1.35 (1.06)
	95% CI (2)	[.; 3.09]	[.; 3.11]
	90% CI (3)	[-0.39; 3.09]	[-0.41; 3.11]
H04:00	E(SE)(1)	-1.48 (1.15)	-0.93 (1.17)
	95% CI (2)	[.; 0.43]	[.; 0.99]
	90% CI (3)	[-3.38; 0.43]	[-2.86; 0.99]
H05:00	E(SE)(1)	-0.70 (1.28)	0.35 (1.30)
	95% CI (2)	[.; 1.41]	[.; 2.49]
	90% CI (3)	[-2.82; 1.41]	[-1.79; 2.49]
H06:00	E(SE)(1)	-3.17 (1.10)	-1.95 (1.11)
	95% CI (2)	[.; -1.35]	[.; -0.11]
	90% CI (3)	[-4.99; -1.35]	[-3.78; -0.11]
H08:00	E(SE)(1)	-1.28 (1.36)	-0.92 (1.38)
	95% CI (2)	[.; 0.98]	[.; 1.36]
	90% CI (3)	[-3.53; 0.98]	[-3.21; 1.36]
H12:00	E(SE)(1)	-1.58 (1.27)	-1.31 (1.29)
	95% CI (2)	[.; 0.53]	[.; 0.84]
	90% CI (3)	[-3.68; 0.53]	[-3.45; 0.84]
H16:00	E(SE)(1)	-0.02 (1.40)	2.11 (1.42)
	95% CI (2)	[.; 2.30]	[.; 4.45]
	90% CI (3)	[-2.33; 2.30]	[-0.23; 4.45]
H24:00	E(SE)(1)	-0.98 (1.16)	-0.29 (1.17)
	95% CI (2)	[.; 0.94]	[.; 1.65]
	90% CI (3)	[-2.90; 0.94]	[-2.24; 1.65]

E(SE)：推定値（標準誤差）
BIA 9-1067：オピカポン，95%CI：片側 95%信頼区間，90%CI：両側 90%信頼区間

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

Time	Statistics/Category	400 mg moxifloxacin (N=64)
H00:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	0.28 (1.25) [-2.20; 2.76]
H00:15	E(SE)(1) 95% CI (2)	1.29 (1.15) [-0.98; 3.57]
H00:30	E(SE)(1) 95% CI (2)	6.06 (1.35) [3.39; 8.72]
H01:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	9.68 (1.29) [7.13; 12.23]
H01:30	E(SE)(1) 95% CI (2)	9.56 (1.30) [6.98; 12.14]
H02:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	10.58 (1.29) [8.04; 13.13]
H03:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	10.68 (1.05) [8.61; 12.76]
H04:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	9.27 (1.15) [7.00; 11.55]
H05:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	6.84 (1.28) [4.31; 9.37]
H06:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	6.40 (1.10) [4.22; 8.57]
H08:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	6.92 (1.36) [4.23; 9.61]
H12:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	6.33 (1.27) [3.81; 8.85]
H16:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	6.48 (1.40) [3.72; 9.24]
H24:00	E(SE)(1) 95% CI (2)	4.43 (1.16) [2.14; 6.73]

E(SE)：推定値（標準誤差）
BIA 9-1067：オピカポン，95%CI：両側 95%信頼区間

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

			Under treatment**					
			Male		Female		All	
Treatment group			Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal
50 mg BIA 9-1067	Baseline - D-1 or D1 H0*	Normal	33 (100.0)	0 (0.0)	28 (90.3)	0 (0.0)	61 (95.3)	0 (0.0)
		Abnormal	*0 (0.0)*	*0 (0.0)*	*3 (9.7)*	*0 (0.0)*	*3 (4.7)*	*0 (0.0)*
800 mg BIA 9-1067	Baseline - D-1 or D1 H0*	Normal	33 (100.0)	0 (0.0)	26 (92.9)	0 (0.0)	59 (96.7)	0 (0.0)
		Abnormal	*0 (0.0)*	*0 (0.0)*	*1 (3.6)*	*1 (3.6)*	*1 (1.6)*	*1 (1.6)*
400 mg moxifloxacin	Baseline - D-1 or D1 H0*	Normal	32 (97.0)	1 (3.0)	27 (87.1)	0 (0.0)	59 (92.2)	1 (1.6)
		Abnormal	*0 (0.0)*	*0 (0.0)*	*0 (0.0)*	*4 (12.9)*	*0 (0.0)*	*4 (6.3)*
Placebo	Baseline - D-1 or D1 H0*	Normal	33 (100.0)	0 (0.0)	26 (89.7)	1 (3.4)	59 (95.2)	1 (1.6)
		Abnormal	*0 (0.0)*	*0 (0.0)*	*0 (0.0)*	*2 (6.9)*	*0 (0.0)*	*2 (3.2)*

*: *Normal baseline: all values at D-1 and D1 H0 are normal*
abnormal baseline: at least one value at D-1 or D1 H0 is abnormal.
**: *normal under treatment: all values under treatment (after D1 H0) are normal*
abnormal under treatment: at least one value under treatment (after D1 H0) is abnormal.

N = 64（安全性解析対象集団）
BIA 9-1067：オピカポン

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

	Under treatment**					
	Male		Female		All	
Treatment	Normal (N,%)	Abnormal (N,%)	Normal (N,%)	Abnormal (N,%)	Normal (N,%)	Abnormal (N,%)
BIA-9-1067 50 mg	33 (100.0)	0 (0.0)	31 (100.0)	0 (0.0)	64 (100.0)	0 (0.0)
BIA-9-1067 800 mg	33 (100.0)	0 (0.0)	28 (100.0)	0 (0.0)	61 (100.0)	0 (0.0)
400 mg moxifloxacin	33 (100.0)	0 (0.0)	30 (96.8)	1 (3.2)	63 (98.4)	1 (1.6)
Placebo	33 (100.0)	0 (0.0)	29 (100.0)	0 (0.0)	62 (100.0)	0 (0.0)

***: normal under treatment: all increases under treatment from time-matched baseline are normal abnormal under treatment: at least one increase under treatment from time-matched baseline is abnormal*

N = 64（安全性解析対象集団）
BIA 9-1067：オピカポン

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　オピカポンの薬物動態

2.7.2.3.1.1　薬物動態

日本人健康成人男性を対象にオピカポン Tab-A 製剤を 25 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，オピカポンの Cmax は 970 ng/mL，AUCinf は 2530 ng･h/mL，Tmax は 2.00 時間，T1/2 は 0.729 時間であった．日本人健康成人において，5～50 mg までの投与量範囲においてオピカポンの薬物動態は線形であった［2.7.1.2.1.3 及び 2.7.2.3.2.4］．また，日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 25 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，オピカポンの AUC の累積係数は 1.20 であり，反復投与による累積は認められなかった［2.7.2.2.4.3］．

2.7.2.3.1.2　分布

日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤を 25 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，オピカポン投与 10 日目の分布容積は 14.5 L であった［2.7.2.2.4.3］．

In vitro 試験において，オピカポンの血漿蛋白結合率は 99.9%であり，血球への移行性は低かった．ワルファリン，ジアゼパム，ジゴキシン及びトルブタミド存在下で，お互いの血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかったため，臨床において蛋白結合の置換による相互作用が生じる可能性は低いと考えられた．

2.7.2.3.1.3　代謝

ヒト及び動物での *in vitro* 又は *in vivo* 試料において検出されたオピカポンの代謝物は，硫酸抱合体，グルクロン酸抱合体，還元体及びメチル化体であったことから，オピカポンの代

謝にはSULT，UGT，還元酵素及びCOMTが関与していると考えられた．また，オピカポンはヒト CYP 発現系ミクロソームにより代謝されたことから，CYP も代謝に関与していると考えられた．

非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン 100 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，血漿中では，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．なお，オピカポンを含む 13 種類のピークが検出された［2.7.2.2.2.4］．

2.7.2.3.1.4 排泄

非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン 100 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，投与した放射能のうち 70.4%が糞中に，5.3%が尿中に，20.5%が呼気中に排泄された［2.7.2.2.2.4］．また，非日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 800 及び 1200 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，尿中のオピカポンの排泄率は，投与量に対し 0.02～0.05%であった［2.7.2.2.2.1］．

2.7.2.3.1.5 薬物相互作用

In vitro 試験において，オピカポンはCYP2C8 及びCYP2C9 を阻害し，Ki 値はそれぞれ 0.9 及び 18 μg/mL であった．BIA 9-1103 及びBIA 9-1079 も同様にCYP2C8 及びCYP2C9 を阻害した．このことから，臨床においてCYP2C8 の基質であるレパグリニド及びCYP2C9 の基質であるワルファリンの薬物動態に及ぼすオピカポンの影響を評価した．その結果，オピカポンはCYP2C8 の基質であるレパグリニド及びCYP2C9 の基質であるワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された［2.7.2.2.5.14～2.7.2.2.5.16，2.7.2.2.5.18］．*In vitro* 試験において，オピカポンはCYP1A2，CYP2B6 及びCYP3A4 を誘導しなかった．*In vitro* 試験において，オピカポン及びBIA 9-1103 はOATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，MATE2-K 及び BSEP を阻害し，IC_{50} 値は 0.45～約 30 μg/mL であった．薬物相互作用ガイドライン[1)] に従い検討した結果，臨床においてオピカポン及びBIA 9-1103 がこれらトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた．オピカポンは OATP1B3，BCRP 及び P-gp の基質であり，*in vivo* におけるこれらトランスポーター阻害剤の影響を受ける可能性は否定できない．臨床において P-gp の阻害剤であるキニジンを用いて，オピカポンの薬物動態に及ぼすキニジンの影響を評価した結果，オピカポンの薬物動態において P-gp の阻害による影響を受けないと考えられたが，キニジンと併用することで血漿中オピカポンの曝露量の低下が認められた．［2.7.2.2.5.19］．

2.7.2.3.2 健康被験者における薬物動態及び薬力学の検討

2.7.2.3.2.1 非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与試験

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポンCap-A製剤10，25，50，100，200，400，800，1200 mg又はプラセボを空腹時単回経口投与したとき，検討した用量範囲（オピカポン10～1200 mg）において，オピカポンのCmax及びAUCinfの増加は用量比を下回った．血漿中においてBIA 9-1103（オピカポンの硫酸抱合により生成される不活性代謝物）が主要代謝物であることから，少なくとも硫酸抱合がオピカポンの主要代謝経路の一つであることが示唆された．検討した用量範囲（オピカポン10～1200 mg）において，代謝物BIA 9-1106の尿中排泄率は2%未満とわずかであり，オピカポン，BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101及びBIA 9-1103の尿中濃度は評価時点を通して概ね定量下限未満であった．これらの結果から，オピカポン及びその代謝物の主要排泄経路が腎臓ではないと結論付けることができ，胆汁排泄が主な排泄経路である可能性が考えられた．また，検討した用量範囲（オピカポン10～1200 mg）においてオピカポンを単回経口投与したとき，用量依存的かつ長時間持続性のS-COMT活性阻害作用が認められた［2.7.2.2.2.1］．

非日本人健康成人男性を対象に，オピカポンCap-A製剤5，10，20，30 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，検討した用量範囲（オピカポン5～30 mg）において，オピカポンのCmax及びAUCに概ね用量比例性が認められた．オピカポン20及び30 mgを投与したとき，Robsが1.0に近く，オピカポンの反復投与による影響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ず，BIA 9-1106が尿中に認められた．BIA 9-1106の尿中排泄率は，検討した用量範囲（オピカポン5～30 mg）において，3%未満であった．また，検討した用量範囲（オピカポン5～30 mg）においてオピカポンを反復経口投与したとき，用量依存的かつ長時間持続性のS-COMT活性阻害作用が認められた［2.7.2.2.2.2］．

2.7.2.3.2.2 ヒトマスバランス試験

非日本人健康成人男性を対象に，^{14}C-オピカポン100 mgの投与量で空腹時単回経口投与したときのマスバランスを検討した．

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．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，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%であった．尿中排泄率は総放射能に対し 5.3%であり，呼気中排泄率は総放射能に対し 20.5%であった．

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%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%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［2.7.2.2.2.4］．

2.7.2.3.2.3 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，オピカポンの両製剤は生物学的に同等ではないことが示された［2.7.1.2.1.1］．

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-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，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を満たしたことから，検討した 3 用量すべてでオピカポンの両製剤は生物学的に同等であることが示された［2.7.1.2.1.2］．

日本人健康成人男性を対象に，オピカポン Cap-B 製剤及びオピカポン 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［2.7.1.2.1.3］．

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，オピカポン 25 mg 群では，オピカポン Cap-C 製剤（海外市販カプセル剤）に対するオピカポン Cap-C 製剤（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を満たしたことから，オピカポン 25 mg 群の両製剤は生物学的に同等であることが示された［2.7.1.2.1.4］.

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，オピカポン 25 mg 群では，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（海外市販カプセル剤）に対するオピカポン Cap-C 製剤（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を満たしたことから，オピカポン 25 mg 群の両製剤は生物学的に同等であることが示された［2.7.1.2.1.5］.

2.7.2.3.2.4 用量比例性の検討（Y[redacted]CP004）

［5.3.3.1-5］

日本人健康成人男性を対象にオピカポン 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試験（ONO-2370-01）で得られた薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を投与量で補正して投与量間で比較した．投与量で補正した薬物動態パラメータの投与量間の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.2.3.2.4-1 に示した．

50 mg に対する 25 mg の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.95（0.84～1.08）及び 0.97（0.84～1.11）であり，幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域 0.80～1.25 の範囲内であった．

日本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 日間反復経口投与したときの試験（BIA-91067-126）で得られた Day 1 及び Day 10 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を用いて，パワーモデルによる用量比例性の検討を行った．パワーモデルによる血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの用量比例性を検討した結果を表 2.7.2.3.2.4-2 及び図 2.7.2.3.2.4-1 に示した．

5～50 mg の投与量の範囲において，薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）のパワーモデルの回帰式の β（傾き）の点推定値（95%信頼区間）が，Day 1 では 1.01（0.881～1.15）及び 1.16（1.04～1.27）で，Day 10 では 0.847（0.715～0.980）及び 1.02（0.933～1.11）であり 95%信頼区間が 0.7～1.3 に含まれた．

以上より 5～50 mg までの投与量範囲においてオピカポンの薬物動態は線形であると考えられた．

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

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 a) （90%信頼区間）
Cmax	0.95 （0.84～1.08）
AUClast	0.97 （0.84～1.11）

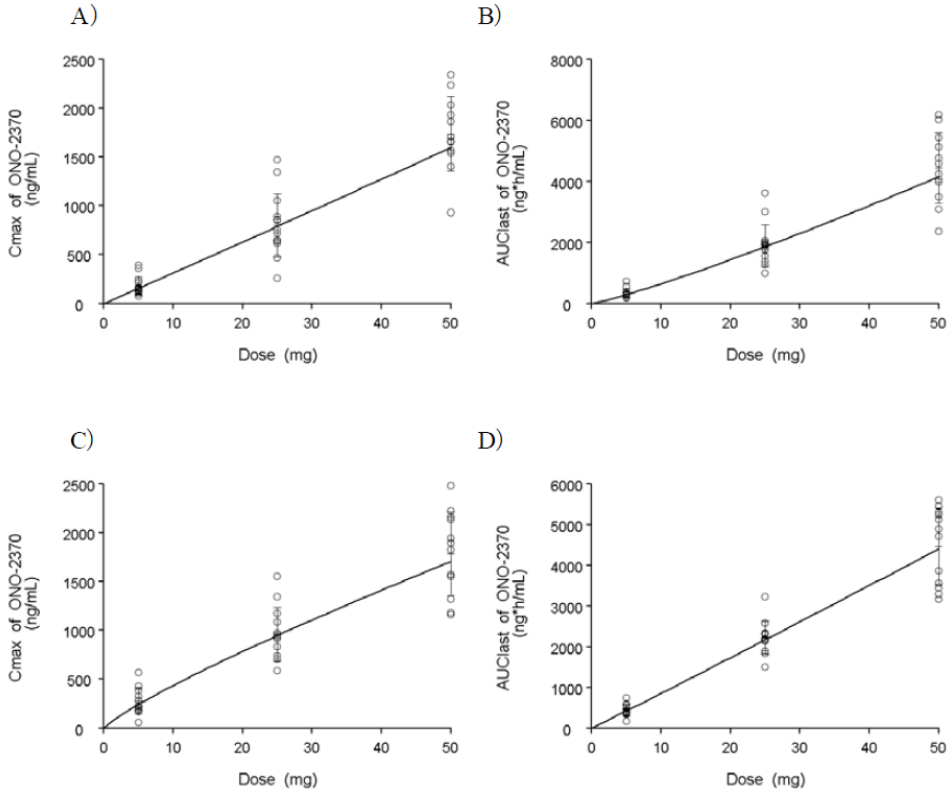
25 mg 群：N = 24，50 mg 群：N = 23
AUClast = AUC24h
a) 25mg/50 mg

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

投与量	Day	薬物動態パラメータ	α a)	β a)
5～50 mg	1	Cmax	30.2 （20.2～45.1）	1.01 （0.881～1.15）
		AUClast	44.9 （31.5～63.8）	1.16 （1.04～1.27）
	10	Cmax	62.0 （41.6～92.4）	0.847 （0.715～0.980）
		AUClast	81.2 （62.4～106）	1.02 （0.933～1.11）

Day 1：N = 40，Day 10：N = 39
AUClast =AUC24h（Day 1），AUC = 144h（Day 10）
a）点推定値（95%信頼区間）
回帰線：パワーモデル，$Y = \alpha Y^{\beta}$

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



A）Cmax（Day 1），B）AUClast = AUC24h（Day 1），C）Cmax（Day 10），D）AUClast = AUC144h（Day 10）
Bars：平均値±標準偏差［5 mg 群：N = 14，25 mg 群：N = 14（Day 10：N = 13），50 mg 群：N = 12］
回帰線：パワーモデル（$Y = \alpha X^{\beta}$）

2.7.2.3.3　患者における薬物動態及び薬力学の検討

2.7.2.3.3.1　非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者における血漿中オピカポンの薬物動態

非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者における血漿中オピカポンの薬物動態の差異を評価するため，オピカポン Cap-A 製剤を健康成人（BIA-91067-101 及び BIA-91067-102）及びパーキンソン病患者（BIA-91067-201 及び BIA-91067-202）に経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態を比較した.

非日本人健康成人にオピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で単回経口投与（BIA-91067-101）及び 5，10，20 又は 30 mg の投与量で 1 日 1 回 8 日間反復経口投与（BIA-91067-102）した 2 試験，並びにパーキンソン病患者において，オピカポン Cap-A 製剤を 25，50 又は 100 mg の投与量で単回経口投与（BIA-91067-201）及び 5，15 又は 30 mg の投与量で 1 日

1 回 28 日間反復経口投与（BIA-91067-202）した 2 試験の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.3.1-1 及び表 2.7.2.3.3.1-2 に示した.

単回経口投与及び反復経口投与の成績は，総じて，健康成人とパーキンソン病患者の血漿中オピカポンの Cmax 及び AUC の差異に一定の傾向は認められず，Tmax 及び T1/2 も健康成人とパーキンソン病患者で同程度の値を示していたことから，健康成人とパーキンソン病患者の血漿中オピカポンの薬物動態に大きな差異はないと考えられた.

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

投与量 (mg)	Tmax (h)		Cmax (ng/mL)		AUCinf (ng･h/mL)		T1/2 (h)	
	健康成人	患者	健康成人	患者	健康成人	患者	健康成人	患者
10	2.5 (2.0-4.0)	-	130.7 (52)	-	497.0 #) (24)	-	1.1 #) (36)	-
25	1.5 (1.0-4.0)	2.0 (0.5-3.0)	308.5 (42)	320 (57.2)	858.0 (28)	979 a) (44.1)	1.0 (21)	1.06 a) (42.0)
50	3.5 (1.5-4.0)	2.0 (1.0-6.0)	522.2 (36)	590 (41.5)	1657.0 (41)	1835 b) (42.5)	0.8 (34)	0.950 b) (35.3)
100	1.8 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-4.0)	927.2 (41)	816 (35.5)	2372.7 (19)	2919 (42.6)	1.2 (21)	1.34 (44.7)
200	2.0 (1.0-3.0)	-	1287.5 (45)	-	3937.2 (51)	-	1.3 (48)	-
400	2.0 (1.5-5.0)	-	2013.3 (30)	-	6328.6 *) (55)	-	2.0 *) (34)	-
800	2.5 (0.8-5.3)	-	2786.7 (48)	-	11159.2 (58)	-	2.5 (43)	-
1200	1.5 (1.0-3.0)	-	4883.3 (31)	-	15028.0 *) (48)	-	3.2 *) (40)	-

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
健康成人：BIA-91067-101 試験，N = 6，#）N = 4，*）N = 5
患者：BIA-91067-201 試験，N = 10，a）N = 7，b）N = 9

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

投与量 (mg)	Tmax (h)		Cmax (ng/mL)		AUClast (ng･h/mL)		T1/2 (h)	
	健康成人	患者	健康成人	患者	健康成人	患者	健康成人	患者
5	2.5 (1.5-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	95.1 (25)	240 (186)	237.7 (35)	627 (202)	1.1 #) (33)	0.958 a) (-)
10	2.5 (1.5-4.0)	-	148.5 (22)	-	432.7 (26)	-	1.0 *) (16)	-
15 b)	-	2.0 (1.0-4.0)	-	233 (71.8)	-	698 (73.1)	-	1.62 c) (-)
20	2.5 (1.1-4.0)	-	216.0 (35)	-	745.4 (49)	-	1.2 *) (19)	-
30	2.0 (0.8-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	301.3 (39)	480 (64.4)	1441.4 (40)	1188 (54.8)	1.4 (32)	1.00 d) (25.4)

平均値（CV%），Tmax：中央値（最小値－最大値）
健康成人：BIA-91067-102 試験，反復投与 8 日目，n=6，#）N = 3，*）N = 5
患者：BIA-91067-202 試験，反復投与 28 日目，n=9，a）n=2，b）n=8，c）n=5，d）n=7

2.7.2.3.3.2　非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者におけるオピカポンが血漿中レボドパの薬物動態に与える影響

非日本人健康成人及び非日本人パーキンソン病患者のオピカポンが血漿中レボドパの薬物動態に与える影響の差異を評価するため，オピカポン及びレボドパ製剤を健康成人（BIA-91067-114，BIA-91067-118 及び BIA-91067-123）及びパーキンソン病患者（BIA-91067-202）に経口投与したときの血漿中レボドパの薬物動態を比較した.

オピカポンを反復投与下でレボドパ製剤を投与したときの血漿中レボドパの AUC 及び Cmax の上昇率（オピカポン非併用時に対するオピカポン併用時の AUC 及び Cmax の点推定値及び 90%信頼区間）を表 2.7.2.3.3.2-1 に示した.

健康成人とパーキンソン病患者の比較が可能なオピカポン 5，15 及び 30 mg 投与において，いずれの投与量でも両群間の血漿中レボドパの AUC 及び Cmax の上昇率の違いに明確な傾向はなく，90%信頼区間は大部分が重なっていたことから，オピカポンが血漿中レボドパの薬物動態に及ぼす影響には，健康成人とパーキンソン病患者の間に大きな差異はないと考えられた.

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）

試験番号	対象	投与量 a)	レボドパの投与タイミング b)		AUC c) PE（%）	AUC c) CI（%）	Cmax PE（%）	Cmax CI（%）
202	患者	5	Day28	1 時間	124.73	(95.90; 162.24)	133.21	(96.99; 182.95)
114	健康成人	5	Day8	1 時間	110.16	(93.90; 129.23)	98.84	(78.61; 124.28)
118	健康成人	5	Day21	1 時間	178.08	(139.55; 227.24)	122.97	(97.63; 154.89)
118	健康成人	5	Day28	1 時間	167.08	(133.94; 208.43)	124.95	(90.26; 172.98)
123	健康成人	5	Day11	12 時間	124	(106; 144)	103	(85; 125)
123	健康成人	5	Day18	12 時間	114	(98; 134)	78	(60; 101)
202	患者	15	Day28	1 時間	153.93	(104.43; 226.89)	108.11	(77.78; 150.26)
114	健康成人	15	Day8	1 時間	131.17	(111.81; 153.88)	85.92	(68.33; 108.03)
118	健康成人	15	Day21	1 時間	160.51	(125.78; 204.82)	115.44	(91.65; 145.40)
118	健康成人	15	Day28	1 時間	139.28	(111.65; 173.75)	96.89	(69.99; 134.12)
123	健康成人	15	Day11	12 時間	143	(122; 168)	113	(94; 135)
123	健康成人	15	Day18	12 時間	160	(139; 184)	127	(103; 157)
202	患者	30	Day28	1 時間	165.61	(125.64; 218.29)	148.25	(104.38; 210.56)
114	健康成人	30	Day8	1 時間	137.56	(117.26; 161.38)	84.64	(67.31; 106.43)
118	健康成人	30	Day21	1 時間	149.02	(116.78; 190.16)	90.06	(76.26; 120.99)
118	健康成人	30	Day28	1 時間	169.75	(136.08; 211.76)	109.14	(78.84; 151.09)
123	健康成人	50	Day11	12 時間	165	(139; 195)	106	(90; 126)
123	健康成人	50	Day18	12 時間	165	(136; 201)	102	(78; 132)

PE：点推定値，CI：信頼区間
a）オピカポンの投与量，b）オピカポン投与からの経過時間，c）202 試験；AUC6h，114，118 及び 123 試験；AUClast

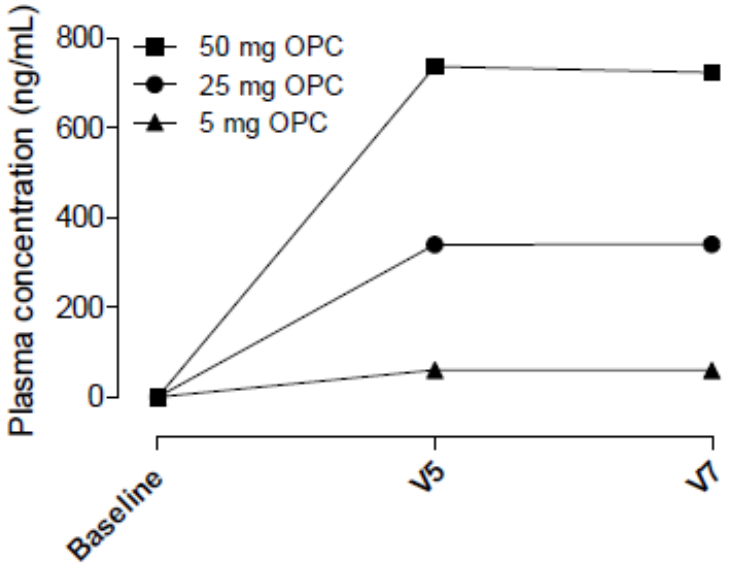
2.7.2.3.3.3　定常状態での主要代謝物（BIA 9-1103）濃度（BIA-91067-PKPD001）

［5.3.3.2-1］

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 BIA 9-1103 濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）を用いて，パーキンソン病患者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 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態を評価した．併合解析した平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移を図 2.7.2.3.3.3-1 に示した．また，血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.3.3-1 に示した．

血漿中 BIA 9-1103 の曝露量は，5～50 mg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与したとき，ほぼ用量依存的に増加した．また，来院 5（ベースライン後最大 49 日）において，血漿中 BIA 9-1103 の濃度は，定常状態に達していたことが示された．

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



Baseline 5 mg OPC：N = 103，Baseline 25 mg OPC：N = 225，Baseline 50 mg OPC：N = 247，
V5 5 mg OPC：N = 94，V5 25 mg OPC：N = 210，V5 50 mg OPC：N = 224，
V7 5 mg OPC：N = 95，V7 25 mg OPC：N = 202，V7 50 mg OPC：N = 215
OPC：オピカポン，V5（来院 5）：ベースライン後最大 49 日，V7（来院 7）：ベースライン後最大 105 日

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

	オピカポン 5 mg	オピカポン 25 mg	オピカポン 50 mg
V5			
Cmax (ng/mL)	60.49	340.0	737.9
SD	38.33	192.5	412.1
CV%	63.4	56.6	55.9
AUC24h (ng･h/mL)	1452	8160	17710
SD	920	4619	9890
CV%	63.4	56.6	55.9
V7			
Cmax (ng/mL)	59.5	340.9	724.8
SD	41.4	196.0	438.4
CV%	69.6	57.5	60.5
AUC24h (ng･h/mL)	1429	8181	17395
SD	993.5	4704	10522
CV%	69.6	57.5	60.5

V5 5 mg：N = 94，V5 25 mg：N = 210，V5 50 mg：N = 224，
V7 5 mg：N = 95，V7 25 mg：N = 202，V7 50 mg：N = 215
V5（来院 5）：ベースライン後最大 49 日，V7（来院 7）：ベースライン後最大 105 日
・各来院での血漿中濃度は各被験者について 1 回の評価時点のものであるため，Cmax は当該来院における血漿中濃度の平均値と同じであると想定した．
・AUC24h の算出においては定常状態並びに 0 時間と 24 時間で同一の血漿中濃度であることを考慮した．

2.7.2.3.4 内因性要因の検討

2.7.2.3.4.1 年齢による影響

非日本人健康成人男性及び非日本人健康高齢男性を対象に，オピカポン Cap-A 製剤を 30 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき，健康成人男性と健康高齢男性のオピカポンの曝露量に大きな違いはなく，年齢は薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた［2.7.2.2.4.1］.

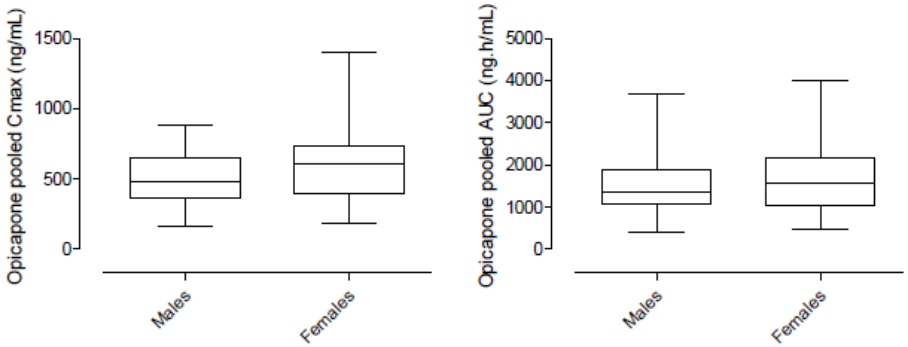
2.7.2.3.4.2 性別による影響（BIA-91067-PKPD001）

［5.3.3.3-5］

海外第 I 相試験（BIA-91067-111，BIA-91067-112，BIA-91067-113）で得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）を用いて，非日本人健康成人男性及び非日本人健康成人女性を対象にオピカポン Cap-A 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した．また，海外第 I 相試験（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（Cmax 及び AUC）を用いて，非日本人健康成人男性及び非日本人健康成人女性を対象にオピカポン Cap-B 製剤を 50 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した．併合解析した血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを用いて性差を比較した結果を図 2.7.2.3.4.2-1 及び図 2.7.2.3.4.2-2 に示し，その時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.4.2-1 及び表 2.7.2.3.4.2-2 に示した.

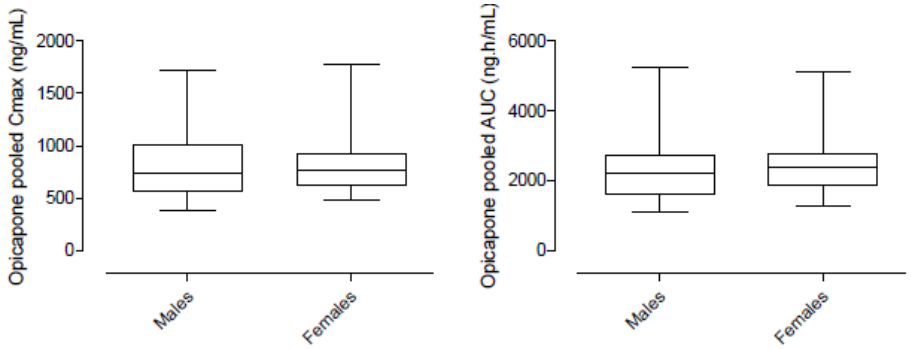
両製剤とも血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）の分布は男性と女性で類似しており，性別は薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた.

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



男性：N = 56，女性：N = 51
下付きバー：最小値，上付きバー：最大値，Box 内：第 3 四分位点，中央値，第 1 四分位点（上から順に）

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



男性：N = 42，女性：N = 42
下付きバー：最小値，上付きバー：最大値，Box 内：第 3 四分位点，中央値，第 1 四分位点（上から順に）

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

	Males	Females
Pooled C_{max}		
Mean (SD)	506.7 (190.2)	612.6 (295.1)
CV%	37.53	48.17
95%CI	455.8, 557.6	529.6, 695.6
Pooled AUC_{0-t}		
Mean (SD)	1528 (696.9)	1728 (856.9)
CV%	45.62	49.58
95%CI	1341, 1714	1487, 1969

CI：信頼区間
男性：N = 56，女性：N = 51

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

	Males	Females
Pooled C_{max}		
Mean (SD)	823.2 (334.1)	826.1 (270.5)
CV%	40.58	32.74
95%CI	719.1, 927.3	741.8, 910.4
Pooled AUC_{0-t}		
Mean (SD)	2295 (962.2)	2442 (836.7)
CV%	41.92	34.27
95%CI	1995, 2595	2181, 2703

CI：信頼区間
男性：N = 42，女性：N = 42

2.7.2.3.4.3 肝機能障害による影響

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たとき，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 Cmax 及び AUC が約 2 倍高かった．オピカポンを肝機能障害者に投与するとオピカポンの血漿中濃度が上昇する可能性があることから，肝機能障害のある患者へは慎重に投与する必要があると考えられた［2.7.2.2.4.2］．パーキンソン病患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02）において，オピカポンの申請用量 25 mg に対し，50 mg を投与した経験があり，その際，安全性上問題となる事象は認められていないことから［2.7.4.2.1.1］，中等度までの肝機能障害のある患者へは慎重に投与可能であると考えられた．なお，重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害者への投与経験はない．

2.7.2.3.4.4 腎機能障害による影響

腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験は実施していない．下記海外第 I 相試験（BIA-91067-101，BIA-91067-126 及び BIA-91067-130）で得られた試験成績をもとに腎障害者において血漿中オピカポンの薬物動態はほとんど影響を受けないと考えられた．

非日本人健康成人男性にオピカポン Cap-A 製剤を 10～1200 mg の投与量で単回経口投与した試験（BIA-91067-101）において，投与後 72 時間までの尿検体を定量し，オピカポン並びにその代謝物である BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 を評価した．オピカポンの尿中排泄率は 0.1%未満であり，尿中に多く存在した代謝物である BIA 9-1106 の尿中排泄率は 2%未満であった．BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101 及び BIA 9-1103 の各被験者における尿中濃度は多くの検体で定量下限未満であった．

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 日間反復経口投与した試験（BIA-91067-126）の投与 1 日目及び投与 10 日目にそれぞれの投与後 24 時間までの尿検体を定量し，オピカポン及びその代謝物を評価した．BIA-91067-101 の試験成績と同様に，オピカポン，BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101 及び BIA 9-1103 は尿中にほとんど確認されず，BIA 9-1106 の尿中排泄率は 4%未満であった［2.7.6.15］．

次に，マスバランス試験（BIA-91067-130）において，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，投与された放射能のうち 1.7%であった．代謝物分

析の結果より推定された代謝経路を図 2.7.2.2.2.4-2 に示した．オピカポンの代謝は主に肝臓に分布する SULT，UGT，CYP，COMT が関与していることから，オピカポンの主な消失経路は肝代謝と考えられた．また，BIA 9-1079 は血漿中でわずかに検出されたのみであった．

以上の結果より，オピカポン及び活性代謝物である BIA 9-1079 は主に肝臓で代謝されたのちに糞中に排泄されるため，腎機能障害の有無は血漿中オピカポン及び BIA 9-1079 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられたことから，腎機能障害者において，オピカポンの用量調節は必要ないと考えた．

2.7.2.3.4.5 体重による影響（Y[redacted]CP004）

［5.3.3.3-1］

海外第 I 相試験（BIA-91067-126）で得られた薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を用いて，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 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）について，薬物動態パラメータ及び体重 1 kg あたりの投与量で補正した薬物動態パラメータを日本人及び白人で比較した（表 2.7.2.3.4.5-1）．なお，日本人健康成人及び白人健康成人の体重（平均値±標準偏差）は，5 mg 群で 64.7±9.96 kg 及び 75.6±7.75 kg，25 mg 群で 55.2±6.18 kg 及び 66.1±10.5 kg，50 mg 群で 62.2±8.05 kg 及び 74.1±13.4 kg であった．

体重で補正していない Cmax 及び AUClast の民族間の幾何平均値の比（日本人／白人）は 0.95～1.36 であり，その 90%信頼区間は Day 10 における 5 mg 投与時の AUClast 及び 25 mg 投与時の Cmax を除いて 1 を含んだ．体重で補正した Cmax 及び AUClast の民族間の幾何平均値の比は 0.81～1.16 であり，その 90%信頼区間はいずれの投与量においても 1 を含んだ．体重補正の有無に関わらず薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間が概ね 1 を含んだことから，体重は薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

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

	Day	投与量（mg）	パラメータ	幾何平均値の比 [a)]（90%信頼区間）
体重補正なし	1	5	Cmax	0.95（0.69-1.32）
			AUClast	1.27（0.89-1.81）
		25	Cmax	1.05（0.75-1.48）
			AUClast	0.96（0.74-1.25）
		50	Cmax	1.16（0.94-1.43）
			AUClast	1.26（0.97-1.64）
	10	5	Cmax	1.23（0.84-1.81）
			AUClast	1.36（1.01-1.85）
		25	Cmax	1.34（1.01-1.78）
			AUClast	1.18（0.93-1.50）
		50	Cmax	1.20（0.95-1.52）
			AUClast	1.19（0.93-1.53）
体重補正あり	1	5	Cmax	0.81（0.60-1.10）
			AUClast	1.08（0.79-1.48）
		25	Cmax	0.89（0.64-1.22）
			AUClast	0.81（0.64-1.03）
		50	Cmax	0.98（0.81-1.18）
			AUClast	1.07（0.84-1.35）
	10	5	Cmax	1.05（0.73-1.51）
			AUClast	1.16（0.87-1.55）
		25	Cmax	1.13（0.89-1.44）
			AUClast	1.00（0.81-1.22）
		50	Cmax	1.02（0.85-1.22）
			AUClast	1.01（0.82-1.24）

a）日本人／白人
Day 1
5 mg 群：日本人（N = 14），白人（N = 13）
25 mg 群：日本人（N = 14），白人（N = 11）
50 mg 群：日本人（N = 12），白人（N = 11）
Day 10
5 mg 群：日本人（N = 14），白人（N = 13）
25 mg 群：日本人（N = 13），白人（N = 12）
50 mg 群：日本人（N = 12），白人（N = 11）
AUClast = AUC24h（Day 1），AUC144h（Day 10）

2.7.2.3.5　外因性要因の検討

2.7.2.3.5.1　食事の影響

食事の影響の検討のため，3 試験（BIA-91067-104，BIA-91067-128，ONO-2370-03）実施した．いずれの試験においてもオピカポン 50 mg を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［2.7.1.2.1.6～2.7.1.2.1.8］.

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）において，S-COMT 活性阻害の 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．したがって，定常状態では，オピカポンを標準食摂取下で投与しても S-COMT 活性阻害に影響を及ぼすことはないと考えられた［2.7.1.2.1.7］.

2.7.2.3.5.2 レボドパ／DCI との薬物相互作用（海外臨床試験成績）

1） オピカポンとレボドパ／DCI の併用単回投与

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／DCI（レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤又はレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤）を単回併用投与したときのレボドパの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）における薬物相互作用を検討した［2.7.2.2.5.2～2.7.2.2.5.5］.

血漿中レボドパに関して，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）は，検討した用量で概ね有意な増加が認められた．一方で，レボドパ／DCI との併用において，レボドパの Cmax はオピカポンの用量増加に伴って概ね低下したことから，オピカポンとレボドパ／DCI を同時投与することで相互作用が吸収相で生じる可能性が示唆された.

S-COMT 活性に関して，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の S-COMT 活性は，検討したすべての用量で有意な阻害が認められた.

2） オピカポンとレボドパ／DCI の同時単回投与及び 1 時間後併用単回投与

非日本人健康成人を対象に，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時単独単回経口投与したとき，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg 投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時併用単回経口投与したとき，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg 投与と同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時併用単回経口投与したとき及びオピカポン Cap-A 製剤 50 mg を空腹時単独単回経口投与したときのレボドパの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）における薬物相互作用を検討した［2.7.2.2.5.6］.

血漿中レボドパに関して，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単独投与に対してオピカポン 50 mg 投与 1 時間後の併用投与及び同時併用投与の血漿中レボドパの薬物動態

パラメータ（Cmax 及び AUC）にそれぞれ増加が認められた．また，併用方法間の比較において，レボドパの Cmax は，同時併用投与と比べて 1 時間後併用投与で減少し，AUC は有意な増加が認められた．一方，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤との併用において，レボドパの Cmax の増加の程度が，オピカポン 50 mg 投与 1 時間後の併用投与と比べ，同時併用投与したときに大きかったことから，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．

S-COMT 活性に関して，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg の単独投与に対してオピカポン 50 mg 投与 1 時間後及び同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤をそれぞれ併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC）にそれぞれ減少が認められた．

3） オピカポン反復投与（8 日間）におけるオピカポン投与 1 時間後のレボドパ／DCI 併用単回投与

非日本人健康成人を対象に，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 日間空腹時反復経口投与し，8 日目にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を空腹時併用単回経口投与したときのレボドパの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）における薬物相互作用を検討した［2.7.2.2.5.7］．

血漿中レボドパに関して，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（AUC）については，オピカポン 15 及び 30 mg 併用時ではプラセボ併用時と比較して有意な増加が認められた．

S-COMT 活性に関して，オピカポン併用時では検討したすべての用量で，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比較してオピカポンの用量依存的に顕著に阻害された．

4） オピカポン反復投与（28 日間）におけるオピカポン投与 1 時間後のレボドパ／DCI 併用単回投与

非日本人健康成人を対象に，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 日間空腹時反復経口投与し，Day 21 のオピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を，Day 28 のオピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を空腹時併用単回経口投与したときのレボドパの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）における薬物相互作用を検討した［2.7.2.2.5.8］．

血漿中レボドパに関して，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）は，検討した用量で，オピカポン併

用時ではプラセボ併用時と比較して概ね増加が認められた．なお，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤との併用において，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 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．

S-COMT 活性に関して，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の S-COMT 活性は，検討したすべての用量のオピカポン併用時で，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比較して有意に阻害され，S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h は，オピカポンの用量依存的に減少した．

5） オピカポン反復投与（18 日間）におけるオピカポン投与 12 時間後のレボドパ／DCI 併用単回投与

非日本人健康成人を対象に，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 日間夜に空腹時反復経口投与し，Day 10 のオピカポン又はプラセボの投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Day 11）を，Day 17 のオピカポン又はプラセボの投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Day 18）を空腹時単回経口投与したときのレボドパの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）における薬物相互作用を検討した［2.7.2.2.5.9］．

血漿中レボドパに関して，プラセボ併用投与に対するオピカポン各用量の併用投与の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（Cmax）は，検討したいずれの用量のオピカポン併用時も，プラセボ併用時と比べて有意な差は認められなかった．また，薬物動態パラメータ（AUCinf）は，検討した用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて概ね有意な増加が認められた．

S-COMT 活性に関して，レボドパ／カルビドパ即放性製剤及びレボドパ／ベンセラジド即放性製剤いずれにおいても，Emax%及び AUEC24h%はオピカポンの用量依存的に増加し，検討したすべての用量のオピカポン群でプラセボ群と比べて有意な差が認められた．

6） オピカポン反復投与（11 日間）におけるオピカポン投与 10 時間後のレボドパ／DCI 併用反復投与

非日本人健康成人を対象に，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 日間夜に空腹時反復経口投与後，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 回空腹時併用投与したとき（Day 12）のレボドパ及び 3-OMD の薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）における薬物相互作用を検討した［2.7.2.2.5.10］．

レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を投与したとき，血漿中レボドパの AUC24h はオピカポンの用量増加に応じて増加し，血漿中 3-OMD の AUC24h は用量増加に応じて減少した．血漿中レボドパの AUC24h は，オピカポン 25，50 又は 75 mg を反復経口投与後，プラセボ群と比べて 41～79%増加し，エンタカポン群と比べて 37～74%増加した．また，血漿中レボドパの Cmax の顕著な増加（プラセボ投与と比べて 30%超の増加）が，オピカポン 75 mg 群でのレボドパ／カルビドパ 2 回目投与後及び 3 回目投与後のみに認められた．

オピカポンは，明らかに長時間持続する S-COMT 活性阻害作用を示した．S-COMT 活性の Emax 及び AUEC は，オピカポンの用量に比例的ではないもののオピカポンの用量増加に伴い低下した．オピカポン 50 及び 75 mg 群において，S-COMT 活性阻害作用の点で概ね同程度であったことから，オピカポンの用量 75 mg には 50 mg よりも大きな利点はない可能性がある．また，オピカポンのいずれの用量でも，エンタカポン群と比べて S-COMT 活性（AUEC24h）を有意に低下させた．

本試験の結果から，オピカポンをレボドパ／カルビドパ療法の補助療法とする場合，オピカポンとレボドパ／カルビドパ製剤との併用による，血漿中レボドパの Cmax の上昇の程度及び S-COMT 活性阻害作用の観点からオピカポン 25 及び 50 mg の投与が最も適切にレボドパの利用率を増加させる可能性が示された．

以上，オピカポンとレボドパ／DCI を併用投与（同時併用投与及びオピカポン投与 1～12 時間後併用投与）するとレボドパの曝露量（AUC）が増加することが示された．一方，オピカポンとレボドパ／DCI を同時併用投与あるいはオピカポン投与 1 時間後にレボドパ／DCI を併用投与することで，相互作用が吸収相で生じることにより，レボドパの吸収率を変化させている可能性が示唆されたが，レボドパの Cmax の増加の程度は，同時併用投与したときと比べ，投与 1 時間後の併用投与で小さかった．同時併用投与したときと比べて投与間隔を 1 時間おくことによりレボドパの曝露量をさらに増加させるとともに相互作用を回避できることが示された．

2.7.2.3.5.3　　レボドパ／DCI との薬物相互作用（国内臨床試験成績）

日本人健康成人男性を対象に，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（100/10 mg）製剤を 1 日 3 回空腹時経口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［2.7.2.2.5.11］．

オピカポン投与前後のレボドパの AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1.16（1.10～1.21），1.26（1.23～1.30），1.51（1.44

～1.57）及び1.60（1.54～1.66）であり，レボドパ／カルビドパ製剤にオピカポンを併用することで，血漿中レボドパの曝露量が増加することが確認された．オピカポンの用量の増加に伴いレボドパの AUC24h の幾何平均値の比は増加した．また，レボドパから COMT を介して生成する代謝物である 3-OMD のオピカポン投与前後の AUC24h の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，オピカポン 5，10，25 及び 50 mg 群でそれぞれ 0.54（0.51～0.57），0.41（0.38～0.44），0.21（0.19～0.22）及び0.15（0.14～0.17）であった．オピカポンの用量の増加に伴い 3-OMD の AUC24h の幾何平均値の比は減少した．

2.7.2.3.5.4　　ラサギリンとの薬物相互作用

非日本人健康成人を対象に，ラサギリン 1 mg を空腹時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 を空腹時単回経口投与の 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ラサギリンの薬物動態を検討した［2.7.2.2.5.12］．また，非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-A 製剤 50 mg を空腹時単独単回経口投与したとき，又はラサギリン 1 mg 空腹時単回経口投与の 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オピカポンの薬物動態を検討した［2.7.2.2.5.13］．

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，ラサギリンの曝露量は，ラサギリンを単独単回経口投与したときと比較して変化がなかった．また，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，オピカポンの曝露量は，オピカポン Cap-A 製剤を単独単回経口投与したときと比較して，ラサギリン単回経口投与の 1 時間前にオピカポン Cap-A 製剤を併用単回経口投与したときにおいて，わずかに増加したものの，ラサギリン単回経口投与と同時にオピカポン Cap-A 製剤を併用単回経口投与したときにおいては変化がなかった．

以上より，オピカポンと併用投与する場合にラサギリンの用量調節は不要と考えられた．

2.7.2.3.5.5　　レパグリニドとの薬物相互作用

非日本人健康成人を対象に，レパグリニド0.5 mg を空腹時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 を空腹時単回経口投与の 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レパグリニドの薬物動態に及ぼす影響を検討した（BIA-91067-115）［2.7.2.2.5.14］．また，米国において，非日本人健康成人を対象に，レパグリニド 0.5 mg を空腹時単独単回経口投与（Day 1）し，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を 1 日 1 回 13 日間空腹時反復経口投与後，Day 15 にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とレパグリニド 0.5 mg

を空腹時併用単回経口投与したときのレパグリニドの薬物動態に及ぼす影響を検討した（[redacted]-1708）［2.7.2.2.5.18］.

BIA-91067-115 において，非日本人健康成人を対象にオピカポン Cap-A 製剤 25 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与したとき，レパグリニド単独投与に対し，レパグリニドの Cmax に有意な増加が認められ，Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）が，1.31（1.14～1.51）であった．一方，[redacted]-1708 において，非日本人健康成人を対象にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg を反復投与後にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与したとき，レパグリニド単独投与に対し，レパグリニドの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.80 から 1.25 の範囲内であった.

オピカポンとレパグリニドの薬物相互作用を検討するにあたり，[redacted]-1708 では，[redacted]及び[redacted]を改善した粉砕原薬使用カプセル剤（Cap-B 製剤）を用いて，オピカポンやその代謝物である BIA 9-1103 の定常状態下で検討しており，BIA-91067-115 と比べ，オピカポンの CYP2C8 に対する阻害作用を最大限に評価できたと推察される.

以上より，[redacted]-1708 の結果をもとに，オピカポンが CYP2C8 阻害作用を示さなかったことから，レパグリニドをオピカポン 50 mg と併用投与する場合にレパグリニドの用量調節は不要と考えられた.

2.7.2.3.5.6 ワルファリンとの薬物相互作用

非日本人健康成人を対象に，ワルファリン 25 mg を空腹時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 を空腹時併用単回経口投与したときのワルファリンの薬物動態及び INR に及ぼす影響を検討した［2.7.2.2.5.15］.

非日本人健康成人を対象にオピカポン 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，オピカポンとワルファリン併用投与時とワルファリン単独投与時とで，S-ワルファリン及び R-ワルファリンの Cmax 及び AUC が生物学的に同等であり，また，薬力学の評価項目である INR についてもオピカポンの影響が認められなかった.

非日本人健康成人を対象に，ワルファリン 25 mg を空腹時単独単回経口投与したとき，又はオピカポン Cap-B 製剤を空腹時反復経口投与後（オピカポンの負荷用量（475 mg）を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与後，オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与），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ワルファリンの薬物動態及び INR に及ぼす影響を検討した［2.7.2.2.5.16］.

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 をワルファリン 25 mg と併用単回経口投与したとき，ワルファリン単独単回経口投与時と比較して，S-ワルファリン及び R-ワルファリンの Cmax 及び AUClast に大きな違いがなかった.

以上より，オピカポンが明らかな CYP2C9 阻害作用を示さなかったことから，ワルファリンをオピカポン 25 mg と併用投与する場合にワルファリンの用量調節は不要と考えられた．

2.7.2.3.5.7 アセトアミノフェンとの薬物相互作用

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を空腹時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 を空腹時併用単回経口投与したときのオピカポンの薬物動態及び薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす影響を検討した［2.7.2.2.5.17］．

非日本人健康成人を対象にオピカポンを単独投与したときとオピカポンとアセトアミノフェンを併用投与したときとで，オピカポンの薬物動態に違いはなく，薬力学的作用に顕著な差は認められなかった．

オピカポンの硫酸化（BIA 9-1103 を生成）及びグルクロン酸抱合化（BIA 9-1106 を生成）の代謝経路は，アセトアミノフェンの併用投与により影響を受けた（内因性無機硫酸塩の血清中濃度は，アセトアミノフェン投与前と比べて投与後には有意に低下した）．オピカポン単独投与時と比べてアセトアミノフェンとオピカポン併用投与時には，BIA 9-1103 の曝露量は若干減少し，BIA 9-1106 の曝露量は有意に増加した．これは，オピカポンの硫酸化がアセトアミノフェンの影響を受け，BIA 9-1103 の曝露量が減少した代償として，グルクロン酸抱合によりオピカポンが代謝されたためと推察された．したがって，アセトアミノフェンをオピカポンと併用投与したときに，オピカポンの曝露量及び薬力学的作用のいずれにおいても，オピカポンを単独投与したときと比べて臨床的に意義のある違いは生じないことが予想される．

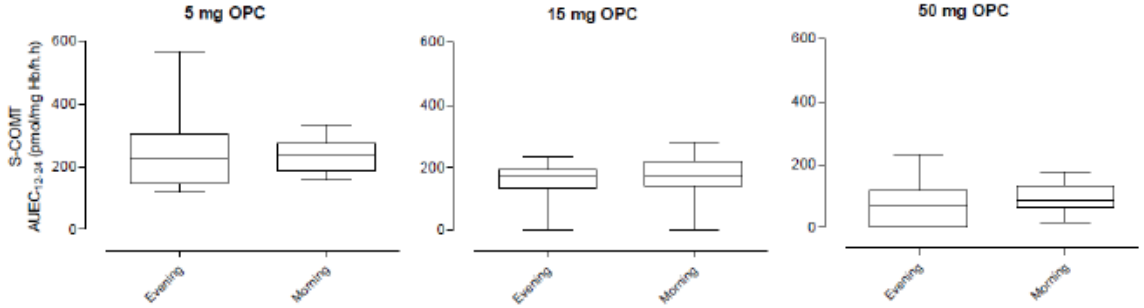
2.7.2.3.5.8 投与時期の影響（BIA-91067-PKPD001）

［5.3.3.4-16］

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，非日本人健康成人を対象にオピカポン 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薬力学（S-COMT 活性阻害）に及ぼす投与時期の影響を検討した．併合解析した S-COMT 活性の薬力学的パラメータを表 2.7.2.3.5.8-1 に示し，薬力学的パラメータを用いて投与時期の影響を比較した結果を図 2.7.2.3.5.8-1 に示した．

S-COMT 活性の薬力学的パラメータ（Emax 及び AUEC12-24h）はいずれも朝と夜の投与の比較において類似していた．よって，オピカポンの投与時期（朝又は夜）が S-COMT 活性の薬力学的パラメータに有意な影響を及ぼさないことが示された．

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



5 mg 群（朝：N＝25，夜：N＝18），15 mg 群（朝：N＝12，夜：N＝19），
50 mg 群（朝：N＝11，夜：N＝18）
OPC：オピカポン
下付きバー：最小値，上付きバー：最大値，Box 内：第 3 四分位点，中央値，第 1 四分位点（上から順に）
AUEC12-24h：オピカポン投与後 12 時間から 24 時間までの AUEC

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）

	5 mg		15 mg		50 mg	
Pooled Emax	**朝**	**夜**	**朝**	**夜**	**朝**	**夜**
Mean (SD)	56.3 (14)	56.2 (15)	35.9 (21)	36.8 (21)	22.2 (33)	21.8 (27)
CV%	24.8	26.3	57.4	58.1	149.4	122.4
95%CI	47.5, 65.2	46.3, 66.2	22.8, 48.9	22.4, 51.1	-5.5, 49.9	3.9, 39.7
Pooled AUEC12-24h	**朝**	**夜**	**朝**	**夜**	**朝**	**夜**
Mean (SD)	235.2 (53)	246.2 (120)	172.3 (72)	150.9 (72)	97.1 (46)	77.4 (72)
CV%	22.5	48.7	42.0	48.0	47.8	92.9
95%CI	201.5, 268.8	186.5, 305.8	126.2, 218.3	114.8, 186.9	65.9, 128.3	40.5, 114.4

5 mg 群（朝：N＝25，夜：N＝18），15 mg 群（朝：N＝12，夜：N＝19），
50 mg 群（朝：N＝11，夜：N＝18）
AUEC12-24h：オピカポン投与後 12 時間から 24 時間までの AUEC
CI：信頼区間

2.7.2.3.5.9　国内外の臨床試験における薬物動態の評価（Y[redacted]CP007）

［5.3.3.4-17］

海外第 I 相試験及び国内第 I 相試験において，オピカポン Cap-A 製剤，オピカポン Cap-B 製剤，オピカポン Tab-A 製剤又はオピカポン Tab-B 製剤を 25 mg 又は 50 mg の用量で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 及び AUClast）の分布を図 2.7.2.3.5.9-1～図 2.7.2.3.5.9-4 に示した.

日本人及び非日本人を対象にハワイで実施した試験（BIA-91067-126）において Cap-B 製剤 25 mg 及び 50 mg を投与したときの日本人と非日本人の薬物動態に大きな民族差は認められなかった［2.7.2.2.4.3］．しかし，ハワイ以外の海外にて実施した非日本人を対象とした複数の海外第 I 相試験（Cap-A 製剤及び Cap-B 製剤を使用）における曝露量（Cmax 及び AUClast）と比べて，日本で実施した第 I 相試験（ONO-2370-01，Cap-B 製剤及び Tab-A 製剤）における曝露量は高い傾向が認められた．なお，Cap-A 製剤と Cap-B 製剤については，海外 BIA-91067-120 試験において，非日本人健康成人を対象に，Cap-A 製剤及び Cap-B 製剤を 50 mg の用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を比較しており，Cap-B 製剤は Cap-A 製剤と比べて，相対的バイオアベイラビリティが高いことが確認されている［2.7.1.2.1.1］．また，Cap-B 製剤を用いて非日本人を対象に実施した試験における試験間の曝露量（Cmax 及び AUClast）の比較では，フランスで実施した試験（BIA-91067-119，BIA-91067-120，BIA-91067-125）における曝露量はハワイで実施した試験（BIA-91067-126）における曝露量と比べて低い傾向が認められ，曝露量に地域差が認められた．一方，日本人及び非日本人を対象にハワイで実施した第 I 相試験（BIA-91067-126）及び日本で実施した第 I 相試験（ONO-2370-01）において Cap-B 製剤を投与したときの曝露量は同程度であった．

ブリッジング対象試験（BIA-91067-302）及びブリッジング試験（ONO-2370-02）の用量反応性の位置関係を精査するにあたり，BIA-91067-302 試験の実施国として欧州の国々は含まれているがハワイは含まれていないことから，国内外の曝露量の比較として非日本人（BIA-91067-126 を除く）に Cap-B 製剤，日本人に Cap-B 製剤又は Tab-A 製剤を 25 mg 又は 50 mg の用量で投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）を比較した．薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の分布を図 2.7.2.3.5.9-5～図 2.7.2.3.5.9-8 に，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.3.5.9-1 に示した．

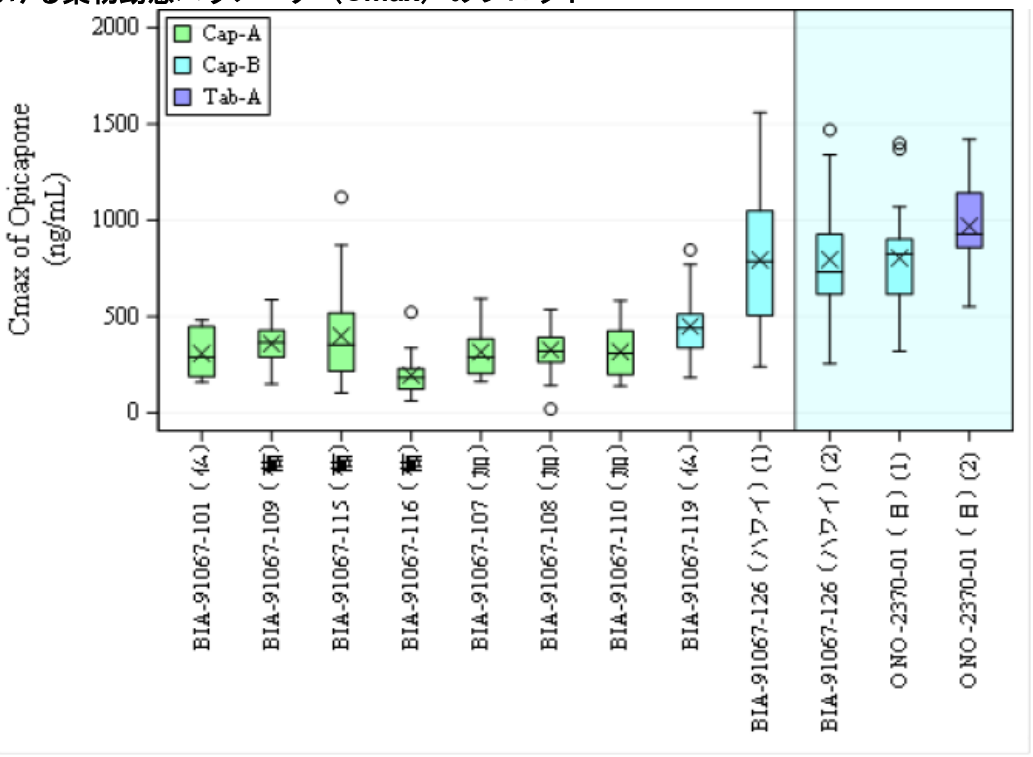
ブリッジング対象試験（BIA-91067-302）に用いられた Cap-B 製剤を非日本人及び日本人に，ブリッジング試験（ONO-2370-02）に用いられた Tab-A 製剤を日本人に，25 mg 又は 50 mg の用量で投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）は，製剤の種類に関わらず日本人で高い傾向が認められた．非日本人及び日本人に，それぞれ Cap-B 製剤及び Tab-A 製剤を投与したとき，非日本人に対する日本人の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，25 mg で 2.23（1.86～2.68）及び 2.11（1.77～2.53），50 mg で 2.57（2.21～2.99）及び 2.26（1.91～2.66）であり，日本人に Tab-A 製剤を投与したときの曝露量は，非日本人に Cap-B 製剤を投与したときの曝露量の約 2 倍であった．なお，Cap-B 製剤と Tab-A 製剤については，ONO-2370-01 試験において，日本人健康成人男性を対象に，Cap-B 製剤及び Tab-A 製剤を 25 mg 又は 50 mg の用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を比較しており，Tab-A 製剤は Cap-B 製剤と比べて，相対的バイオアベイラビリティが高いことが確認されている［2.7.1.2.1.3］.

以上のように，ブリッジング対象試験（BIA-91067-302）で用いられた Cap-B 製剤とブリッジング試験（ONO-2370-02）で用いられた Tab-A 製剤において，日本人におけるオピカポンの曝露量は非日本人におけるそれと比べて，約 2 倍高くなった.

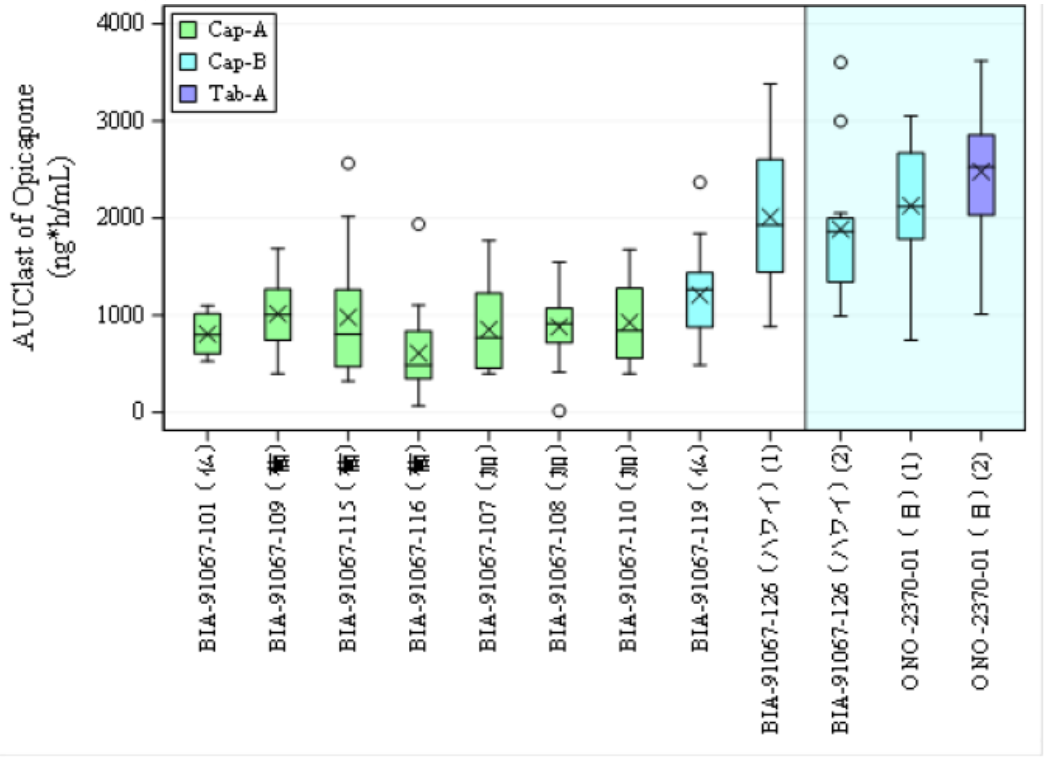
また，日本人及び非日本人におけるオピカポンの用量と曝露量の関係（用量－曝露関係）を明らかにするために，BIA-91067-119，BIA-91067-120，BIA-91067-125，BIA-91067-126，BIA-91067-128，ONO-2370-01，ONO-2370-03 で得られた血漿中オピカポン濃度データを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した［2.7.2.3.6.1］.

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



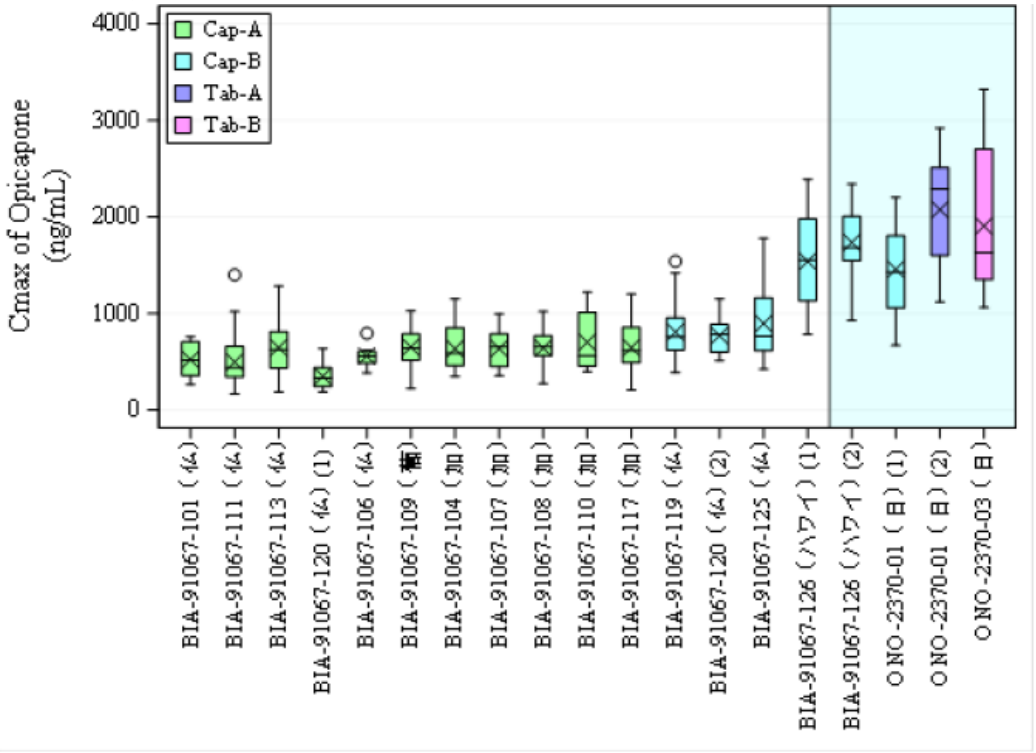
オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X 印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
BIA-91067-101（N＝6），BIA-91067-109（N＝20），BIA-91067-115（N＝24），BIA-91067-116（N＝20），BIA-91067-107（N＝16），BIA-91067-108（N＝15），BIA-91067-110（N＝12），BIA-91067-119（N＝27），BIA-91067-126(1)（N＝11），BIA-91067-126(2)（N＝14），ONO-2370-01(1)（N＝24），ONO-2370-01(2)（N＝24）
BIA-91067-126(1)：非日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
BIA-91067-126(2)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(1)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(2)：日本人にオピカポン Tab-A 製剤を投与

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



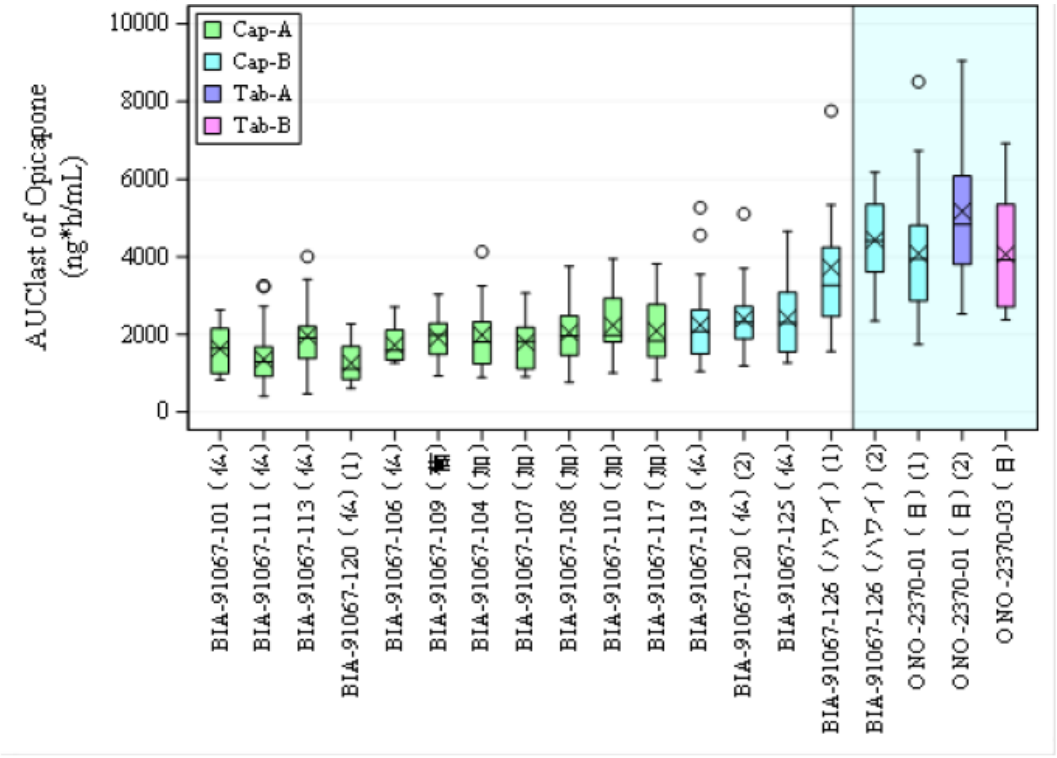
オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X 印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
BIA-91067-101（N = 6），BIA-91067-109（N = 20），BIA-91067-115（N = 24），BIA-91067-116（N = 20），BIA-91067-107（N = 16），BIA-91067-108（N = 15），BIA-91067-110（N = 12），BIA-91067-119（N = 27），BIA-91067-126(1)（N = 11），BIA-91067-126(2)（N = 14），ONO-2370-01(1)（N = 24），ONO-2370-01(2)（N = 24）
BIA-91067-126(1)：非日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
BIA-91067-126(2)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(1)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(2)：日本人にオピカポン Tab-A 製剤を投与

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



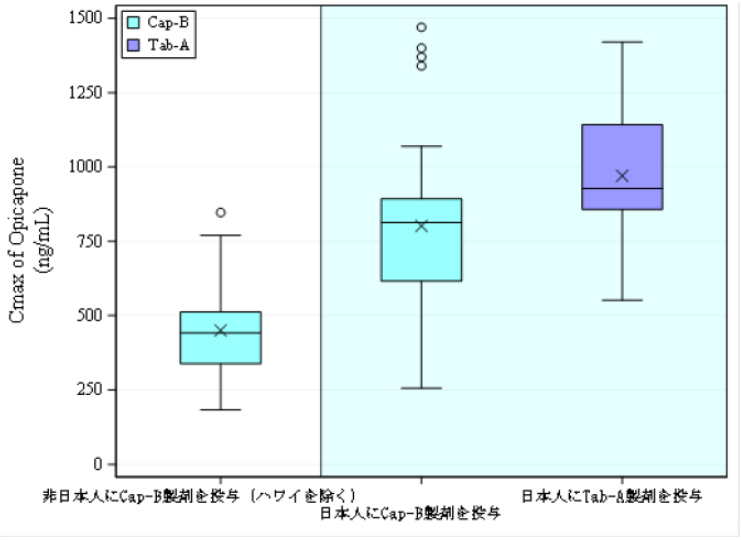
オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
BIA-91067-101（N = 6），BIA-91067-111（N = 64），BIA-91067-113（N = 25），BIA-91067-120(1)（N = 28），BIA-91067-106（N = 8），BIA-91067-109（N = 20），BIA-91067-104（N = 11），BIA-91067-107（N = 16），BIA-91067-108（N = 16），BIA-91067-110（N = 11），BIA-91067-117（N = 18），BIA-91067-119（N = 28），BIA-91067-120(2)（N = 28），BIA-91067-125（N = 28），BIA-91067-126(1)（N = 11），BIA-91067-126(2)（N = 12），ONO-2370-01(1)（N = 24），ONO-2370-01(2)（N = 23），ONO-2370-03（N = 12）
BIA-91067-120(1)：非日本人にオピカポン Cap-A 製剤を投与
BIA-91067-120(2)：非日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
BIA-91067-126(1)：非日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
BIA-91067-126(2)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(1)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(2)：日本人にオピカポン Tab-A 製剤を投与

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



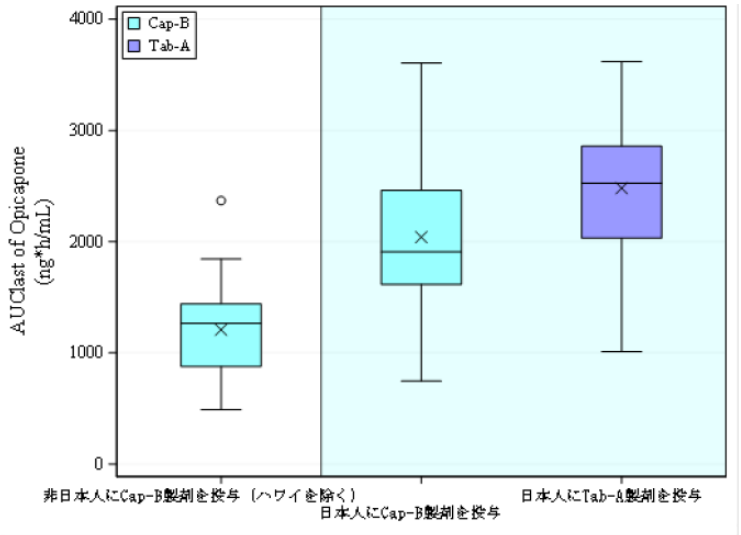
オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X 印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
BIA-91067-101（N = 6），BIA-91067-111（N = 64），BIA-91067-113（N = 25），BIA-91067-120(1)（N = 28），BIA-91067-106（N = 8），BIA-91067-109（N = 20），BIA-91067-104（N = 11），BIA-91067-107（N = 16），BIA-91067-108（N = 16），BIA-91067-110（N = 11），BIA-91067-117（N = 18），BIA-91067-119（N = 28），BIA-91067-120(2)（N = 28），BIA-91067-125（N = 28），BIA-91067-126(1)（N = 11），BIA-91067-126(2)（N = 12），ONO-2370-01(1)（N = 24），ONO-2370-01(2)（N = 23），ONO-2370-03（N = 12）
BIA-91067-120(1)：非日本人にオピカポン Cap-A 製剤を投与
BIA-91067-120(2)：非日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
BIA-91067-126(1)：非日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
BIA-91067-126(2)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(1)：日本人にオピカポン Cap-B 製剤を投与
ONO-2370-01(2)：日本人にオピカポン Tab-A 製剤を投与

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



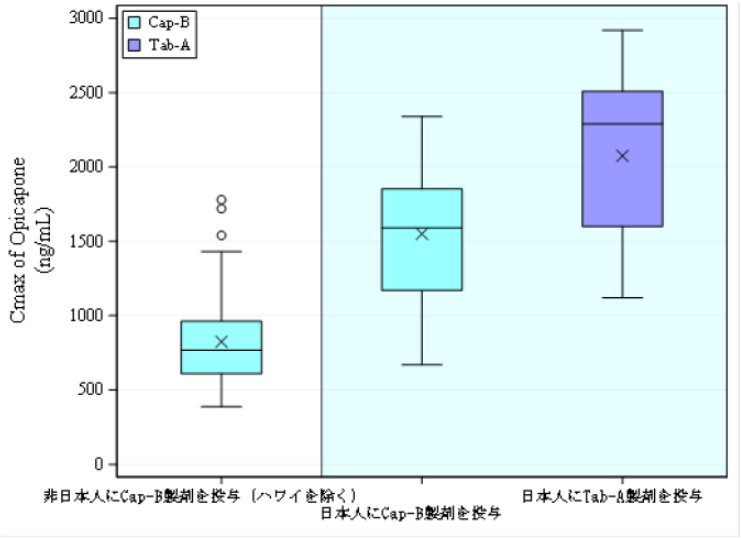
オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X 印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
非日本人に Cap-B 製剤を投与（ハワイを除く）（N = 27）
日本人に Cap-B 製剤を投与（N = 38）
日本人に Tab-A 製剤を投与（N = 24）

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



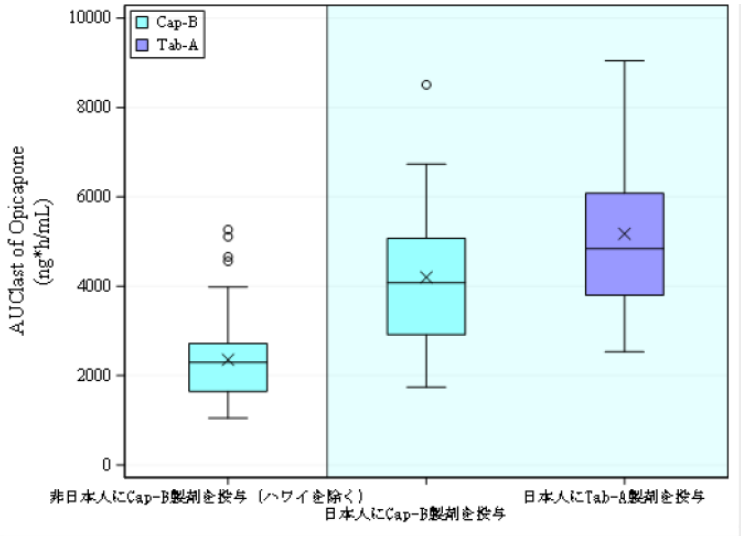
オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X 印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
非日本人に Cap-B 製剤を投与（ハワイを除く）（N = 27）
日本人に Cap-B 製剤を投与（N = 38）
日本人に Tab-A 製剤を投与（N = 24）

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



オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X 印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
非日本人に Cap-B 製剤を投与（ハワイを除く）（N = 84）
日本人に Cap-B 製剤を投与（N = 36）
日本人に Tab-A 製剤を投与（N = 23）

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



オピカポン＝ONO-2370，網掛けは日本人のデータ
箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点，X 印：平均値，髭の上限：最大値又は 75%点+1.5×四分位範囲，髭の下限：最小値又は 25%点-1.5×四分位範囲
白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値又は 25%点-1.5×四分位範囲を下回る実測値
非日本人に Cap-B 製剤を投与（ハワイを除く）（N = 84）
日本人に Cap-B 製剤を投与（N = 36）
日本人に Tab-A 製剤を投与（N = 23）

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

Dose (mg)			非日本人に Cap-B 製剤を投与（ハワイを除く）	日本人に Cap-B 製剤を投与	日本人に Tab-A 製剤を投与
25	Cmax	被験者数	27	38	24
		平均値	450	802	970
		SD	156	277	212
		CV%	34.6	34.6	21.8
		最小値	183	256	552
		中央値	442	814	928
		最大値	847	1470	1420
		幾何平均値	424	753	948
		幾何平均値の比（90%信頼区間）	-	1.77(1.51～2.09)	2.23(1.86～2.68)
	AUClast	被験者数	27	38	24
		平均値	1210	2040	2480
		SD	414	648	586
		CV%	34.3	31.8	23.6
		最小値	487	745	1010
		中央値	1260	1910	2530
		最大値	2370	3610	3620
		幾何平均値	1140	1940	2400
		幾何平均値の比（90%信頼区間）	-	1.70(1.45～2.00)	2.11(1.77～2.53)
50	Cmax	被験者数	84	36	23
		平均値	825	1550	2070
		SD	302	442	552
		CV%	36.6	28.5	26.6
		最小値	387	669	1120
		中央値	767	1590	2290
		最大値	1780	2340	2920
		幾何平均値	776	1480	2000
		幾何平均値の比（90%信頼区間）	-	1.91(1.68～2.17)	2.57(2.21～2.99)
	AUClast	被験者数	84	36	23
		平均値	2350	4200	5170
		SD	902	1490	1520
		CV%	38.3	35.6	29.3
		最小値	1050	1740	2530
		中央値	2290	4080	4840
		最大値	5270	8510	9050
		幾何平均値	2200	3940	4960
		幾何平均値の比（90%信頼区間）	-	1.79(1.56～2.06)	2.26(1.91～2.66)

2.7.2.3.5.10 キニジンとの薬物相互作用

非日本人健康成人を対象に，オピカポン Cap-B 製剤 50 mg を空腹時単独単回経口投与したとき，又はキニジン 600 mg を空腹時単回経口投与の 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オピカポンの薬物動態を検討した［2.7.2.2.5.19］．

非日本人健康成人を対象にオピカポン Cap-B 製剤 50 mg とキニジン 600 mg を併用投与したとき，オピカポン単独投与に対し，オピカポン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 0.70（0.60～0.82），AUClast が 0.63（0.54～0.73）及び AUCinf が 0.69（0.55～0.86）であり，いずれも 0.80 から 1.25 の範囲内に含まれなかった．

P-gp 阻害作用を有するキニジンとの併用投与において，オピカポンの血漿中濃度は減少した．オピカポンは P-gp の基質であることから，P-gp トランスポーターの阻害による薬物相互作用が生じた場合，オピカポンの血漿中濃度は増加する可能性があり，P-gp トランスポーターとの相互作用ではないと考えられる．本試験でオピカポンの血漿中濃度が減少したメカニズムは不明であるが，キニジンがオピカポンの薬物動態に対して影響を及ぼすことが示されたことを踏まえ，キニジンと薬物相互作用を生じる可能性があることを考慮する必要がある．

2.7.2.3.6 母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析（Y[redacted]CP005）

［5.3.3.5-1］

日本人及び非日本人におけるオピカポンの用量と曝露量の関係（用量－曝露関係），曝露量と反応の関係（曝露－反応関係）を評価し，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 PPK 解析及び PPK/PD（S-COMT 活性阻害又はレボドパの曝露量の変化）解析を実施した．また，オピカポンにおける PD マーカー（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．

2.7.2.3.6.1 母集団薬物動態（PPK）解析

BIA-91067-119，BIA-91067-120，BIA-91067-125，BIA-91067-126，BIA-91067-128，ONO-2370-01，ONO-2370-03 で得られた血漿中オピカポン濃度データ（解析対象：304 名，3752 時点）に基づき，非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析を実施した．

血漿中オピカポン濃度推移を吸収のラグタイムのある 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで表現した．薬物動態パラメータの個体間変動は，KA，CL/F 及び V/F に組み込まれた．残差変動には混合誤差モデルを用い，個体間変動には比例誤差モデルを用いた．共変量

探索の結果，有意な影響が認められた共変量は，KA 及び F1 に対する食事及び剤型の影響，F1 に対する実施地域の影響及び CL/F に対する体重の影響であった．人種（日本人及び非日本人）はオピカポンの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量とはならなかった．最終モデルにおいて得られた母集団パラメータ推定値を表 2.7.2.3.6.1-1 に示した．

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

パラメータ	推定値	相対標準誤差（%）	個体間変動推定値	相対標準誤差（%）	個体間変動（CV%）
KA (/h)	0.740	2.65	0.0726	22.0	26.9
CL/F (L/h)	14.1	2.68	0.0834	12.6	28.9
V/F(L)	17.2	4.43	0.229	16.0	47.9
ALAG1 (h)	0.221	1.60	-	-	-
KA に対するカプセル剤の食事の影響	0.145	14.3	-	-	-
KA に対する錠剤の食事の影響	1 FIX	-	-	-	-
F1 に対する実施地域（日本に対するハワイ）の影響	1 FIX	-	-	-	-
F1 に対する実施地域（日本に対するフランス）の影響	0.607	3.89	-	-	-
F1 に対する剤型（錠剤）の影響	1.20	3.66	-	-	-
F1 に対するカプセル剤の食事の影響	1 FIX	-	-	-	-
F1 に対する錠剤の食事の影響	0.584	8.59	-	-	-
CL/F に対する体重の影響	0.431	26.1	-	-	-
KA に対する剤型（錠剤）の影響	1.19	5.56	-	-	-
共分散（CL/F，V/F）	0.0438	29.0			
残差変動（CV%）	0.659	2.09	-	-	-
残差変動（SD）	10.5	11.7	-	-	-

KA：吸収速度定数，CL/F：経口クリアランス，V/F：分布容積
ALAG1：吸収のラグタイム，F1：相対バイオアベイラベリティ

オピカポンの薬物動態に及ぼす食事の影響は，BIA-91067-128 及び ONO-2370-03 において非日本人及び日本人健康成人を対象に，それぞれカプセル剤（Cap-B 製剤）及び錠剤（Tab-B 製剤）を用いて評価されており，カプセル剤及び錠剤のいずれにおいても食事の摂取により曝露量の低下が認められている［2.7.1.2.1.7 及び 2.7.1.2.1.8］．PPK 解析の結果は，これらの臨床試験結果を反映したものであると考えられた．また，剤型間（カプセル剤及び錠剤）のオピカポンの薬物動態の差異については，日本人健康成人を対象に実施した ONO-2370-01 において評価されており，日本人健康成人にカプセル剤（Cap-B 製剤）又は錠剤（Tab-A 製剤）を 25 mg 及び 50 mg の用量で投与したとき，いずれの用量においてもオピカポンの Cmax 及び AUClast は Cap-B 製剤と比べて Tab-A 製剤で高値を示している［2.7.1.2.1.3］．PPK 解析において KA 及び F1 に剤型の影響が認められたが，これは ONO-2370-01 の試験成績と矛盾のないものであった．

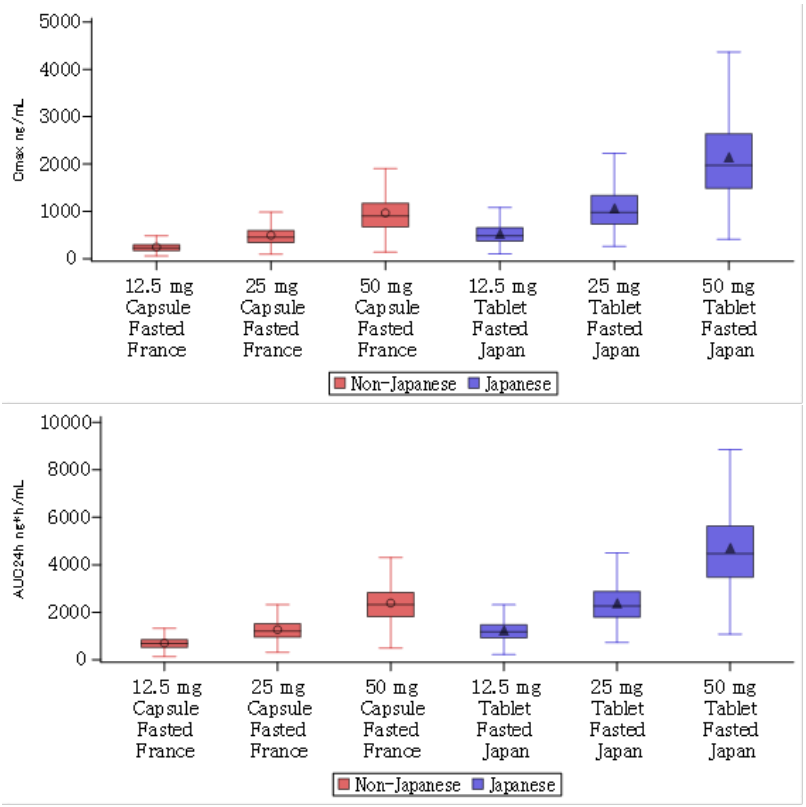
臨床試験の実施地域（日本，ハワイ，フランス）が薬物動態パラメータ（KA 及び F1）に及ぼす影響を検討した結果，日本及びハワイに対してフランスにおいて F1 が有意に低下し，オピカポンの曝露量に地域差が認められた．この地域差の要因の一つとして，食習慣等の環境因子の違いが考えられた．オピカポンは，その構造にカテコール基を有しており，一般的に，カテコール基は鉄等の金属イオンとキレートを形成することが報告されている[2)]．また，*in vitro* 試験においてオピカポンと鉄とのキレート形成の有無を検討した結果，異なる濃度の鉄溶液にオピカポンを添加したとき，不溶性沈殿物が生じ，鉄濃度依存的に溶解度が低下したことから，オピカポンは鉄と難溶性キレートを形成することが示唆された［5.3.3.4-18］．なお，オピカポンと同様に，カテコール基を構造上有するエンタカポンでも，*in vitro* 試験において鉄キレート作用を有することが確認されている[3)]．金属イオンとキレートを形成することで知られているビスホスホネート製剤では，国内外の食習慣の違いに起因した金属イオンの量といった消化管内の環境状態の差異によって，日本人と非日本人の曝露量に違いが認められると考えられている[4)]．このことから，食習慣等の環境因子の地域間の違いとして，食事や飲水に含まれる金属イオンの含有量における地域差といった外因性の民族的要因によって，オピカポンの曝露量に地域差が生じたと考えられた．

最終の PPK モデルを用いて，日本において日本人に錠剤，フランスにおいて非日本人にカプセル剤を空腹時に反復投与したときの定常状態におけるオピカポンの薬物動態パラメータを算出した（表 2.7.2.3.6.1-2，図 2.7.2.3.6.1-1）．薬物動態パラメータ（Cmax，AUC24h）は，日本人に錠剤 12.5 mg，25 mg，非日本人にカプセル剤 25 mg，50 mg を投与したときに同程度となり，非日本人にカプセル剤を投与したときの曝露量を得るために日本人に錠剤を投与する場合の用量は概ね半量であることが示唆された．このように，用量－曝露関係に違いが認められた主な要因としては，Cap-B 製剤及び Tab-A 製剤における曝露量の製剤間差，及び食習慣等の環境因子の地域間の違いに起因した曝露量の地域差であると考えられた．

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

薬物動態パラメータ	日本人			非日本人		
	Cmax (ng/mL)	**AUC24h (ng·h/mL)**	**C24h (ng/mL)**	**Cmax (ng/mL)**	**AUC24h (ng·h/mL)**	**C24h (ng/mL)**
12.5 mg	528 (234)	1230 (430)	24.3 (21.5)	247 (105)	700 (243)	21.1 (14.0)
25 mg	1060 (471)	2390 (825)	25.3 (23.5)	495 (219)	1270 (446)	23.7 (21.5)
50 mg	2150 (933)	4710 (1680)	29.8 (36.6)	967 (402)	2390 (804)	26.7 (27.0)
平均値（標準偏差） シミュレーション回数：1000 回						

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



上図：Cmax，下図：AUC24h

2.7.2.3.6.2　　曝露－反応（S-COMT 活性）関係

非日本人を対象に欧州（フランス）でカプセル剤を用いて実施した BIA-91067-128，日本人及び非日本人を対象にハワイでカプセル剤を用いて実施した BIA-91067-126 及び日本人を対象に日本でカプセル剤及び錠剤を用いて実施した ONO-2370-01 で得られた S-COMT 活性データ（解析対象：180 名，3617 時点）に基づき，非線形混合効果モデルを用いた PPK/PD 解析を実施した．

薬剤効果を薬効コンパートメントを有する直接反応（Emax）モデルで表現した．薬力学パラメータの個体間変動は，S-COMT 活性のベースライン（BASE）及び最大阻害の 50%の反応が得られる薬効コンパートメント中の濃度（EC50）に組み込まれた．個体間変動には比例誤差を用い，残差の誤差モデルは絶対誤差部分に海外試験と国内試験の試験間差を考慮した混合誤差モデルを用いた．共変量探索の結果，有意な影響が認められた共変量は，S-COMT 活性のベースラインに対する実施地域の影響であった．曝露－反応関係に関連するパラメータである EC50 に対して，実施地域又は人種の影響は認められなかった．最終モデルにおいて得られた母集団薬力学パラメータ推定値を表 2.7.2.3.6.2-1 に示した．

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）

パラメータ	推定値	相対標準誤差（%）	個体間変動推定値	相対標準誤差（%）	個体間変動（CV%）
BASE(pmol/mg Hb/h)	94.3	6.60	0.142	10.7	37.7
EC50(ng/mL)	38.5	8.87	0.248	19.1	49.9
Imax	1 FIX	-	-	-	-
HILL	1.88	10.22	-	-	-
KE0(/h)	0.0473	13.42	-	-	-
BASE に対する実施地域（ハワイ）の影響	0.403	7.56	-	-	-
BASE に対する実施地域（フランス）の影響	0.546	8.67	-	-	-
共分散（BASE, EC50）	0.0539	45.5			
残差変動（CV%）	0.222	12.1	-	-	-
残差変動（SD）【国内試験】	23.5	9.75	-	-	-
残差変動（SD）【海外試験】	5.00	6.84			

BASE：S-COMT 活性のベースライン
EC50：最大阻害の 50%の反応が得られる薬効コンパートメント中の濃度
HILL：ヒル係数
KE0：中心コンパートメントから薬効コンパートメントへの移行速度定数

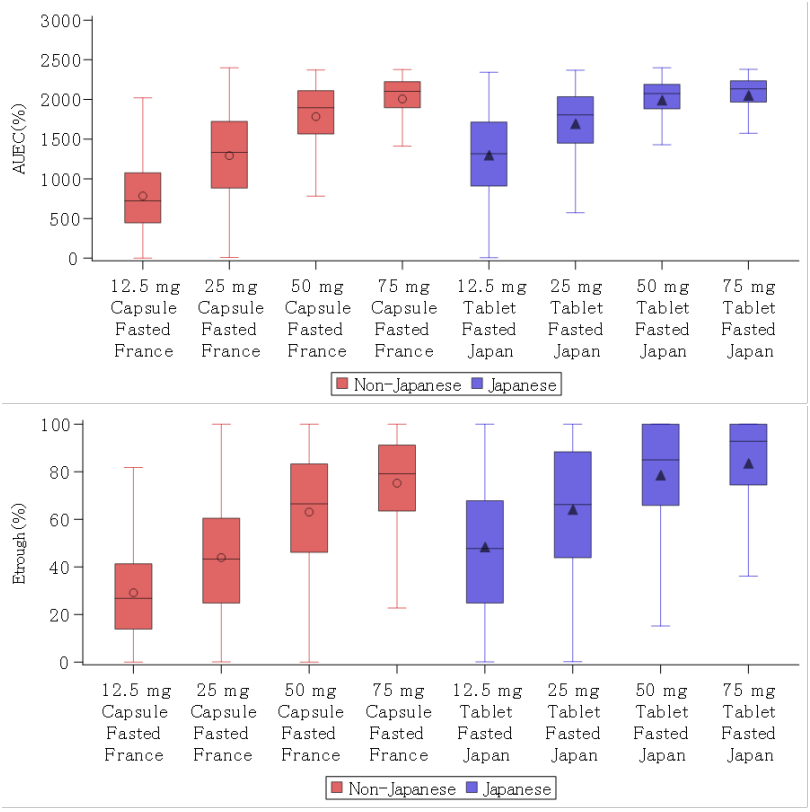
最終の PK/PD モデルを用いて，日本において日本人に錠剤，フランスにおいて非日本人にカプセル剤を空腹時に反復投与したとき定常状態における S-COMT 活性阻害率の PD パラメータを算出した（表 2.7.2.3.6.2-2，図 2.7.2.3.6.2-1）．S-COMT 活性阻害率の AUEC は，日本人に錠剤 12.5 mg，25 mg，非日本人にカプセル剤 25 mg，50 mg を投与したときに同程度となり，非日本人にカプセル剤を投与したときの S-COMT 活性阻害率を得るために日本人に錠剤を投与する場合の用量は概ね半量であることが示唆された．このように，用量反応性に違いが認められたのは，日本人と非日本人で用量－曝露関係に違いが認められるためであると考えられた．

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

薬力学パラメータ	日本人			非日本人		
	Emax(%)	AUEC(%)	ETrough(%)	Emax(%)	AUEC(%)	ETrough(%)
12.5 mg	90.9 (14.8)	1300 (518)	48.4 (28.6)	63.6 (20.0)	785 (445)	29.2 (19.4)
25 mg	97.8 (7.08)	1700 (442)	64.1 (27.9)	81.5 (17.9)	1290 (549)	44.0 (24.3)
50 mg	99.8 (2.23)	1990 (298)	78.6 (23.5)	93.7 (10.8)	1780 (437)	63.1 (24.5)
75 mg	99.9 (0.607)	2050 (268)	83.5 (21.8)	97.7 (6.53)	2010 (331)	75.2 (20.6)

Emax(%)：(E0-Emax)/E0 ×100
AUEC(%)： (E0-Et)/E0 ×100 の曲線下面積
ETrough(%)： (E0-E24h)/E0 ×100
平均値（標準偏差）
シミュレーション回数：1000 回

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



上図：AUEC(%)＝ (E0-Et)/E0 ×100 の曲線下面積
下図：ETrough(%)＝ (E0-E24h)/E0 ×100
シミュレーション回数：1000 回

2.7.2.3.6.3 曝露－反応（レボドパの曝露量）関係

非日本人を対象に欧州（フランス）でカプセル剤を用いて実施した BIA-91067-124 及び日本人を対象に日本で錠剤を用いて実施した ONO-2370-01 で得られたオピカポン投与前及び投与後のレボドパの薬物動態パラメータ（AUC24h：一日当たりの血漿中濃度－時間曲線下面積）のデータ（解析対象：142 名，220 時点）に基づき，非線形混合効果モデルを用いた PPK/PD 解析を実施した．オピカポンの AUCinf とレボドパの薬物動態パラメータ（AUC24h）の関係性を Emax モデルで表現した．薬力学パラメータの個体間変動は，オピカポン投与前のレボドパ AUC24h のベースライン（E0）及び 50%の反応が得られるオピカポンの AUCinf（AUC50）に組み込まれた．個体間変動には比例誤差を用い，残差の誤差モデルは絶対誤差モデルを用いた．共変量探索の結果，有意な影響が認められた共変量は，E0 に対する試験間差の影響であった．AUC50 に対して，試験間差の影響は認められなかった．最終モデルにおいて得られた母集団薬力学パラメータ推定値を表 2.7.2.3.6.3-1 に示した．

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）

パラメータ	推定値	相対標準誤差（%）	個体間変動推定値	相対標準誤差（%）	個体間変動（CV%）
E0	8270	3.02	0.0373	16.4	19.3
Emax(%)	0.678	5.94	0.346	39.9	58.8
AUC50	1070	13.9	-	-	-
HILL	1.53	17.9	-	-	-
STUDY on BASE	0.777	3.55	-	-	-
残差変動（SD）	327	23.2	-	-	-

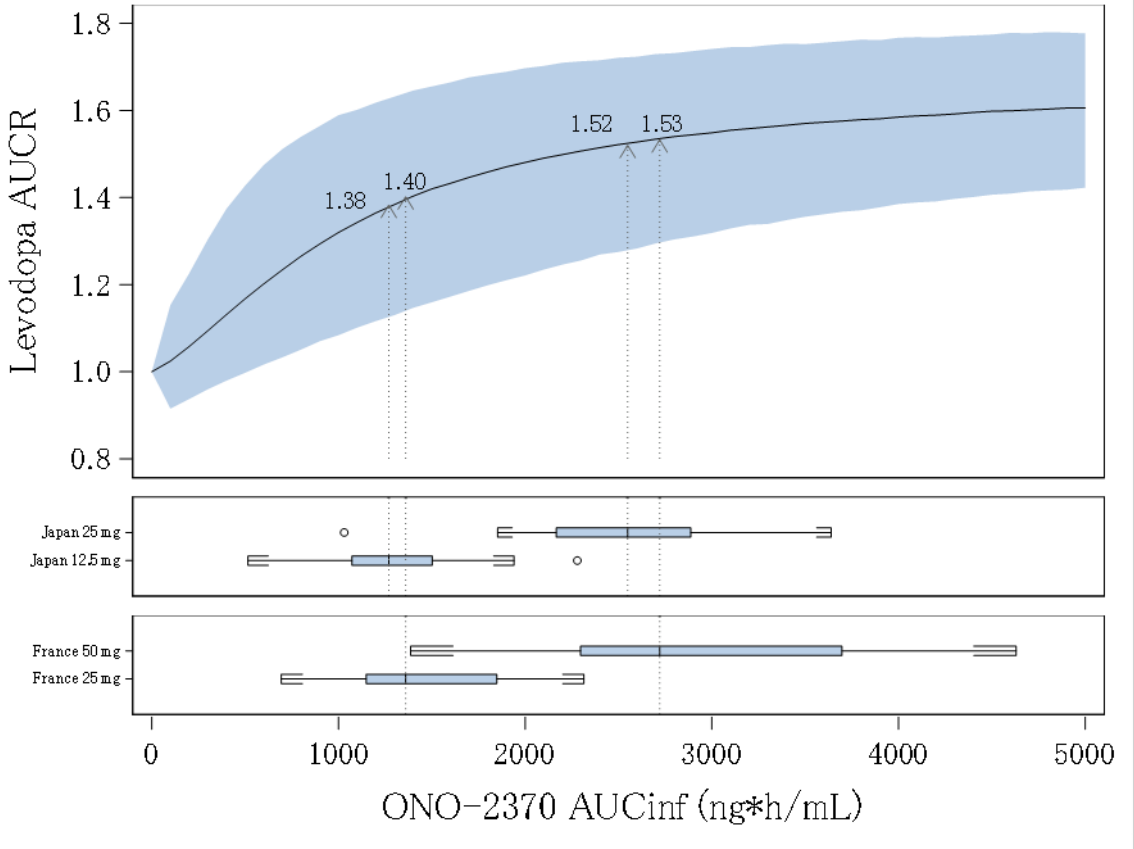
E0：オピカポン投与前のレボドパ AUC24h
Emax：レボドパの最大反応
AUC50：最大反応の 50%の反応が得られるオピカポンの AUC

レボドパの薬物動態パラメータ（AUC24h）の投与前後の比（AUCR，投与後の AUC24h／投与前の AUC24h）を推定し，オピカポン投与時の AUCinf（X 軸）に対するレボドパの AUCR（Y 軸）の関係を図 2.7.2.3.6.3-1 に示した．また，オピカポン併用におけるレボドパの薬物動態パラメータ（AUCR）への影響を国内外で比較するにあたり，日本人（ONO-2370-01）と非日本人（BIA-91067-128）で得られたオピカポンの AUCinf（実測値）の分布を箱ひげ図により併せて図 2.7.2.3.6.3-1 に示した．なお，日本人に 12.5 mg 投与したときの AUCinf は 25 mg の AUCinf より，非日本人に 25 mg 投与したときの AUCinf は 50 mg の AUCinf より用量比に基づき推定した．

BIA-91067-128 で，非日本人にカプセル剤 50 mg を投与したときの曝露量（AUCinf）は，ONO-2370-01 で，日本人に錠剤 25 mg を投与したときの曝露量（AUCinf）に概ね相当するた

め，日本人（国内）に 12.5 mg，25 mg，非日本人（欧州）に 25 mg，50 mg を投与したときのレボドパの AUCR が同程度になることが示唆された.

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



上図：オピカポンの AUCinf と AUCR 関係
　実線：予測値の中央値
　区間：90%予測区間

中図：オピカポンの AUCinf の実測値又は予測値
　日本の 25 mg 及び欧州の 50 mg は，それぞれ ONO-2370-01 及び BIA-91067-128 で得られた実測値を示した.
　日本の 12.5 mg は，ONO-2370-01 で得られた 25 mg 及び 50 mg の実測値を，それぞれ 1/2 倍及び 1/4 倍した結果を示した.
下図：欧州の 25 mg は，BIA-91067-128 で得られた 50 mg の実測値を 1/2 倍した結果をした.
ONO-2370：オピカポン

2.7.2.3.6.4　　レボドパの曝露量と OFF 時間の関係解析

非日本人のパーキンソン病患者を対象に実施した BIA-91067-202 で得られたレボドパ曝露量（AUC6h）の上昇比（AUCR）とオピカポン投与前からの OFF 時間の変化量のデータ（解析対象：70 名）に基づき，オピカポン投与前からの OFF 時間の変化量（Y）と AUCR を対

数変換したデータ（X）を用い，回帰分析を行った．回帰分析の結果を表2.7.2.3.6.4-1に示した．レボドパのAUCR上昇に伴う，OFF時間の有意な短縮が認められた．

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

変数	βの推定値	標準誤差	p 値
log(AUCR)	-126	37.5	0.00125

オブザベーション数：70 名
OFF 時間の変化量 ＝ $\beta \times$log(AUCR)

オピカポンは，COMT によるレボドパから 3-OMD への代謝経路を阻害することでレボドパの生物学的利用率を増大させる．このことから，オピカポンはレボドパの曝露量を上昇させ，血漿中レボドパの脳内移行を効率化することで，パーキンソン病患者においてOFF時間を短縮させる．したがって，オピカポンを投与したときのレボドパの曝露量は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時間短縮の予測因子となり得ると考えられる．本解析では，オピカポンにおけるレボドパ曝露量とOFF時間の関連性を評価するため，BIA-91067-202 で得られたレボドパ曝露量の上昇（AUCR）とオピカポン投与前からの OFF 時間の変化量の関係を評価した．解析の結果，AUCR の増加に伴い，OFF 時間は短縮することが示唆された．

2.7.2.3.7　安全性評価項目の検討

2.7.2.3.7.1　Thorough QT 試験

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，いずれの用量投与時でも，すべての評価時点で，プラセボ投与時との差（Δ Δ QTcI の推定値）の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を下回ったことから，オピカポンが QT 延長作用を示さないことが確認された［2.7.2.2.6.1］．

本試験において，オピカポン 800 mg を投与したときの Cmax は 3854.8 ng/mL であり，日本人健康成人男性にオピカポン Tab-A 製剤 25 mg を単回経口投与したとき（ONO-2370-01）の Cmax（970 ng/mL）［2.7.1.2.1.3］と比べ，約 4 倍の乖離があったこと，健康成人とパーキンソン病患者の血漿中オピカポンの薬物動態に大きな差異はないと考えられたこと［2.7.2.3.3.1］，また，日本人健康成人男性を対象にオピカポン Tab-A 製剤 25 mg を単回及び反復経口投与したとき（ONO-2370-01）の安全性評価（心電図検査）において，異常所見はなく有害事象と判断された事象がなかったこと［2.7.6.4］から，日本人パーキンソン病患者においてもオピカポン投与により QT/QTc 間隔への影響が認められる可能性は低いと考えられた．

なお，オピカポンの心血管系に関する安全性薬理試験では，以下の成績が得られている．

オピカポンの hERG チャネル電流及びイヌプルキンエ線維の活動電位に対する無影響量はそれぞれ 4.1 及び 10 μg/mL であり，上記の日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（ONO-2370-01）でのオピカポン Tab-A 製剤 25 mg の単回投与時の Cmax（970 ng/mL）の安全域は，オピカポンのヒト血漿蛋白結合率（99.9%）を考慮すると 4000 倍以上であった．また，覚醒下イヌにおいても，Cmax：7.6 μg/mL まで血圧，心拍数及び QTcF を含む心電図パラメータへの影響は認められなかった．

また，ヒトの主代謝物である BIA 9-1103（硫酸抱合体）の hERG チャネル電流及びイヌプルキンエ線維の活動電位に対する無影響量はそれぞれ 30 及び 3 μg/mL であり，海外第 I 相試験（BIA-91067-126：［2.7.6.15］）での日本人健康成人におけるオピカポン Cap-B 製剤 25 mg の 10 日間反復投与時の BIA 9-1103 の Cmax（535 ng/mL）の安全域は，BIA 9-1103 のヒト血漿蛋白結合率（99.51～99.68%）を考慮すると 1000 倍以上であった．

2.7.2.4 参考文献

1） 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン，厚生労働省，2018 年 7 月

2） Hancock RD, Martell AE. Ligand design for selective complexation of metal ions in aqueous solution. Chem Rev. 1989;89:1875-1914.

3） エンタカポン（コムタン錠 100 mg，ノバルティスファーマ株式会社）医薬品添付文書

4） Ogura Y, Gonsho A, Cyong JC, Orimo H. Clinical trial of risedronate in Japanese volunteers: a study on the effects of timing of dosing on absorption. J Bone Miner Metab., 2004;22:120-126.