2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....71
2.7.6.1　ONO-2370 臨床薬物動態試験　日本人健康成人男性に最終製剤を単回経口投与したときの薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験（ONO-2370-03 試験）（評価資料）.....98
2.7.6.1.1　試験方法の概要.....98
2.7.6.1.2　治験対象被験者.....102
2.7.6.1.3　薬物動態の結果.....104
2.7.6.1.4　安全性の結果.....108
2.7.6.1.5　結論.....109
2.7.6.2　Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of BIA 9-1067 25 mg Capsules in Healthy Male Volunteers Following Administration of a 50 mg Dose / Fasted and Fed States（BIA-91067-104 試験）（参考資料）.....110
2.7.6.2.1　試験方法の概要.....110
2.7.6.2.2　治験対象被験者.....113
2.7.6.2.3　薬物動態の結果.....115
2.7.6.2.4　安全性の結果.....118
2.7.6.2.5　結論.....121
2.7.6.3　Effect of food on opicapone bioavailability and pharmacodynamics in healthy subjects（BIA-91067-128 試験）（評価資料）.....122
2.7.6.3.1　試験方法の概要.....122
2.7.6.3.2　治験対象被験者.....126
2.7.6.3.3　薬物動態及び薬力学の結果.....127
2.7.6.3.4　安全性の結果.....132
2.7.6.3.5　結論.....134
2.7.6.4　ONO-2370 第Ⅰ相試験　生物学的同等性試験及びレボドパ併用試験（ONO-2370-01 試験）（評価資料）.....135
2.7.6.4.1　試験方法の概要.....135
2.7.6.4.2　治験対象被験者.....144
2.7.6.4.3　薬物動態及び薬力学の結果.....150
2.7.6.4.4　安全性の結果.....187
2.7.6.4.5　結論.....207
2.7.6.5　Single-dose pharmacokinetics and relative bioavailability of two different formulations of opicapone in healthy volunteers（BIA-91067-120 試験）（参考資料）.....208
2.7.6.5.1　試験方法の概要.....208
2.7.6.5.2　治験対象被験者.....212
2.7.6.5.3　薬物動態及び薬力学の結果.....213

2.7.6.5.4 安全性の結果.....218
2.7.6.5.5 結論.....220
2.7.6.6 Relative Bioavailability and Bioequivalence Of Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers（BIA-91067-119 試験）（参考資料）.....221
2.7.6.6.1 試験方法の概要.....221
2.7.6.6.2 治験対象被験者.....225
2.7.6.6.3 薬物動態及び薬力学の結果.....228
2.7.6.6.4 安全性の結果.....241
2.7.6.6.5 結論.....246
2.7.6.7 A comparative, randomized, open-label, fasted, single-dose, 2-way crossover bioavailability and bioequivalence study of two different sources of opicapone in healthy subjects（BIA-91067-129 試験）（参考資料）.....247
2.7.6.7.1 試験方法の概要.....247
2.7.6.7.2 治験対象被験者.....252
2.7.6.7.3 薬物動態の結果.....253
2.7.6.7.4 安全性の結果.....257
2.7.6.7.5 結論.....260
2.7.6.8 An open-label, randomised, two period, crossover-study to assess bioavailability, bioequivalence and S-COMT activity between two active pharmaceutical ingredient sources of opicapone at two different dosage strengths (50 mg and 25 mg) after single and multiple dose administrations under fasting conditions in healthy volunteers（BIA-91067-131 試験）（参考資料）.....261
2.7.6.8.1 試験方法の概要.....261
2.7.6.8.2 治験対象被験者.....267
2.7.6.8.3 薬物動態及び薬力学の結果.....269
2.7.6.8.4 安全性の結果.....281
2.7.6.8.5 結論.....286
2.7.6.9 A single oral ascending dose study to investigate the safety, pharmacokinetics and catechol-*O*-methyltransferase (COMT) inhibition profiles of BIA 9-1067 in healthy male subjects（BIA-91067-101 試験）（参考資料）.....287
2.7.6.9.1 試験方法の概要.....287
2.7.6.9.2 治験対象被験者.....291
2.7.6.9.3 薬物動態及び薬力学の結果.....293
2.7.6.9.4 安全性の結果.....308
2.7.6.9.5 結論.....311
2.7.6.10 A double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising dose regimens of BIA 9-1067 in healthy male volunteers（BIA-91067-102 試験）（参考資料）.....313
2.7.6.10.1 試験方法の概要.....313

2.7.6.10.2 治験対象被験者 318
2.7.6.10.3 薬物動態及び薬力学の結果 320
2.7.6.10.4 安全性の結果 334
2.7.6.10.5 結論 337
2.7.6.11 An open-label study in healthy male subjects to assess the absorption, distribution, metabolism and excretion of [^{14}C]-labelled BIA 9-1067 and metabolites following a single-dose oral administration（BIA-91067-122 試験）（参考資料） 339
2.7.6.11.1 試験方法の概要 339
2.7.6.11.2 治験対象被験者 344
2.7.6.11.3 薬物動態の結果 344
2.7.6.11.4 安全性の結果 349
2.7.6.11.5 結論 351
2.7.6.12 An Open-Label, Single-Dose, Single-Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [^{14}C]-BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects（BIA-91067-130 試験）（参考資料） 353
2.7.6.12.1 試験方法の概要 353
2.7.6.12.2 治験対象被験者 357
2.7.6.12.3 薬物動態の結果 359
2.7.6.12.4 安全性の結果 367
2.7.6.12.5 結論 370
2.7.6.13 Single-dose and steady-state pharmacokinetics of BIA 9-1067 and its metabolites in healthy male elderly subjects compared with those in healthy male young subjects（BIA-91067-105 試験）（参考資料） 371
2.7.6.13.1 試験方法の概要 371
2.7.6.13.2 治験対象被験者 375
2.7.6.13.3 薬物動態及び薬力学の結果 376
2.7.6.13.4 安全性の結果 389
2.7.6.13.5 結論 390
2.7.6.14 Open-label, single-dose, multi-center study, investigating the pharmacokinetics of BIA 9-1067 in subjects with hepatic impairment（BIA-91067-106 試験）（参考資料） 392
2.7.6.14.1 試験方法の概要 392
2.7.6.14.2 治験対象被験者 396
2.7.6.14.3 薬物動態及び薬力学の結果 397
2.7.6.14.4 安全性の結果 406
2.7.6.14.5 結論 407
2.7.6.15 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects（BIA-91067-126 試験）（評価資料） 408
2.7.6.15.1 試験方法の概要 408

2.7.6.15.2 治験対象被験者 414
2.7.6.15.3 薬物動態及び薬力学の結果 416
2.7.6.15.4 安全性の結果 459
2.7.6.15.5 結論 471
2.7.6.16 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-107 試験）（参考資料） 472
2.7.6.16.1 試験方法の概要 472
2.7.6.16.2 治験対象被験者 477
2.7.6.16.3 薬物動態及び薬力学の結果 479
2.7.6.16.4 安全性の結果 490
2.7.6.16.5 結論 498
2.7.6.17 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-108 試験）（参考資料） 500
2.7.6.17.1 試験方法の概要 500
2.7.6.17.2 治験対象被験者 505
2.7.6.17.3 薬物動態及び薬力学の結果 507
2.7.6.17.4 安全性の結果 518
2.7.6.17.5 結論 524
2.7.6.18 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of controlled-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-109 試験）（参考資料） 525
2.7.6.18.1 試験方法の概要 525
2.7.6.18.2 治験対象被験者 529
2.7.6.18.3 薬物動態及び薬力学の結果 531
2.7.6.18.4 安全性の結果 540
2.7.6.18.5 結論 543
2.7.6.19 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of controlled-release 100/25 mg levodopa/carbidopa: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-110 試験）（参考資料） 544
2.7.6.19.1 試験方法の概要 544

2.7.6.19.2 治験対象被験者 549
2.7.6.19.3 薬物動態及び薬力学の結果 550
2.7.6.19.4 安全性の結果 561
2.7.6.19.5 結論 569
2.7.6.20 Effect of BIA 9-1067 on rasagiline pharmacokinetics in healthy subjects（BIA-91067-112 試験）（参考資料） 571
2.7.6.20.1 試験方法の概要 571
2.7.6.20.2 治験対象被験者 575
2.7.6.20.3 薬物動態の結果 576
2.7.6.20.4 安全性の結果 579
2.7.6.20.5 結論 582
2.7.6.21 Effect of rasagiline on BIA 9-1067 pharmacokinetics in healthy subjects（BIA-91067-113 試験）（参考資料） 583
2.7.6.21.1 試験方法の概要 583
2.7.6.21.2 治験対象被験者 587
2.7.6.21.3 薬物動態の結果 588
2.7.6.21.4 安全性の結果 591
2.7.6.21.5 結論 594
2.7.6.22 A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled multiple-dose study of BIA 9-1067 to investigate its effect on levodopa pharmacokinetics following a levodopa/carbidopa 100/25 mg single-dose in healthy subjects（BIA-91067-114 試験）（参考資料） 595
2.7.6.22.1 試験方法の概要 595
2.7.6.22.2 治験対象被験者 600
2.7.6.22.3 薬物動態の結果 601
2.7.6.22.4 薬力学の結果 611
2.7.6.22.5 安全性の結果 614
2.7.6.22.6 結論 622
2.7.6.23 Effect of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics of repaglinide in healthy volunteers（BIA-91067-115 試験）（参考資料） 624
2.7.6.23.1 試験方法の概要 624
2.7.6.23.2 治験対象被験者 627
2.7.6.23.3 薬物動態及び薬力学の結果 628
2.7.6.23.4 安全性の結果 632
2.7.6.23.5 結論 639
2.7.6.24 Effect of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers（BIA-91067-116 試験）（参考資料） 640
2.7.6.24.1 試験方法の概要 640
2.7.6.24.2 治験対象被験者 644

2.7.6.24.3 薬物動態及び薬力学の結果 645
2.7.6.24.4 安全性の結果 649
2.7.6.24.5 結論 653
2.7.6.25 Pharmacokinetic interaction between BIA 9-1067 and standard-release levodopa/carbidopa in healthy subjects（BIA-91067-117 試験）（参考資料） 654
2.7.6.25.1 試験方法の概要 654
2.7.6.25.2 治験対象被験者 658
2.7.6.25.3 薬物動態及び薬力学の結果 659
2.7.6.25.4 安全性の結果 672
2.7.6.25.5 結論 679
2.7.6.26 Effect of BIA 9-1067 at steady-state on the pharmacokinetics of a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa and 100/25 mg levodopa/benserazide in healthy subjects（BIA-91067-118 試験）（参考資料） 681
2.7.6.26.1 試験方法の概要 681
2.7.6.26.2 治験対象被験者 685
2.7.6.26.3 薬物動態の結果 686
2.7.6.26.4 薬力学の結果 697
2.7.6.26.5 安全性の結果 703
2.7.6.26.6 結論 711
2.7.6.27 Effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa pharmacokinetics of a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa and 100/25 mg levodopa/benserazide in healthy subjects（BIA-91067-123 試験）（参考資料） 712
2.7.6.27.1 試験方法の概要 712
2.7.6.27.2 治験対象被験者 716
2.7.6.27.3 薬物動態及び薬力学の結果 717
2.7.6.27.4 安全性の結果 735
2.7.6.27.5 結論 739
2.7.6.28 The effect of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa pharmacokinetics when administered with immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa in healthy subjects（BIA-91067-124 試験）（評価資料） 741
2.7.6.28.1 試験方法の概要 741
2.7.6.28.2 治験対象被験者 747
2.7.6.28.3 薬物動態及び薬力学の結果 749
2.7.6.28.4 安全性の結果 765
2.7.6.28.5 結論 771
2.7.6.29 Effect of paracetamol on opicapone pharmacokinetics in healthy volunteers（BIA-91067-125 試験）（参考資料） 772
2.7.6.29.1 試験方法の概要 772

2.7.6.29.2 治験対象被験者 776
2.7.6.29.3 薬物動態及び薬力学の結果 777
2.7.6.29.4 安全性の結果 786
2.7.6.29.5 結論 789
2.7.6.30 Effect of opicapone at steady state on warfarin pharmacokinetics in healthy volunteers（BIA-91067-127 試験）（参考資料） 790
2.7.6.30.1 試験方法の概要 790
2.7.6.30.2 治験対象被験者 795
2.7.6.30.3 薬物動態及び薬力学の結果 798
2.7.6.30.4 安全性の結果 805
2.7.6.30.5 結論 808
2.7.6.31 A randomized, double-blind, placebo-controlled and open-label active-controlled, 4-period crossover trial to evaluate the effect of BIA 9-1067 on cardiac repolarization in healthy adult men and women（BIA-91067-111 試験）（参考資料） 809
2.7.6.31.1 試験方法の概要 809
2.7.6.31.2 治験対象被験者 814
2.7.6.31.3 薬物動態及び薬力学の結果 816
2.7.6.31.4 安全性の結果 822
2.7.6.31.5 結論 825
2.7.6.32 A double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study to investigate the tolerability and effect of three single-dose regimens of BIA 91067 on the levodopa pharmacokinetics, motor response, and erythrocyte soluble catechol-O-methyltransferase activity in Parkinson’s Disease patients concomitantly treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor（BIA-91067-201 試験）（参考資料） 826
2.7.6.32.1 試験方法の概要 826
2.7.6.32.2 治験対象被験者 831
2.7.6.32.3 薬物動態及び薬力学の結果 833
2.7.6.32.4 安全性の結果 850
2.7.6.32.5 結論 857
2.7.6.33 A double-blind, randomised, placebo-controlled study to investigate the tolerability and the effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 on the levodopa pharmacokinetics, catechol-*O*-methyltransferase activity and motor response in Parkinson’s Disease patients treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor（BIA-91067-202 試験）（参考資料） 858
2.7.6.33.1 試験方法の概要 858
2.7.6.33.2 治験対象被験者 864
2.7.6.33.3 薬物動態及び薬力学の結果 870
2.7.6.33.4 安全性の結果 895
2.7.6.33.5 結論 900

2.7.6.34 レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤の併用下で症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者に対する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験，及び非盲検非対照長期継続投与試験（ONO-2370-02 試験）（評価資料） 901
2.7.6.34.1 試験方法の概要 901
2.7.6.34.2 治験対象被験者 910
2.7.6.34.3 有効性の結果 926
2.7.6.34.4 安全性の結果 1034
2.7.6.34.5 結論 1069
2.7.6.35 Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson’s disease patients with “wearing-off” phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）（評価資料） 1070
2.7.6.35.1 試験方法の概要 1070
2.7.6.35.2 治験対象被験者 1081
2.7.6.35.3 有効性の結果 1089
2.7.6.35.4 安全性の結果 1103
2.7.6.35.5 結論 1122
2.7.6.36 Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson’s disease patients with “wearing-off” phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study (Part Ⅱ- open-label extension phase)（BIA-91067-301 試験，非盲検期）（評価資料） 1123
2.7.6.36.1 試験方法の概要 1123
2.7.6.36.2 治験対象被験者 1129
2.7.6.36.3 有効性の結果 1135
2.7.6.36.4 安全性の結果 1146
2.7.6.36.5 結論 1166
2.7.6.37 Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson’s disease patients with “wearing-off” phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical study（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）（評価資料） 1167
2.7.6.37.1 試験方法の概要 1167
2.7.6.37.2 治験対象被験者 1175
2.7.6.37.3 有効性の結果 1185
2.7.6.37.4 安全性の結果 1201
2.7.6.37.5 結論 1222
2.7.6.38 Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson’s Disease Patients with “Wearing-Off” Phenomenon treated with Levodopa plus a Dopa Decarboxylase

Inhibitor (DDCI): a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study (Part Ⅱ‐ Open-Label Extension Phase)（BIA-91067-302 試験，非盲検期）（評価資料） 1223
2.7.6.38.1 試験方法の概要 1223
2.7.6.38.2 治験対象被験者 1227
2.7.6.38.3 有効性の結果 1233
2.7.6.38.4 安全性の結果 1241
2.7.6.38.5 結論 1262
2.7.6.39 付録 1 1263
2.7.6.40 付録 2 1407
2.7.6.41 付録 3 1822

表一覧

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 72
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-2370-03 試験） 98
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-2370-03 試験） 101
表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（ONO-2370-03 試験） 102
表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（性別，年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-03 試験） 103
表 2.7.6.1-5　日本人健康成人男性を対象にオピカポン 50 mg を空腹時及び食後単回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の要約統計量（ONO-2370-03 試験） ..106
表 2.7.6.1-6　日本人健康成人男性を対象にオピカポン 50 mg を空腹時及び食後単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の評価（ONO-2370-03 試験） 107
表 2.7.6.1-7　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（ONO-2370-03 試験） 108
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（BIA-91067-104 試験） 110
表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（BIA-91067-104 試験） 112
表 2.7.6.2-3　人口統計学的特性（BIA-91067-104 試験） 114
表 2.7.6.2-4　健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値及び変動係数（%）］及び食事の影響の検定結果（BIA-91067-104 試験） 117
表 2.7.6.2-5　健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのオピカポンの相対的バイオアベイラビリティの評価基準となる薬物動態パラメータの被験者内変動係数，幾何平均値並びに幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-104 試験） 118
表 2.7.6.2-6　有害事象の要約及び SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-104 試験） 120
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（BIA-91067-128 試験） 122
表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（BIA-91067-128 試験） 125
表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性（BIA-91067-128 試験） 127
表 2.7.6.3-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-128 試験） 128
表 2.7.6.3-5　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）のオピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-128 試験） 129
表 2.7.6.3-6　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）の SCOMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-128 試験） 131

表 2.7.6.3-7　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）のオピカポンの主要な薬力学パラメータの幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-128 試験）.....131
表 2.7.6.3-8　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-128 試験）.....133
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-2370-01 試験）.....135
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール　パートⅠ（第 1 期及び第 2 期共通）（ONO-2370-01 試験）..141
表 2.7.6.4-3　治験スケジュール　パートⅡ（ONO-2370-01 試験）.....142
表 2.7.6.4-4　治験スケジュール　パートⅡ（第 1 期及び第 3 期）（ONO-2370-01 試験）.....143
表 2.7.6.4-5　被験者の内訳（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験）.....145
表 2.7.6.4-6　被験者の内訳（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験）.....145
表 2.7.6.4-7　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（パートⅠ）（年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-01 試験）.....146
表 2.7.6.4-8　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（パートⅡ）（年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-01 試験）.....148
表 2.7.6.4-9　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 mg の投与量で空腹時単回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の要約統計量（パートⅠ，コホート S1）（ONO-2370-01 試験）.....153
表 2.7.6.4-10　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 50 mg の投与量で空腹時単回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の要約統計量（パートⅠ，コホート S2）（ONO-2370-01 試験）.....154
表 2.7.6.4-11　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の生物学的同等性の評価（ONO-2370-01 試験）.....155
表 2.7.6.4-12　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）.....168
表 2.7.6.4-13　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）.....169
表 2.7.6.4-14　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）.....170
表 2.7.6.4-15　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したとき

の血漿中レボドパの薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験） 171
表 2.7.6.4-16　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験） 172
表 2.7.6.4-17　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験） 173
表 2.7.6.4-18　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験） 174
表 2.7.6.4-19　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験） 175
表 2.7.6.4-20　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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の要約統計量（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験） 176
表 2.7.6.4-21　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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の要約統計量（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験） 177
表 2.7.6.4-22　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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の要約統計量（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験） 178
表 2.7.6.4-23　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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の要約統計量（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験） 179
表 2.7.6.4-24　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 AUC24h）に及ぼすオピカポンの影響の評価（ONO-2370-01 試験） 180

表 2.7.6.4-25　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 AUC24h）に及ぼすオピカポンの影響の評価（ONO-2370-01 試験） 181
表 2.7.6.4-26　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5，10，25 又は 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 AUC24h）に及ぼすオピカポンの影響の評価（ONO-2370-01 試験） 182
表 2.7.6.4-27　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの薬力学パラメータの要約統計量（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験） 185
表 2.7.6.4-28　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの薬力学パラメータの比較（Emax，AUEClast）（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験） 186
表 2.7.6.4-29　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験） 188
表 2.7.6.4-30　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験） 189
表 2.7.6.4-31　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験） 193
表 2.7.6.4-32　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験） 194
表 2.7.6.4-33　治験薬に起因する副作用の SOC・PT 別発現頻度（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験） 198
表 2.7.6.4-34　その他使用薬剤（レボドパ／カルビドパ製剤）に起因する副作用の SOC・PT 別発現頻度（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験） 202
表 2.7.6.4-35　その他の重要な有害事象一覧表（パートⅡ）（ONO-2370-01 試験） 206
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（BIA-91067-120 試験） 208
表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（BIA-91067-120 試験） 211
表 2.7.6.5-3　人口統計学的特性（BIA-91067-120 試験） 212
表 2.7.6.5-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ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（BIA-91067-120 試験） 215
表 2.7.6.5-5　健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ単回経口投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（未粉砕原薬使用カプセル剤／粉砕原薬使用カプセル剤）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（BIA-91067-120 試験） 216
表 2.7.6.5-6　健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の要約統計量（BIA-91067-120 試験） 217
表 2.7.6.5-7　健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-120 試験） 218

2.7.6 個々の試験のまとめ
オピカポン

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（BIA-91067-119 試験）.....221
表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（BIA-91067-119 試験）.....224
表 2.7.6.6-3　人口統計学的特性（パート 1）（BIA-91067-119 試験）.....226
表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（パート 2）（BIA-91067-119 試験）.....226
表 2.7.6.6-5　人口統計学的特性（パート 3）（BIA-91067-119 試験）.....227
表 2.7.6.6-6　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-119 試験）.....231
表 2.7.6.6-7　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-119 試験）.....232
表 2.7.6.6-8　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-119 試験）.....233
表 2.7.6.6-9　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（BIA-91067-119 試験）234
表 2.7.6.6-10　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（BIA-91067-119 試験）234
表 2.7.6.6-11　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（BIA-91067-119 試験）235
表 2.7.6.6-12　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の要約統計量（BIA-91067-119 試験）..236
表 2.7.6.6-13　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の要約統計量（BIA-91067-119 試験）236
表 2.7.6.6-14　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の要約統計量（BIA-91067-119 試験）237
表 2.7.6.6-15　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-119 試験）.....239
表 2.7.6.6-16　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-119 試験）.....239
表 2.7.6.6-17　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-119 試験）.....240

表 2.7.6.6-18　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性の Emax%及び AUEC24h%の幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（BIA-91067-119 試験）....240
表 2.7.6.6-19　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性の Emax%及び AUEC24h%の幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（BIA-91067-119 試験）....241
表 2.7.6.6-20　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性の Emax%及び AUEC24h%の幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（BIA-91067-119 試験）....241
表 2.7.6.6-21　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（パート 1）（BIA-91067-119 試験）.....243
表 2.7.6.6-22　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（パート 2）（BIA-91067-119 試験）.....244
表 2.7.6.6-23　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（パート 3）（BIA-91067-119 試験）.....245
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（BIA-91067-129 試験）.....247
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（BIA-91067-129 試験）.....250
表 2.7.6.7-3　人口統計学的特性（BIA-91067-129 試験）.....252
表 2.7.6.7-4　健康成人を対象にオピカポン NF 及び AF の 2 製剤を 25 又は 50 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-129 試験）.....256
表 2.7.6.7-5　健康成人を対象にオピカポン NF 及び AF の 2 製剤を 25 又は 50 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（NF／AF）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-129 試験）.....257
表 2.7.6.7-6　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-129 試験）.....258
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（BIA-91067-131 試験）.....261
表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（BIA-91067-131 試験）.....265
表 2.7.6.8-3　人口統計学的特性（BIA-91067-131 試験）.....268
表 2.7.6.8-4　治験薬の投与状況（BIA-91067-131 試験）.....269
表 2.7.6.8-5　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 mg を単回経口投与，並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-131 試験）.....272
表 2.7.6.8-6　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 25 mg を単回経口投与，並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-131 試験）.....273
表 2.7.6.8-7　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-131 試験）.....274
表 2.7.6.8-8　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 25 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の Cmax

及び AUC の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-131 試験）.....275
表 2.7.6.8-9 健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の SCOMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-131 試験）.....278
表 2.7.6.8-10 健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 25 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の SCOMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-131 試験）.....279
表 2.7.6.8-11 健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の SCOMT 活性の薬力学パラメータ（Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h）の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-131 試験）.....280
表 2.7.6.8-12 健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 25 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の SCOMT 活性の薬力学パラメータ（Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h）の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-131 試験）.....281
表 2.7.6.8-13 TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-131 試験）.....283
表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BIA-91067-101 試験）.....287
表 2.7.6.9-2 治験スケジュール（BIA-91067-101 試験）.....290
表 2.7.6.9-3 人口統計学的特性（BIA-91067-101 試験）.....292
表 2.7.6.9-4 健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-101 試験）.....296
表 2.7.6.9-5 健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ（BIA-91067-101 試験）.....300
表 2.7.6.9-6 健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 若しくは 1200 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの投与 24 時間後及び 72 時間後の SCOMT 活性阻害率（BIA-91067-101 試験）.....306
表 2.7.6.9-7 健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 若しくは 1200 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（BIA-91067-101 試験）.....306
表 2.7.6.9-8 健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 若しくは 1200 mg 又はプラセボを単回経口投与したときのオピカポンの各用量群とプラセボ群の S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の比較結果（BIA-91067-101 試験）.....307
表 2.7.6.9-9 TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-101 試験）.....309
表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（BIA-91067-102 試験）.....313
表 2.7.6.10-2 治験スケジュール（BIA-91067-102 試験）.....316
表 2.7.6.10-3 人口統計学的特性（BIA-91067-102 試験）.....319

表 2.7.6.10-4　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-102 試験）.....323
表 2.7.6.10-5　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ（BIA-91067-102 試験）.....327
表 2.7.6.10-6　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ（BIA-91067-102 試験）.....329
表 2.7.6.10-7　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の S-COMT 活性の薬力学パラメータ（BIA-91067-102 試験）.....332
表 2.7.6.10-8　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 のオピカポンの各用量群とプラセボ群の S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の比較結果（BIA-91067-102 試験）333
表 2.7.6.10-9　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの治験薬最終投与 24 時間後及び 144 時間後の SCOMT 活性阻害率（BIA-91067-102 試験）.....334
表 2.7.6.10-10　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-102 試験）.....336
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（BIA-91067-122 試験）.....339
表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（BIA-91067-122 試験）.....342
表 2.7.6.11-3　人口統計学的特性（BIA-91067-122 試験）.....344
表 2.7.6.11-4　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1103 並びに血漿中及び全血中放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（BIA-91067-122 試験）.....348
表 2.7.6.11-5　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能回収率の要約統計量（BIA-91067-122 試験）.....349
表 2.7.6.11-6　TEAE の要約（BIA-91067-122 試験）.....350
表 2.7.6.11-7　被験者ごとの TEAE の SOC・PT による要約（BIA-91067-122 試験）.....351
表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（BIA-91067-130 試験）.....353
表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（BIA-91067-130 試験）.....355
表 2.7.6.12-3　人口統計学的特性（BIA-91067-130 試験）.....358
表 2.7.6.12-4　治験薬の投与状況（BIA-91067-130 試験）.....359
表 2.7.6.12-5　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能並びに総放射能の各検体採取時点までの平均累積回収率（BIA-91067-130 試験）.....361

表 2.7.6.12-6　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能並びに血漿中オピカポン及びその代謝物の主要な薬物動態パラメータの要約統計量（BIA-91067-130 試験）.....363
表 2.7.6.12-7　TEAE の要約（BIA-91067-130 試験）.....368
表 2.7.6.12-8　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-130 試験）.....369
表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（BIA-91067-105 試験）.....371
表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（BIA-91067-105 試験）.....374
表 2.7.6.13-3　人口統計学的特性（BIA-91067-105 試験）.....376
表 2.7.6.13-4　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）.....378
表 2.7.6.13-5　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポンの Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）.....378
表 2.7.6.13-6　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）.....379
表 2.7.6.13-7　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1079 の Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）.....379
表 2.7.6.13-8　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）.....381
表 2.7.6.13-9　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1103 の Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）.....381
表 2.7.6.13-10　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）.....382
表 2.7.6.13-11　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1106 の Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）.....382
表 2.7.6.13-12　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）及び最

大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）（BIA-91067-105 試験）
.....385
表 2.7.6.13-13 健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性の最大阻害率（Emax24h%）の差（健康成人男性－健康高齢男性）の両側 t 検定結果（BIA-91067-105 試験）.....386
表 2.7.6.13-14 健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC24h%）の差（健康成人男性－健康高齢男性）の両側 t 検定結果（BIA-91067-105 試験）.....388
表 2.7.6.13-15 TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-105 試験）.....390
表 2.7.6.14-1 試験方法の概要（BIA-91067-106 試験）.....392
表 2.7.6.14-2 治験スケジュール（BIA-91067-106 試験）.....395
表 2.7.6.14-3 人口統計学的特性（BIA-91067-106 試験）.....397
表 2.7.6.14-4 肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-106 試験）.....400
表 2.7.6.14-5 肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（肝障害者／健康成人）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-106 試験）.....401
表 2.7.6.14-6 肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-106 試験）.....402
表 2.7.6.14-7 肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-106 試験）.....403
表 2.7.6.14-8 肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約（BIA-91067-106 試験）.....405
表 2.7.6.14-9 肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのオピカポン投与前から投与後 72 時間における S-COMT 活性の最大阻害率（Emax72h%）及び S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC72h%）の差（肝障害者－健康成人）の両側 t 検定結果（BIA-91067-106 試験）.....406
表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（BIA-91067-126 試験）.....408
表 2.7.6.15-2 治験スケジュール（BIA-91067-126 試験）.....412
表 2.7.6.15-3 白人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）.....415
表 2.7.6.15-4 日本人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）.....415
表 2.7.6.15-5 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）.....418
表 2.7.6.15-6 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ

（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .419
表 2.7.6.15-7　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 421
表 2.7.6.15-8　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .422
表 2.7.6.15-9　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 423
表 2.7.6.15-10　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .424
表 2.7.6.15-11　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1104 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 425
表 2.7.6.15-12　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1104 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .426
表 2.7.6.15-13　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 427
表 2.7.6.15-14　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .428
表 2.7.6.15-15　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 429
表 2.7.6.15-16　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 433
表 2.7.6.15-17　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ

（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .434
表 2.7.6.15-18 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） 435
表 2.7.6.15-19 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 437
表 2.7.6.15-20 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .438
表 2.7.6.15-21 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） 439
表 2.7.6.15-22 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 441
表 2.7.6.15-23 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .442
表 2.7.6.15-24 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） 443
表 2.7.6.15-25 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験） 444
表 2.7.6.15-26 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） .445
表 2.7.6.15-27 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験） 446

表 2.7.6.15-28　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5, 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）.....447
表 2.7.6.15-29　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の SCOMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-126 試験）.....448
表 2.7.6.15-30　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の SCOMT 活性の主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）.....449
表 2.7.6.15-31　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の SCOMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-126 試験）.....451
表 2.7.6.15-32　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の SCOMT 活性の主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）.....452
表 2.7.6.15-33　白人健康成人の TEAE の要約（BIA-91067-126 試験）.....460
表 2.7.6.15-34　日本人健康成人の TEAE の要約（BIA-91067-126 試験）.....460
表 2.7.6.15-35　白人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）.462
表 2.7.6.15-36　日本人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）466
表 2.7.6.15-37　白人健康成人に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）.....470
表 2.7.6.15-38　日本人健康成人に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）.....470
表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（BIA-91067-107 試験）.....472
表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（BIA-91067-107 試験）.....476
表 2.7.6.16-3　人口統計学的特性（BIA-91067-107 試験）.....478
表 2.7.6.16-4　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 試験）.....481
表 2.7.6.16-5　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）.....482
表 2.7.6.16-6　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，

AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）.....483
表 2.7.6.16-7 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 試験）.....485
表 2.7.6.16-8 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのベンセラジドの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）.....486
表 2.7.6.16-9 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 試験）.....486
表 2.7.6.16-10 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中 BIA 91079 の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 試験）.....487
表 2.7.6.16-11 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-107 試験）.....489
表 2.7.6.16-12 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax, AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）.....490
表 2.7.6.16-13 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-107 試験）.....492
表 2.7.6.17-1 試験方法の概要（BIA-91067-108 試験）.....500
表 2.7.6.17-2 治験スケジュール（BIA-91067-108 試験）.....504
表 2.7.6.17-3 人口統計学的特性（BIA-91067-108 試験）.....506
表 2.7.6.17-4 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 試験）.....509
表 2.7.6.17-5 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-108 試験）.....510
表 2.7.6.17-6 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-108 試験）.....510

表 2.7.6.17-7　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 試験）.....513
表 2.7.6.17-8　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのカルビドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-108 試験）.....513
表 2.7.6.17-9　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 試験）.....514
表 2.7.6.17-10　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 試験）.....515
表 2.7.6.17-11　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-108 試験）.....517
表 2.7.6.17-12　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-108 試験）.....518
表 2.7.6.17-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-108 試験）.....520
表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（BIA-91067-109 試験）.....525
表 2.7.6.18-2　治験スケジュール（BIA-91067-109 試験）.....528
表 2.7.6.18-3　人口統計学的特性（BIA-91067-109 試験）.....530
表 2.7.6.18-4　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-109 試験）.....533
表 2.7.6.18-5　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-109 試験）.....534
表 2.7.6.18-6　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-109 試験）.....534
表 2.7.6.18-7　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-109 試験）.....537

表 2.7.6.18-8　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-109 試験）.....538
表 2.7.6.18-9　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-109 試験）.....539
表 2.7.6.18-10　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax, AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-109 試験）.....540
表 2.7.6.18-11　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-109 試験）.....542
表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（BIA-91067-110 試験）.....544
表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（BIA-91067-110 試験）.....548
表 2.7.6.19-3　人口統計学的特性（BIA-91067-110 試験）.....549
表 2.7.6.19-4　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-110 試験）.....552
表 2.7.6.19-5　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-110 試験）.....553
表 2.7.6.19-6　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-110 試験）.....553
表 2.7.6.19-7　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-110 試験）.....556
表 2.7.6.19-8　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときのカルビドパの Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-110 試験）.....557
表 2.7.6.19-9　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-110 試験）.....557
表 2.7.6.19-10　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの血漿中 BIA 91079 の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-110 試験）.....558

表 2.7.6.19-11　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-110 試験）.....560
表 2.7.6.19-12　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-110 試験）.....561
表 2.7.6.19-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-110 試験）.....564
表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（BIA-91067-112 試験）.....571
表 2.7.6.20-2　治験スケジュール（BIA-91067-112 試験）.....574
表 2.7.6.20-3　人口統計学的特性（BIA-91067-112 試験）.....575
表 2.7.6.20-4　健康成人を対象にラサギリン 1 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-112 試験）.....578
表 2.7.6.20-5　健康成人を対象にラサギリン 1 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときのラサギリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとラサギリン併用投与／ラサギリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-112 試験）.....579
表 2.7.6.20-6　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-112 試験）.....581
表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（BIA-91067-113 試験）.....583
表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（BIA-91067-113 試験）.....586
表 2.7.6.21-3　人口統計学的特性（BIA-91067-113 試験）.....587
表 2.7.6.21-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はラサギリン 1 mg 投与の 1 時間前若しくは同時に併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-113 試験）.....590
表 2.7.6.21-5　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はラサギリン 1 mg 投与の 1 時間前若しくは同時に併用単回投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（ラサギリンとオピカポン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-113 試験）.....591
表 2.7.6.21-6　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-113 試験）.....593
表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（BIA-91067-114 試験）.....595
表 2.7.6.22-2　治験スケジュール（BIA-91067-114 試験）.....599
表 2.7.6.22-3　人口統計学的特性（BIA-91067-114 試験）.....601
表 2.7.6.22-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験）.....603

表 2.7.6.22-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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レボドパの Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験） 604
表 2.7.6.22-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験） 605
表 2.7.6.22-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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 3-OMD の Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験） 606
表 2.7.6.22-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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カルビドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験） 608
表 2.7.6.22-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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カルビドパの Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験） 609
表 2.7.6.22-10　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験） 610
表 2.7.6.22-11　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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エンタカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験） 611
表 2.7.6.22-12　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-114 試験） 613
表 2.7.6.22-13　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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 Emax 及び

AUEC（AUEC8h 及び AUEC24h）の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験）614
表 2.7.6.22-14 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-114 試験）.....616
表 2.7.6.23-1 試験方法の概要（BIA-91067-115 試験）.....624
表 2.7.6.23-2 治験スケジュール（BIA-91067-115 試験）.....626
表 2.7.6.23-3 人口統計学的特性（BIA-91067-115 試験）.....628
表 2.7.6.23-4 健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときのレパグリニドの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-115 試験）.....630
表 2.7.6.23-5 健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの血中グルコース濃度の AUC の幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-115 試験）..632
表 2.7.6.23-6 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-115 試験）.....634
表 2.7.6.24-1 試験方法の概要（BIA-91067-116 試験）.....640
表 2.7.6.24-2 治験スケジュール（BIA-91067-116 試験）.....643
表 2.7.6.24-3 人口統計学的特性（BIA-91067-116 試験）.....644
表 2.7.6.24-4 健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの S ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-116 試験）..646
表 2.7.6.24-5 健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの R-ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-116 試験）..648
表 2.7.6.24-6 健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの INRmax 及び INRAUClast の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-116 試験）.....649
表 2.7.6.24-7 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-116 試験）.....651
表 2.7.6.25-1 試験方法の概要（BIA-91067-117 試験）.....654
表 2.7.6.25-2 治験スケジュール（BIA-91067-117 試験）.....657
表 2.7.6.25-3 人口統計学的特性（BIA-91067-117 試験）.....658

表 2.7.6.25-4　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 試験）660
表 2.7.6.25-5　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（レボドパ／カルビドパ単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）.....662
表 2.7.6.25-6　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 試験）663
表 2.7.6.25-7　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（レボドパ／カルビドパ単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）.....664
表 2.7.6.25-8　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 試験）.....665
表 2.7.6.25-9　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときのカルビドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（レボドパ／カルビドパ単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）.....666
表 2.7.6.25-10　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又は投与 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 試験）.....668
表 2.7.6.25-11　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又は投与 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）.....669
表 2.7.6.25-12　健康成人を対象にオピカポン 50 mg 若しくはレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-117 試験）.....671

表 2.7.6.25-13　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの SCOMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）.....672
表 2.7.6.25-14　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-117 試験）.....675
表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（BIA-91067-118 試験）.....681
表 2.7.6.26-2　治験スケジュール（BIA-91067-118 試験）.....684
表 2.7.6.26-3　人口統計学的特性（BIA-91067-118 試験）.....686
表 2.7.6.26-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 試験）.....688
表 2.7.6.26-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-118 試験）.....689
表 2.7.6.26-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 試験）.....691
表 2.7.6.26-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-118 試験）.....692
表 2.7.6.26-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 試験）.....693
表 2.7.6.26-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-118 試験）.....694
表 2.7.6.26-10　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中3-OMDの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 試験）.....695
表 2.7.6.26-11　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-118 試験）.....695
表 2.7.6.26-12　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 試験）.....696
表 2.7.6.26-13　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 試験）.....697
表 2.7.6.26-14　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-118 試験）.....699
表 2.7.6.26-15　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-118 試験）.....700
表 2.7.6.26-16　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-118 試験）.....702
表 2.7.6.26-17　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-118 試験）.....703
表 2.7.6.26-18　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-118 試験）.....705
表 2.7.6.27-1　試験方法の概要（BIA-91067-123 試験）.....712
表 2.7.6.27-2　治験スケジュール（BIA-91067-123 試験）.....715
表 2.7.6.27-3　人口統計学的特性（BIA-91067-123 試験）.....717

表 2.7.6.27-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（BIA-91067-123 試験）.....719
表 2.7.6.27-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-123 試験）.....720
表 2.7.6.27-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（BIA-91067-123 試験）.....722
表 2.7.6.27-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-123 試験）.....723
表 2.7.6.27-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの 3-OMD の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-123 試験）.....724
表 2.7.6.27-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの 3-OMD の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-123 試験）.....724
表 2.7.6.27-10　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき及びレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）及び最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の要約統計量（BIA-91067-123 試験）.....730
表 2.7.6.27-11　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき及びレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の投与群間差の点推定値，標準誤差及び 95%信頼区間（BIA-91067-123 試験）..731

表 2.7.6.27-12　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき及びレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性阻害率の AUEC（AUEC24h%）の投与群間差の点推定値，標準誤差及び 95%信頼区間（BIA-91067-123 試験）.....734
表 2.7.6.27-13　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-123 試験）.....737
表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（BIA-91067-124 試験）.....741
表 2.7.6.28-2　治験スケジュール（BIA-91067-124 試験）.....746
表 2.7.6.28-3　人口統計学的特性（BIA-91067-124 試験）.....748
表 2.7.6.28-4　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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［平均値（CV%）］（BIA-91067-124 試験）.....750
表 2.7.6.28-5　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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の全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］（平均値）（BIA-91067-124 試験）.....751
表 2.7.6.28-6　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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レボドパの Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）.....753
表 2.7.6.28-7　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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の全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）.....754
表 2.7.6.28-8　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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 3-OMD の Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポ

ン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験） 756
表 2.7.6.28-9　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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 3-OMD の全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験） 757
表 2.7.6.28-10　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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カルビドパの Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験） 759
表 2.7.6.28-11　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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カルビドパの全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験） 760
表 2.7.6.28-12　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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 SCOMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-124 試験） 762
表 2.7.6.28-13　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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 SCOMT 活性の Emax 並びに AUEC（AUEC5h 及び AUEC14h）の投与群間の算術平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験） 764
表 2.7.6.28-14　TEAE の要約（BIA-91067-124 試験） 766
表 2.7.6.28-15　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-124 試験） 768
表 2.7.6.29-1　試験方法の概要（BIA-91067-125 試験） 772

表 2.7.6.29-2　治験スケジュール（BIA-91067-125 試験）.....775
表 2.7.6.29-3　人口統計学的特性（BIA-91067-125 試験）.....776
表 2.7.6.29-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）.....779
表 2.7.6.29-5　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの BIA 9-1103 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）.....781
表 2.7.6.29-6　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの BIA 9-1106 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）.....783
表 2.7.6.29-7　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-125 試験）.....784
表 2.7.6.29-8　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h の幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）.....785
表 2.7.6.29-9　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの内因性無機硫酸塩の血清中濃度（BIA-91067-125 試験）786
表 2.7.6.29-10　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときのオピカポン及びアセトアミノフェンが内因性無機硫酸塩の血清中濃度低下に与える影響（Kruskal-Wallis 検定により評価）（BIA-91067-125 試験）.....786
表 2.7.6.29-11　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-125 試験）.....788
表 2.7.6.30-1　試験方法の概要（BIA-91067-127 試験）.....790
表 2.7.6.30-2　治験スケジュール　投与期 1（ワルファリン単独投与期）（BIA-91067-127 試験）793

表 2.7.6.30-3　治験スケジュール　投与期 2（オピカポンとワルファリン併用投与期）（BIA-91067-127 試験）.....794
表 2.7.6.30-4　人口統計学的特性（BIA-91067-127 試験）.....796
表 2.7.6.30-5　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの血漿中 R ワルファリン及び S ワルファリンの薬物動態パラメータの要約（BIA-91067-127 試験）.....801
表 2.7.6.30-6　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの R ワルファリン及び S-ワルファリンの Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-127 試験）.....802
表 2.7.6.30-7　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの薬力学パラメータ（INRAUC144h, INRmax 及び INRTmax）の要約統計量（BIA-91067-127 試験）.....804
表 2.7.6.30-8　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの INRAUC144h 及び INRmax の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-127 試験）.....805
表 2.7.6.30-9　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-127 試験）.....807
表 2.7.6.31-1　試験方法の概要（BIA-91067-111 試験）.....809
表 2.7.6.31-2　治験スケジュール（BIA-91067-111 試験）.....813
表 2.7.6.31-3　人口統計学的特性（BIA-91067-111 試験）.....815
表 2.7.6.31-4　健康成人を対象にオピカポン 50 及び 800 mg をそれぞれ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（BIA-91067-111 試験）.....816
表 2.7.6.31-5　時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値並びに片側 95%信頼区間及び両側 90%信頼区間（BIA-91067-111 試験）818
表 2.7.6.31-6　Cmax となる周辺時点での時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値並びに片側 95%信頼区間及び両側 90%信頼区間（BIA-91067-111 試験）.....820
表 2.7.6.31-7　QTcI のカテゴリカル解析：QTcI が 450 ms を超えた被験者数及びその割合（%）（BIA-91067-111 試験）.....821
表 2.7.6.31-8　QTcI のカテゴリカル解析：時間を一致させた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（%）（BIA-91067-111 試験）.....821
表 2.7.6.31-9　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-111 試験）.....824

2.7.6 個々の試験のまとめ
オピカポン

表 2.7.6.32-1 試験方法の概要（BIA-91067-201 試験）.....826
表 2.7.6.32-2 治験スケジュール（BIA-91067-201 試験）.....830
表 2.7.6.32-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（BIA-91067-201 試験）.....832
表 2.7.6.32-4 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）.....835
表 2.7.6.32-5 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25, 50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときのレボドパの Cmax 及び AUC6h の投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....836
表 2.7.6.32-6 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）のレボドパの Cmax 及び AUC6h の評価日間の幾何平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）の点推定値並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....837
表 2.7.6.32-7 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の血漿中 3OMD の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）839
表 2.7.6.32-8 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの 3-OMD の Cmax 及び AUC6h の投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....840
表 2.7.6.32-9 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25, 50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の 3-OMD の Cmax 及び AUC6h の評価日間の幾何平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）の点推定値並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....840
表 2.7.6.32-10 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）.....841
表 2.7.6.32-11 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25, 50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの血漿中 BIA 91079 の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）.....842
表 2.7.6.32-12 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-201 試験）.....844

表 2.7.6.32-13　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の Emax，AUEC6h 及び AUEC48h の投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....845
表 2.7.6.32-14　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの ON までの時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....846
表 2.7.6.32-15　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の ON までの時間の評価日間の算術平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....846
表 2.7.6.32-16　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの Best ON までの時間の投与方法間の算術平均値の比(オピカポン併用／プラセボ併用)及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....847
表 2.7.6.32-17　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の Best ON までの時間の評価日間の算術平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....847
表 2.7.6.32-18　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの合計 ON 時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....848
表 2.7.6.32-19　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときのジスキネジアを伴わない ON 時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....848
表 2.7.6.32-20　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときのジスキネジアを伴う ON 時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）.....849
表 2.7.6.32-21　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC･PT 別発現頻度（BIA-91067-201 試験）.....852
表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（BIA-91067-202 試験）.....858
表 2.7.6.33-2　治験スケジュール（BIA-91067-202 試験）.....863
表 2.7.6.33-3　維持投与期の中止理由（BIA-91067-202 試験）.....865

表 2.7.6.33-4　人口統計学的特性（BIA-91067-202 試験）.....867
表 2.7.6.33-5　治験薬の投与期間（BIA-91067-202 試験）.....869
表 2.7.6.33-6　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-202 試験）.....872
表 2.7.6.33-7　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のレボドパの Cmax 及び AUC6h の幾何平均値の比（2 回目／1 回目のレボドパ試験時）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-202 試験）.....873
表 2.7.6.33-8　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）の 3-OMD の Cmax 及び AUC6h の幾何平均値の比（2 回目／1 回目のレボドパ試験時）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-202 試験）.....874
表 2.7.6.33-9　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）したとき（2 回目のレボドパ試験前日）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-202 試験）.....875
表 2.7.6.33-10　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-202 試験）.....877
表 2.7.6.33-11　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の S-COMT 活性の Emax 及び AUEC6h の幾何平均値の比（オピカポン群／プラセボ群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-202 試験）.....877
表 2.7.6.33-12　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のレボドパ試験間での運動応答の変化（2 回目のレボドパ試験時－1 回目のレボドパ試験時）（BIA-91067-202 試験）.....879
表 2.7.6.33-13　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退

所時）の OFF 時間の実測値並びに最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験） 881
表 2.7.6.33-14　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）における日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間の割合並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験） 882
表 2.7.6.33-15　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の OFF 時間レスポンダーの割合（BIA-91067-202 試験） 883
表 2.7.6.33-16　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の ON 時間レスポンダーの割合（BIA-91067-202 試験） 884
表 2.7.6.33-17　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の全般症状の変化（治験担当医師の評価）（BIA-91067-202 試験） 886
表 2.7.6.33-18　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の全般症状の変化（被験者の評価）（BIA-91067-202 試験） 887
表 2.7.6.33-19　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅰスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験） 889
表 2.7.6.33-20　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の OFF 時の UPDRS Ⅱスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験） 890
表 2.7.6.33-21　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1

回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の ON 時の UPDRS Ⅱスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）.....891
表 2.7.6.33-22 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅲスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）.....892
表 2.7.6.33-23 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅴスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）.....893
表 2.7.6.33-24 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅵスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）.....894
表 2.7.6.33-25 TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-202 試験）.....896
表 2.7.6.33-26 レボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅳ合計スコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量(BIA-91067-202 試験).....899
表 2.7.6.34-1 試験方法の概要（ONO-2370-02 試験）.....901
表 2.7.6.34-2 治験スケジュール及び観察項目（ONO-2370-02 試験）.....908
表 2.7.6.34-3 被験者の内訳［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....911
表 2.7.6.34-4 治験中止の内訳［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....912
表 2.7.6.34-5 被験者の内訳（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....913
表 2.7.6.34-6 治験中止の内訳（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....914
表 2.7.6.34-7 人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....916
表 2.7.6.34-8 治験薬の曝露量及び投与状況［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］925
表 2.7.6.34-9 治験薬の曝露量及び投与状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....926

表 2.7.6.34-10　最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量の群間比較（LOCF）（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 927
表 2.7.6.34-11　最終時点におけるベースラインからの OFF 時間の変化量の群間比較（LOCF）（PPS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 928
表 2.7.6.34-12　最終時点における OFF 時間レスポンダーの割合の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 929
表 2.7.6.34-13　最終時点における ON 時間レスポンダーの割合の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 930
表 2.7.6.34-14　症状日誌の記載に基づく最終時点における各評価項目のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 935
表 2.7.6.34-15　症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する各評価項目の割合の最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 943
表 2.7.6.34-16　UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 949
表 2.7.6.34-17　UPDRS Ⅰスコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 950
表 2.7.6.34-18　UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 951
表 2.7.6.34-19　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 952
表 2.7.6.34-20　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 953
表 2.7.6.34-21　全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の最終時点における頻度分布及び群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ ..956
表 2.7.6.34-22　全般症状の変化（被験者の評価）の最終時点における頻度分布及び群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 957
表 2.7.6.34-23　用量調整期のレボドパ 1 日投与量減少者数の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 958
表 2.7.6.34-24　UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 975
表 2.7.6.34-25　UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 977
表 2.7.6.34-26　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS 合計スコア｛Ⅰ，Ⅱ（ON 時），Ⅲ（ON 時）｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 979
表 2.7.6.34-27　UPDRS Ⅰスコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 981

表 2.7.6.34-28　UPDRS Ⅰスコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....983
表 2.7.6.34-29　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅰスコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....985
表 2.7.6.34-30　UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....987
表 2.7.6.34-31　UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....990
表 2.7.6.34-32　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（OFF 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....993
表 2.7.6.34-33　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....996
表 2.7.6.34-34　UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....999
表 2.7.6.34-35　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅱ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1002
表 2.7.6.34-36　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1005
表 2.7.6.34-37　UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1008
表 2.7.6.34-38　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS Ⅲ（ON 時）スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1011
表 2.7.6.34-39　全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1016
表 2.7.6.34-40　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（治験責任医師又は治験分担医師の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）.....1019
表 2.7.6.34-41　全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1023
表 2.7.6.34-42　二重盲検期の投与群ごとの全般症状の変化（被験者の評価）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）.....1026
表 2.7.6.34-43　レボドパ 1 日投与量増減者数の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）1031
表 2.7.6.34-44 二重盲検期の投与群ごとのレボドパ 1 日投与量増減者数の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1032
表 2.7.6.34-45　有害事象及び副作用の発現状況［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］1035
表 2.7.6.34-46　いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....1037
表 2.7.6.34-47　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....1041

表 2.7.6.34-48　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 1044
表 2.7.6.34-49　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1051
表 2.7.6.34-50　二重盲検期の投与群ごとの有害事象及び副作用の発現状況（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1052
表 2.7.6.34-51　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1053
表 2.7.6.34-52　二重盲検期の投与群ごとの発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1055
表 2.7.6.34-53　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1059
表 2.7.6.34-54　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1064
表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1070
表 2.7.6.35-2　治験スケジュール（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1079
表 2.7.6.35-3　二重盲検期の中止理由（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1083
表 2.7.6.35-4　人口統計学的特性（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1084
表 2.7.6.35-5　ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） .1085
表 2.7.6.35-6　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1086
表 2.7.6.35-7　レボドパの平均 1 日用量（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1087
表 2.7.6.35-8　治験薬の服薬率（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1088
表 2.7.6.35-9　治験薬の曝露状況（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1089
表 2.7.6.35-10　最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量：主たる解析の要約（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1091
表 2.7.6.35-11　最終評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量 : エンタカポン群のプラセボ群との比較（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1092
表 2.7.6.35-12　最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1093
表 2.7.6.35-13　最終評価時点の様々な ON 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1095
表 2.7.6.35-14　最終評価時点の OFF 時間の割合（合計覚醒時間に対する割合）のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1098
表 2.7.6.35-15　最終評価時点の全般症状の変化（治験担当医師の評価）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1101
表 2.7.6.35-16　最終評価時点の全般症状の変化（被験者の評価）（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1102
表 2.7.6.35-17　TEAE の要約（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1104

表 2.7.6.35-18　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....1106
表 2.7.6.35-19　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....1108
表 2.7.6.35-20　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....1110
表 2.7.6.35-21　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験, 二重盲検期）.....1115
表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1123
表 2.7.6.36-2　治験スケジュール（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1127
表 2.7.6.36-3　非盲検期の中止理由（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1130
表 2.7.6.36-4　人口統計学的特性（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1131
表 2.7.6.36-5　二重盲検期及び非盲検期ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1132
表 2.7.6.36-6　非盲検期ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1133
表 2.7.6.36-7　治験薬の服薬率（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1134
表 2.7.6.36-8　治験薬の曝露状況（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1135
表 2.7.6.36-9　オピカポンの各用量を服用した被験者の割合（評価時点別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1135
表 2.7.6.36-10　非盲検期最終評価時点の OFF 時間及び ON 時間のベースラインからの変化量（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1136
表 2.7.6.36-11　各評価時点の OFF 時間及び ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1137
表 2.7.6.36-12　非盲検期最終評価時点（V14）の OFF 時間及び ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（二重盲検期の投与群別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1140
表 2.7.6.36-13　非盲検期最終評価時点の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダー（二重盲検期ベースラインに基づく）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1142
表 2.7.6.36-14　非盲検期最終評価時点の ON から OFF への 1 日平均変動回数（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1142
表 2.7.6.36-15　非盲検期最終評価時点の全般症状の変化（治験担当医師の評価）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1145
表 2.7.6.36-16　非盲検期最終評価時点の全般症状の変化（被験者の評価）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1146
表 2.7.6.36-17　有害事象の要約（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1147
表 2.7.6.36-18　発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）1149
表 2.7.6.36-19　死亡の原因となった TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験, 非盲検期）.....1151
表 2.7.6.36-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1152
表 2.7.6.36-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1158

表 2.7.6.36-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1162
表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1167
表 2.7.6.37-2　治験スケジュール（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1174
表 2.7.6.37-3　人口統計学的特性（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1178
表 2.7.6.37-4　ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.1179
表 2.7.6.37-5　ベースライン時の抗パーキンソン病薬の使用状況（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1181
表 2.7.6.37-6　ベースライン時，V4 及び V7 のレボドパ 1 日用量（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1182
表 2.7.6.37-7　治験薬の服薬率（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1183
表 2.7.6.37-8　治験薬の曝露状況（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1184
表 2.7.6.37-9　二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1185
表 2.7.6.37-10　二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダーの割合（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1187
表 2.7.6.37-11　二重盲検期最終時点（V7）の様々な ON 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1189
表 2.7.6.37-12　二重盲検期最終時点（V7）の OFF 時間の割合のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1191
表 2.7.6.37-13　各評価時点の OFF 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1193
表 2.7.6.37-14　二重盲検期最終時点（V7）での ON から OFF への 1 日平均変動回数（LOCF）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1195
表 2.7.6.37-15　二重盲検期最終時点（V7）での全般症状の変化（治験担当医師の評価）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1199
表 2.7.6.37-16　二重盲検期最終時点（V7）での全般症状の変化（被験者の評価）（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1200
表 2.7.6.37-17　TEAE の要約（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1202
表 2.7.6.37-18　いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1204
表 2.7.6.37-19　いずれかの投与群で発現頻度が 2.5%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1206
表 2.7.6.37-20　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1208
表 2.7.6.37-21　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1210
表 2.7.6.37-22　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1214
表 2.7.6.38-1　試験方法の概要（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1223
表 2.7.6.38-2　治験スケジュール（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1226

表 2.7.6.38-3　人口統計学的特性（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1229
表 2.7.6.38-4　二重盲検期及び非盲検期ベースライン時のパーキンソン病の特性（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1230
表 2.7.6.38-5　治験薬の服薬率（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1232
表 2.7.6.38-6　オピカポンの各用量を服用した被験者の割合（評価時点別）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1233
表 2.7.6.38-7　V14 の OFF 時間及び ON 時間のベースラインからの変化量（LOCF）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1235
表 2.7.6.38-8　V14 の OFF 時間及び ON 時間の非盲検期ベースラインからの変化量（二重盲検期の治験薬別）（LOCF）（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1237
表 2.7.6.38-9　非盲検期終了時点（V14）の治験担当医師及び被験者の評価による全般症状の変化（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1241
表 2.7.6.38-10　有害事象の要約（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1242
表 2.7.6.38-11　発現頻度が 3%以上の TEAE の PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）1244
表 2.7.6.38-12　死亡に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1246
表 2.7.6.38-13　重篤な TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1248
表 2.7.6.38-14　投与中止に至った TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1255
表 2.7.6.39-1　UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝の最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....1263
表 2.7.6.39-2　改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の最終時点における頻度分布及び群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....1263
表 2.7.6.39-3　Schwab and England ADL Scale の最終時点における頻度分布及び群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....1264
表 2.7.6.39-4　PDQ-39 平均スコアの最終時点におけるベースラインからの変化量の群間比較（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....1265
表 2.7.6.39-5　UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝の要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1266
表 2.7.6.39-6　UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1269
表 2.7.6.39-7　二重盲検期の投与群ごとの UPDRS ジスキネジアスコア｛項目 32，33，34｝の要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）1272
表 2.7.6.39-8　改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1275
表 2.7.6.39-9　二重盲検期の投与群ごとの改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（ON 時）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験）.....1278
表 2.7.6.39-10　Schwab and England ADL Scale（ON 時）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....1282

表 2.7.6.39-11 Schwab and England ADL Scale（OFF 時）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1286
表 2.7.6.39-12 二重盲検期の投与群ごとの Schwab and England ADL Scale（ON 時）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験） 1290
表 2.7.6.39-13 二重盲検期の投与群ごとの Schwab and England ADL Scale（OFF 時）の頻度分布（FAS）（ONO-2370-02 試験） 1296
表 2.7.6.39-14 PDQ-39 平均スコアの要約，二重盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1302
表 2.7.6.39-15 PDQ-39 平均スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1304
表 2.7.6.39-16 二重盲検期の投与群ごとの PDQ-39 平均スコアの要約，非盲検期ベースラインからの変化量（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1306
表 2.7.6.39-17 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 1308
表 2.7.6.39-18 休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 1326
表 2.7.6.39-19 肝機能異常の発現頻度［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］ 1327
表 2.7.6.39-20 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） .1328
表 2.7.6.39-21 二重盲検期の投与群ごとの有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1343
表 2.7.6.39-22 休薬に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1375
表 2.7.6.39-23 肝機能異常の発現頻度（ONO-2370-02 試験，非盲検期） 1376
表 2.7.6.39-24 重篤な有害事象の一覧（ONO-2370-02 試験） 1377
表 2.7.6.39-25 投与中止に至った有害事象の一覧（ONO-2370-02 試験） 1397
表 2.7.6.40-1 すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1408
表 2.7.6.40-2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1444
表 2.7.6.40-3 重篤な有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1458
表 2.7.6.40-4 投与中止に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，二重盲検期） 1471
表 2.7.6.40-5 すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期） 1488
表 2.7.6.40-6 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-301 試験，非盲検期） 1499
表 2.7.6.40-7 重篤な有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期） 1504
表 2.7.6.40-8 投与中止に至った有害事象の一覧（BIA-91067-301 試験，非盲検期） 1538
表 2.7.6.40-9 すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 1551
表 2.7.6.40-10 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 1577
表 2.7.6.40-11 重篤な有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 1614

表 2.7.6.40-12　投与中止に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，二重盲検期） 1619
表 2.7.6.40-13　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期）....1634
表 2.7.6.40-14　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-302 試験，非盲検期） 1666
表 2.7.6.40-15　重篤な有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，非盲検期） 1704
表 2.7.6.40-16　投与中止に至った有害事象の一覧（BIA-91067-302 試験，非盲検期） 1717
表 2.7.6.40-17　特定の有害事象の定義（BIA-91067-301 試験） 1728
表 2.7.6.40-18　特定の有害事象の定義（BIA-91067-302 試験） 1774

図一覧

図 2.7.6.1-1　日本人健康成人男性を対象にオピカポン 50 mg を空腹時及び食後単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（ONO-2370-03 試験）.....105
図 2.7.6.2-1　健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-104 試験）.....115
図 2.7.6.2-2　健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-104 試験）.....116
図 2.7.6.3-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）におけるベースラインに対する相対 SCOMT 活性の推移（BIA-91067-128 試験）.....129
図 2.7.6.3-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与（Day 9：空腹時投与，Day 10：食後投与）したときのトラフ時におけるベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-128 試験）.....130
図 2.7.6.4-1　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポン濃度の推移（パート I，コホート S1）（ONO-2370-01 試験）.....151
図 2.7.6.4-2　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの血漿中オピカポン濃度の推移（パート I，コホート S2）（ONO-2370-01 試験）.....152
図 2.7.6.4-3　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）156
図 2.7.6.4-4　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）157
図 2.7.6.4-5　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）158
図 2.7.6.4-6　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）159
図 2.7.6.4-7　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）160
図 2.7.6.4-8　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）161

図 2.7.6.4-9　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験） 162
図 2.7.6.4-10　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中 3-OMD 濃度の推移（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験） 163
図 2.7.6.4-11　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 5 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M3）（ONO-2370-01 試験）164
図 2.7.6.4-12　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 10 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M4）（ONO-2370-01 試験）165
図 2.7.6.4-13　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 25 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M1）（ONO-2370-01 試験）166
図 2.7.6.4-14　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で 1 日 1 回 11 日間反復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 回投与したときの血漿中カルビドパ濃度の推移（パートⅡ，コホート M2）（ONO-2370-01 試験）167
図 2.7.6.4-15　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの S-COMT 活性の実測値の経時推移（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験） 183
図 2.7.6.4-16　日本人健康成人男性を対象にオピカポンの錠剤及びカプセル剤を 25 又は 50 mg の投与量で空腹時単回投与したときの S-COMT 阻害率の経時推移（パートⅠ）（ONO-2370-01 試験） 184
図 2.7.6.5-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ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（BIA-91067-120 試験） 213
図 2.7.6.5-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ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（BIA-91067-120 試験） 214
図 2.7.6.5-3　健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-120 試験） 217
図 2.7.6.6-1　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-119 試験） ...228
図 2.7.6.6-2　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-119 試験）229
図 2.7.6.6-3　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-119 試験）230

図 2.7.6.6-4　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-119 試験）.....237
図 2.7.6.6-5　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-119 試験）.....238
図 2.7.6.6-6　健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-119 試験）.....238
図 2.7.6.7-1　健康成人を対象にオピカポン AF 及び NF の 2 製剤を 25 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-129 試験）.....254
図 2.7.6.7-2　健康成人を対象にオピカポン AF 及び NF の 2 製剤を 50 mg の用量でそれぞれ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（BIA-91067-129 試験）.....255
図 2.7.6.8-1　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 mg を単回経口投与，並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-131 試験）.....270
図 2.7.6.8-2　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 25 mg を単回経口投与，並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-131 試験）.....271
図 2.7.6.8-3　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の SCOMT 活性及び S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-131 試験）.....276
図 2.7.6.8-4　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 25 mg を単回経口投与, 並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の SCOMT 活性及び S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-131 試験）.....277
図 2.7.6.9-1　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を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(BIA-91067-101 試験).....294
図 2.7.6.9-2　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を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(BIA-91067-101 試験).....295
図 2.7.6.9-3　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの個々の被験者のオピカポンの Cmax の用量に対する散布図（BIA-91067-101 試験）.....297
図 2.7.6.9-4　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの個々の被験者のオピカポンの AUClast の用量に対する散布図（BIA-91067-101 試験）.....298
図 2.7.6.9-5　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1079 濃度の推移(BIA-91067-101 試験).....299

図 2.7.6.9-6　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-101 試験）.....301
図 2.7.6.9-7　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1106 濃度の推移（BIA-91067-101 試験）.....302
図 2.7.6.9-8　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1100 濃度の推移（BIA-91067-101 試験）.....303
図 2.7.6.9-9　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 若しくは 1200 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移（BIA-91067-101 試験）.....305
図 2.7.6.10-1　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-102 試験）.....321
図 2.7.6.10-2　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-102 試験）.....322
図 2.7.6.10-3　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 8 における個々の被験者のオピカポンの Cmax の用量に対する散布図（BIA-91067-102 試験）.....324
図 2.7.6.10-4　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 8 における個々の被験者のオピカポンの AUClast の用量に対する散布図（BIA-91067-102 試験）.....325
図 2.7.6.10-5　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-102 試験）.....326
図 2.7.6.10-6　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1079 濃度の推移（BIA-91067-102 試験）.....328
図 2.7.6.10-7　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移（BIA-91067-102 試験）.....331
図 2.7.6.11-1　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1103 並びに血漿中及び全血中放射能の投与 24 時間後までの濃度推移（BIA-91067-122 試験）.....346
図 2.7.6.11-2　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1103 並びに血漿中及び全血中放射能の投与 1848 時間後までの濃度推移（BIA-91067-122 試験）.....347
図 2.7.6.12-1　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能並びに総放射能の累積回収率の推移（BIA-91067-130 試験）.....360

図 2.7.6.12-2　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能濃度並びに血漿中オピカポン及びその代謝物濃度の推移（BIA-91067-130 試験）.....362
図 2.7.6.12-3　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物濃度の推移（BIA-91067-130 試験）.....365
図 2.7.6.12-4　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中総放射能濃度の推移（BIA-91067-130 試験）.....367
図 2.7.6.13-1　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する変化量の推移（BIA-91067-105 試験）.....384
図 2.7.6.13-2　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC24h%）（BIA-91067-105 試験）.....387
図 2.7.6.14-1　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-106 試験）.....398
図 2.7.6.14-2　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-106 試験）.....399
図 2.7.6.14-3　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-106 試験）.....404
図 2.7.6.15-1　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）417
図 2.7.6.15-2　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）417
図 2.7.6.15-3　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）418
図 2.7.6.15-4　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）430
図 2.7.6.15-5　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）431
図 2.7.6.15-6　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）432
図 2.7.6.15-7　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのベースラインに対する Day 1 の相対 SCOMT 活性の推移（BIA-91067-126 試験）.....448
図 2.7.6.15-8　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのベースラインに対する Day 10 の相対 SCOMT 活性の推移（BIA-91067-126 試験）.....450

図 2.7.6.15-9　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中／高活性型（$COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$）併合集団］（BIA-91067-126 試験）.....454
図 2.7.6.15-10　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中活性型（$COMT^{L/H}$）単独集団］（BIA-91067-126 試験）.....455
図 2.7.6.15-11　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中／高活性型（$COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$）併合集団］（BIA-91067-126 試験）.....456
図 2.7.6.15-12　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中／高活性型（$COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$）併合集団］（BIA-91067-126 試験）.....457
図 2.7.6.15-13　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［高活性型（$COMT^{H/H}$）単独集団］（BIA-91067-126 試験）.....458
図 2.7.6.17-1　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-108 試験）.....508
図 2.7.6.17-2　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中カルビドパ濃度の推移（BIA-91067-108 試験）.....512
図 2.7.6.17-3　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-108 試験）.....516
図 2.7.6.18-1　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-109 試験）.....532
図 2.7.6.18-2　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中ベンセラジド濃度の推移（BIA-91067-109 試験）.....536
図 2.7.6.18-3　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-109 試験）.....539

図 2.7.6.19-1　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-110 試験）.....551
図 2.7.6.19-2　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中カルビドパ濃度の推移（BIA-91067-110 試験）.....555
図 2.7.6.19-3　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-110 試験）.....559
図 2.7.6.20-1　健康成人を対象にラサギリン 1 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの平均血漿中ラサギリン濃度の推移（BIA-91067-112 試験）.....577
図 2.7.6.21-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はラサギリン 1 mg 投与の 1 時間前若しくは同時に併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-113 試験）.....589
図 2.7.6.22-1　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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（BIA-91067-114 試験）.....602
図 2.7.6.22-2　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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 3-OMD 濃度の推移（BIA-91067-114 試験）.....605
図 2.7.6.22-3　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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カルビドパ濃度の推移（BIA-91067-114 試験）.....607
図 2.7.6.22-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／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ベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-114 試験）.....612
図 2.7.6.23-1　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの平均血漿中レパグリニド濃度の推移（BIA-91067-115 試験）.....629
図 2.7.6.23-2　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回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（BIA-91067-115 試験）...631

図 2.7.6.24-1　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 S ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-116 試験）.....645
図 2.7.6.24-2　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 R ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-116 試験）.....647
図 2.7.6.24-3　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均 INR の推移（BIA-91067-116 試験）.....648
図 2.7.6.25-1　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-117 試験）.....660
図 2.7.6.25-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又は投与 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-117 試験）.....667
図 2.7.6.25-3　健康成人を対象にオピカポン 50 mg 若しくはレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-117 試験）.....670
図 2.7.6.26-1　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）.....687
図 2.7.6.26-2　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）.....688
図 2.7.6.26-3　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）.....690
図 2.7.6.26-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）.....691
図 2.7.6.26-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの SCOMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）.....698

図 2.7.6.26-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの SCOMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）.....698
図 2.7.6.26-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）.....701
図 2.7.6.26-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，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 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）.....701
図 2.7.6.27-1　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-123 試験）.....718
図 2.7.6.27-2　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-123 試験）.....721
図 2.7.6.27-3　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき及びレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの Day 1 から Day 18 のオピカポン又はプラセボ投与前の血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-123 試験）.....725
図 2.7.6.27-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 又は 50 mg）の 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-123 試験）.....726
図 2.7.6.27-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 又は 50 mg）の 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-123 試験）.....726
図 2.7.6.27-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき及びレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの Day 1 から Day 18 のオピカポン又はプラセボ投与前の S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-123 試験）.....728
図 2.7.6.27-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カル

ビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-123 試験）.....729
図 2.7.6.27-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-123 試験）.....729
図 2.7.6.27-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき及びレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性阻害率の AUEC（AUEC24h%）（BIA-91067-123 試験）.....733
図 2.7.6.28-1　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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（BIA-91067-124 試験）.....749
図 2.7.6.28-2　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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（BIA-91067-124 試験）.....755
図 2.7.6.28-3　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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カルビドパ濃度の推移（BIA-91067-124 試験）.....758
図 2.7.6.28-4　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 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ベースラインに対する相対 SCOMT 活性の推移（BIA-91067-124 試験）.....761
図 2.7.6.29-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-125 試験）778
図 2.7.6.29-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-125 試験）780
図 2.7.6.29-3　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 BIA 9-1106 濃度の推移（BIA-91067-125 試験）782
図 2.7.6.29-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，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 50 mg を

併用単回投与したときのベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-125 試験）.....784
図 2.7.6.30-1 健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 R ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-127 試験）.....799
図 2.7.6.30-2 健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 S ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-127 試験）.....800
図 2.7.6.30-3 健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均 INR の推移（BIA-91067-127 試験）.....804
図 2.7.6.31-1 時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポン 50 mg 投与時，800 mg 投与時又はモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値の推移（BIA-91067-111 試験）.....819
図 2.7.6.32-1 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-201 試験）.....834
図 2.7.6.32-2 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の平均血漿中 3-OMD 濃度の推移（BIA-91067-201 試験）.....838
図 2.7.6.32-3 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-201 試験）.....843
図 2.7.6.32-4 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-201 試験）.....843
図 2.7.6.32-5 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25, 50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の UPDRS Ⅲの平均スコアの推移（BIA-91067-201 試験）.....850
図 2.7.6.33-1 被験者の内訳（BIA-91067-202 試験）.....864
図 2.7.6.33-2 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前に単独投与したとき（1 回目のレボドパ試験時）の平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-202 試験）.....870

図 2.7.6.33-3　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-202 試験）.....871
図 2.7.6.33-4　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験時）に対するオピカポン又はプラセボ併用後（2 回目のレボドパ試験時）の相対血漿中 3-OMD 濃度の推移（BIA-91067-202 試験）.....874
図 2.7.6.33-5　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を, オピカポン 5, 15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の S-COMT 活性の推移（BIA-91067-202 試験）.....876
図 2.7.6.34-1　治験デザイン概略（ONO-2370-02 試験）.....907
図 2.7.6.34-2　OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....932
図 2.7.6.34-3　ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....933
図 2.7.6.34-4　症状日誌の記載に基づく OFF 時間の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....939
図 2.7.6.34-5　症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....940
図 2.7.6.34-6　症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する OFF 時間の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....947
図 2.7.6.34-7　症状日誌の記載に基づく OFF 時間と ON 時間の合計に対する ON 時間（合計）の割合の推移（FAS）［ONO-2370-02 試験，二重盲検期（移行期除く）］.....948
図 2.7.6.34-8　症状日誌の記載に基づく OFF 時間の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....961
図 2.7.6.34-9　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）.....962
図 2.7.6.34-10　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく OFF 時間の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....963
図 2.7.6.34-11　症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....964
図 2.7.6.34-12　二重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）.....965
図 2.7.6.34-13　ニ重盲検期の投与群ごとの症状日誌の記載に基づく ON 時間（合計）の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....966

図 2.7.6.34-14　OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....968
図 2.7.6.34-15　二重盲検期の投与群ごとの OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）.....969
図 2.7.6.34-16　二重盲検期の投与群ごとの OFF 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....970
図 2.7.6.34-17　ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....971
図 2.7.6.34-18　二重盲検期の投与群ごとの ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の二重盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験）.....972
図 2.7.6.34-19　二重盲検期の投与群ごとの ON 時間レスポンダー（60 分）の割合の非盲検期ベースラインからの推移（FAS）（ONO-2370-02 試験，非盲検期）.....973
図 2.7.6.35-1　治験デザイン概略図（BIA-91067-301 試験）.....1078
図 2.7.6.35-2　被験者の内訳（BIA-91067-301 試験，二重盲検期）.....1082
図 2.7.6.36-1　被験者の内訳（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1130
図 2.7.6.36-2　非盲検期間中の OFF 時間の推移（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1138
図 2.7.6.36-3　非盲検期間中の OFF 時間の推移（二重盲検期の投与群別）（BIA-91067-301 試験，非盲検期）.....1141
図 2.7.6.37-1　治験デザイン概略図（BIA-91067-302 試験）.....1173
図 2.7.6.37-2　被験者の内訳（BIA-91067-302 試験，二重盲検期）.....1176
図 2.7.6.38-1　被験者の内訳（BIA-91067-302 試験，非盲検期）.....1228

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ADL	Activities of daily living	日常生活活動
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収，分布，代謝，排泄
AE	Adverse event	有害事象
Ae	Amount of drug excreted in urine	尿中排泄量
Ae_{air}	Cumulative amount excreted in expired air	呼気中放射能の累積排泄量
$Ae_{expired\ air}$	Amount excreted in expired air	呼気中放射能の排泄量
$\%Ae_{expired\ air}$	Amount excreted in expired air expressed as a percentage of the radioactive dose administered	呼気中放射能の回収率
Ae_{faeces}	Cumulative amount excreted in faeces；Amount excreted in faeces	糞中放射能の累積排泄量；糞中放射能の排泄量
$\%Ae_{faeces}$	Amount excreted in faeces expressed as a percentage of the radioactive dose administered	糞中放射能の回収率
$Ae_{t1\text{-}t2(air)}$	Amount excreted into expired air during each collection interval (t1-t2)	t1 から t2 までの呼気中放射能の排泄量
$Ae_{t1\text{-}t2(faeces)}$	Amount excreted into faeces during each collection interval (t1-t2), calculated by multiplying the concentration by the weight collected for each interval (total radioactivity only)	t1 から t2 までの糞中放射能の排泄量
$Ae_{t1\text{-}t2(urine)}$	Amount excreted into urine during each collection interval (t1-t2), calculated by multiplying the concentration by the volume collected for each interval	t1 から t2 までの尿中放射能の排泄量
Ae_{total}	Amount excreted in total (urine, faeces and expired air combined)	総放射能の排泄量
$\%Ae_{total}$	Amount excreted in total (urine, faeces and expired air combined) expressed as a percentage of the radioactive dose administered	総放射能の回収率
Ae_{urine}	Cumulative amount excreted in urine；Amount excreted in urine	尿中放射能の累積排泄量；尿中放射能の排泄量
$\%Ae_{urine}$	Amount excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered	尿中放射能の回収率
AF	Approved formulation	海外市販カプセル剤
Ag	Antigen	抗原
AIMS	Abnormal involuntary movement scale (modified)	異常不随意運動評価尺度
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ
オピカポン

用語及び略号	英語	日本語
AM	*Ante meridiem*	午前
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC%, AUCext, AUC%extrap	Percentage of extrapolated part for the calculation of AUCinf	AUCinf に対する外挿部分（最終定量時点から投与後無限大時点までの AUC）が占める割合
AUCxh	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUC
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to infinity	投与前から投与後無限大時間までの AUC
AUClast	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to the time of last quantifiable concentration	投与前から最終定量時点までの AUC
AUCtau	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval, calculated by the trapezoidal rule	投与間隔での AUC
AUEC	Area under the effect-time curve	効果－時間曲線下面積
AUEC%	Area under the effect-time curve (AUEC) on the percent inhibition	阻害率（%）の AUEC
AUECxh	Area under the effect-time curve (AUEC) from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間までの AUEC
AUECxh%	Area under the effect-time curve (AUEC) on the percent inhibition, defined as the area under the curve from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間における阻害率（%）の AUEC
AUEClast	Area under the effect-time curve from pre-dose to the last sampling time	投与前から最終測定時点までの AUEC
AV	Atrioventricular	房室
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
BSZ	Benserazide	ベンセラジド
Cavg	Average concentration during the dosing interval	投与間隔での平均血漿中濃度
CD	Carbidopa	カルビドパ
CL/F	Apparent total body clearance	見かけのクリアランス
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	Maximum observed plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度

2.7.6 個々の試験のまとめ
オピカポン

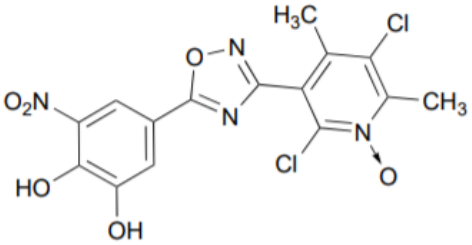
用語及び略号	英語	日本語
Cmin	Minimum observed plasma concentration (trough)	最低血漿中濃度（トラフ濃度）
COMT	Catechol-*O*-methyltransferase	カテコール-*O*-メチル基転移酵素
CPK，CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	Controlled release	徐放性
CRF	Case report form	症例報告書
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
$CumAe_{expired\ air}$	Cumulative amount excreted in expired air	呼気中放射能の累積排泄量
$Cum\%Ae_{expired\ air}$	Cumulative amount excreted in expired air expressed as a percentage of the radioactive dose administered	呼気中放射能の累積回収率
$CumAe_{faeces}$	Cumulative amount excreted in faeces	糞中放射能の累積排泄量
$Cum\%Ae_{faeces}$	Cumulative amount excreted in faeces expressed as a percentage of the radioactive dose administered	糞中放射能の累積回収率
$CumAe_{total}$	Cumulative amount excreted in total (urine, faeces and expired air combined)	総放射能の累積排泄量
$Cum\%Ae_{total}$	Cumulative amount excreted in total (urine, faeces and expired air combined) expressed as a percentage of the radioactive dose administered	総放射能の累積回収率
$CumAe_{urine}$	Cumulative amount excreted in urine	尿中放射能の累積排泄量
$Cum\%Ae_{urine}$	Cumulative amount excreted in urine expressed as a percentage of the radioactive dose administered	尿中放射能の累積回収率
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450 enzymes	チトクロム P450
DB	Double-blind	二重盲検
DCI，DDCI	Dopa decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
DSM（-Ⅳ-TR）	Diagnostic and statistical manual of mental disorders（-Ⅳ-text revision）	精神障害の診断と統計マニュアル（第 4 版テキスト改訂版）
E0	Baseline S-COMT activity value (pre-dose value)	S-COMT 活性のベースライン値
ECG	Electrocardiogram	心電図
Emax	Maximum inhibition of S-COMT activity	最大阻害された S-COMT 活性
Emax%	Maximum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emax] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最大阻害率

用語及び略号	英語	日本語
Emaxxh%	Maximum inhibition of S-COMT activity from pre-dose to x hours post-dose	投与前から投与後 x 時間における S-COMT 活性の最大阻害率
Emin	Minimum observed effect on S-COMT activity	活性阻害が最小となる時点の S-COMT 活性
Emin%	Minimum percent inhibition of S-COMT activity, calculated as ([E0 - Emin] / E0)*100, where E0 is the baseline value	S-COMT 活性の最小阻害率
ENT	Entacapone	エンタカポン
FAS	Full analysis set	—
fe, %REC	Percentage excreted (%Excreted), where %Excreted = (Ae / Dose)*100	尿中排泄率
fe_{air}	Fraction of the dose administered excreted in expired air (%)	呼気中放射能回収率
fe_{faeces}	Fraction of the dose administered excreted in faeces (%)	糞中放射能回収率
fe_{urine}	Fraction of the dose administered excreted in urine (%)	尿中放射能回収率
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
β-HCG	Human chorionic gonadotropin-beta	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IMP	Investigational medicinal product	治験薬
INR	(prothrombin time-) International normalised ratio	プロトロンビン時間国際標準比
INRAUCxh	Area under the INR versus time curve from pre-dose to x hours post-dose	投与後 x 時間までの INRAUC
INRAUClast	Area under the INR versus time curve from pre-dose to the last measurement	最終定量時点までの INR－時間曲線下面積
INRmax	Maximum INR	INR の最大値
INRTmax	Time at which INRmax was observed	INRmax 到達時間
Iobs	Observed accumulation index	累積係数
IR	Immediate release	即放性
Kel, kel, ke	Elimination rate constant	消失速度定数
L-DOPA, LD	L-β-3,4-dihydroxyphenylalanine (Levodopa)	L-β-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（レボドパ）
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LOCF	Last observation carried forward	—

用語及び略号	英語	日本語
LS (mean)	Least squares (mean)	最小二乗（平均）
MAO	Monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制用語集
MedDRA/J ver X	Medical dictionary for regulatory activities/J version X	ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン X
mMIDI	Modified Minnesota impulsive disorders interview	改訂 Minnesota impulsive disorders interview
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合モデル
MPR	Metabolite to parent ratio	未変化体に対する代謝物の比
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MRTlast	Mean residence time from pre-dose to the time of the last quantifiable concentration after extravascular administration	最終定量時点までの平均滞留時間
NF	New formulation	海外市販予定カプセル剤
NMS	Neuroleptic malignant syndrome	神経弛緩薬性悪性症候群
NMSS	Non-motor symptoms scale	非運動症状スケール
NTEAE	Non treatment emergent adverse event	治験薬投与前又は治験薬投与 24 時間を超えてから発現した有害事象
NYHA	New York heart association	ニューヨーク心臓協会
OL	Open-label	非盲検
3-OMD	3-*O*-methyldopa	3-*O*-メチルドパ
PCSA	Potentially clinically significant abnormality	臨床的に問題となる可能性がある異常値
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PD	Parkinson’s disease	パーキンソン病
PDQ-39	Parkinson’s disease questionnaire	パーキンソン病質問票
PDSS	Parkinson’s disease sleep scale	パーキンソン病睡眠スケール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	*Post meridiem*	午後
PP Set	Per protocol set	—
PR	PR interval	PR 間隔（房室伝導時間）
PT	Preferred term	基本語
QD	Once-daily	1 日 1 回
QRS	QRS complex duration	QRS 間隔（心室興奮時間）
QT	QT interval	QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	Individually corrected QT interval	被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔

用語及び略号	英語	日本語
Robs	Observed degree of accumulation (R0)	累積係数
RR	RR interval	RR 間隔
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF，SS	Safety set	—
SAH	S-adenosylhomocysteine	S-アデノシルホモシステイン
SAM	S-adenosylmethionine	S-アデノシルメチオニン
S-COMT	Soluble catechol-*O*-methyltransferase	赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素
SD	Standard deviation	標準偏差
SE，SEM	Standard error of mean	標準誤差
SOC	System organ class	器官別大分類
ST	ST amplitude	ST 振幅
T1/2	Elimination half-life	消失半減期
$T1/2_{urine}$	Elimination half-life in urine	尿中排泄半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象
TEmax	Time to occurrence of Emax	Emax 到達時間
tHcy	Total homocysteine	総ホモシステイン
Tlag	The elapsed time from dosing at which analyte was first quantifiable in a concentration vs time profile	濃度時間プロファイルを得たときに薬剤投与から被験物質を最初に定量できた時点までの経過時間（ラグ時間）
Tmax	Time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
Tmax,ss	Time to reach Cmax at steady state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
UKPDS	UK Parkinson’s disease society	英国パーキンソン病協会
UPDRS	Unified Parkinson’s disease rating scale	統一パーキンソン病評価尺度
V	Visit	来院
Vd/F，V/F (f), Vz/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WOCBP	Women of childbearing potential	妊娠可能な女性
λz	Apparent terminal elimination rate constant	消失速度定数

オピカポン及びその代謝物一覧

化合物番号	説明及びその他の名称
ONO-2370 OPC BIA 9-1067	一般名：オピカポン，Opicapone（JAN），Opicapone（INN） 化学名：2,5-Dichloro-3-[5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,6-dimethylpyridine *N*-oxide 構造式： 
BIA 9-1079	オピカポンの *N*-オキシド還元体
BIA 9-1100	オピカポンの 3-*O*-メチル化体
BIA 9-1101	BIA 9-1079 の 3-*O*-メチル化体
BIA 9-1103	オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体 注）BIA 9-1103 はフリー体として測定したが，M2.7.6 内での表記は「BIA 9-1103」に統一した.
BIA 9-1104	オピカポンの 4-*O*-メチル化体
BIA 9-1106	オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体
BIA 9-4588	BIA 9-1103 の水酸化体

臨床試験で使用した製剤一覧

製剤の種類	CTD での表記	略号
海外第Ⅰ／Ⅱ相試験製剤	Cap-A 製剤，未粉砕原薬使用カプセル剤	—
海外第Ⅲ相試験製剤	Cap-B 製剤，粉砕原薬使用カプセル剤	CM
海外市販製剤	Cap-C 製剤，海外市販カプセル剤	TBM，AF
海外市販予定製剤	Cap-C 製剤，海外市販予定カプセル剤	NF
国内第Ⅰ／Ⅱ相試験製剤	Tab-A 製剤，粉砕原薬使用錠剤	—
国内市販予定製剤*	Tab-B 製剤，国内最終処方錠剤	—

*オピカポン Tab-B 製剤の 25 mg 錠を国内市販予定錠剤とする.

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （評価資料）	ONO-2370-03	5.3.1.1-1	薬物動態 安全性	12 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロス オーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 50 mg 錠（Tab-B 製剤），経口投与 第 1 期投与期及び第 2 期投与期：オピカポン 50 mg を，空腹時（治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで水以外の飲食物の摂取を禁止）及び食後（治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで規定の食事及び水以外の飲食物の摂取を禁止）に単回投与	日本人健康成人男性	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-104	5.3.1.1-2	薬物動態 忍容性	12 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロス オーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 Day 1 及び Day 8：オピカポン 50 mg を，空腹条件（10 時間以上絶食後）又は食後条件（食事開始 30 分後）で単回投与	健康成人男性（海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 1）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （評価資料）	BIA-91067-128	5.3.1.1-3	薬力学 薬物動態 忍容性	28 名	単一施設 非盲検 単一群	オピカポン オピカポン 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間投与 Day 1：6 時間以上絶食後に投与 Day 2～Day 8：2 時間以上絶食後に投与 Day 9：6 時間以上絶食後に投与 Day 10：標準食を摂取させ（食前 6 時間は絶食），食事開始 30 分後に投与 Day 11～Day 12：2 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	12 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 2）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （評価資料）	ONO-2370-01	5.3.1.2-1	薬物動態 薬力学	パート I ： 48 名 2 コホート： 各コホート 24 名， 各コホート 2 群： 各群 12 名 パート II ： 80 名 4 コホート： 各コホート 20 名	パート I ： 単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与 パート II ： 単一施設 非盲検 3 期クロスオーバー 反復投与	オピカポン オピカポン 5，25 及び 50 mg 錠（Tab-A 製剤），経口投与 オピカポン 25 及び 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 その他使用薬剤（パート II のみ）： レボドパ／カルビドパ レボドパ／カルビドパ水和物配合錠 100/10 mg，経口投与 パート I ： 第 1 期及び第 2 期： オピカポン（25 又は 50 mg）の錠剤及びカプセル剤を，28 日間以上の休薬期間をおいて，それぞれ単回投与 10 時間の絶食後に投与 パート II ： 第 1 期（オピカポン錠の初回投与前日）： レボドパ／カルビドパ 100/10 mg を 1 日 3 回投与 第 2 期： オピカポン錠（5，10，25 又は 50 mg）を 1 日 1 回 11 日間投与 第 3 期［オピカポン錠の投与開始 12 日目（最終投与 1 日後）］： レボドパ／カルビドパ 100/10 mg を 1 日 3 回投与 オピカポンは 2 時間の絶食後に投与 レボドパ／カルビドパは 1 回目が 10 時間の絶食後に投与，2 回目，3 回目は 2 時間の絶食後に投与	日本人健康成人男性	パート I ： 単回投与 パート II ： 11 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 3）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-120	5.3.1.2-2	バイオアベイラビリティ 生物学的同等性 忍容性	28 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン未粉砕原薬使用 50 mg カプセル剤（Cap-A 製剤），経口投与 オピカポン粉砕原薬使用 50 mg カプセル剤（Cap-B 製剤），経口投与 各投与期の Day 1： オピカポン 50 mg を，未粉砕原薬使用カプセル剤又は粉砕原薬使用カプセル剤として 1 カプセル単回投与 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-119	5.3.1.2-3	バイオアベイラビリティ 生物学的同等性 忍容性	85 名 パート 1：29 名 パート 2：28 名 パート 3：28 名	単一施設 無作為化 非盲検 3 パート 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン粉砕原薬使用 5，25 及び 50 mg カプセル剤（CM）（Cap-B 製剤），経口投与 オピカポン市販 5，25 及び 50 mg カプセル剤（TBM）（Cap-C 製剤），経口投与 各投与期の Day 1： オピカポンを以下の用量で，CM 又は TBM として 1 カプセル単回投与 パート 1：5 mg パート 2：25 mg パート 3：50 mg 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 4）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-129	5.3.1.2-4	バイオアベイラビリティ 生物学的同等性 安全性 忍容性	56 名 グループ 1：28 名 グループ 2：28 名	単一施設 無作為化 非盲検 （検査機関に対して盲検） 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 及び 50 mg 市販予定カプセル剤（NF）（Cap-C 製剤），経口投与 オピカポン 25 及び 50 mg 市販カプセル剤（AF）（Cap-C 製剤），経口投与 各投与期の Day 1： オピカポンを以下の用量で，NF 又は AF として 1 カプセル単回投与 グループ 1：25 mg グループ 2：50 mg 10 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-131	5.3.1.2-5	バイオアベイラビリティ 生物学的同等性 薬力学 安全性 忍容性	72 名 グループ 1：36 名 グループ 2：36 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与 反復投与	オピカポン オピカポン 25 及び 50 mg カプセル剤（BIA 9-1067）（Cap-C 製剤，市販予定カプセル剤），経口投与 オピカポン 25 及び 50 mg カプセル剤（Ongentys®）（Cap-C 製剤，市販カプセル剤），経口投与 各投与期の Day 1 及び Day 3～Day 12： オピカポンを以下の用量で，BIA 9-1067 又は Ongentys®として 1 カプセルを Day 1 に単回投与し，Day 3～Day 12 に 1 日 1 回 10 日間反復投与 グループ 1：50 mg グループ 2：25 mg 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与 反復投与： 10 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 5）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-101	5.3.3.1-1	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	64 名 オピカポン各群 6 名 プラセボ群 16 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増単回投与	オピカポン オピカポン 5，25 及び 100 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 オピカポン 10，25，50，100，200，400，800 若しくは 1200 mg 又はプラセボを単回投与 10 時間絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-102	5.3.3.1-2	忍容性 薬物動態 薬力学	34 名 オピカポン 5 mg 群 6 名 オピカポン 10 mg 群 6 名 オピカポン 20 mg 群 6 名 オピカポン 30 mg 群 7 名 プラセボ群 9 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増反復投与	オピカポン オピカポン 5 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 オピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間投与 Day 1 及び Day 8： 10 時間以上絶食後に投与 Day 2～Day 7： 8 時間以上絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	8 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 6）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-122	5.3.3.1-3	マスバランス 忍容性	6 名	単一施設 非盲検 単回投与	オピカポン ^{14}C-オピカポンカプセル［^{14}C-オピカポン 0.63 mg（放射能 3.39 MBq）を溶解した 1.5 mL Labrasol®溶液を 3 等分して充填したカプセル］，経口投与 オピカポン 100 mg カプセル（非標識のオピカポン原薬 100 mg を Labrasol®に溶解せずに直接充填したカプセル），経口投与 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を，カプセル剤（オピカポン 100 mg カプセルを 1 カプセル及び ^{14}C-オピカポンカプセルを 3 カプセルの計 4 カプセル）として単回投与 10 時間以上絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-130	5.3.3.1-4	マスバランス 安全性 忍容性	7 名	非無作為化 非盲検 1 期 単回投与	オピカポン： ^{14}C-オピカポン 100 mg カプセル［3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含む］，経口投与 3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回投与 約 8 時間絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 7）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-105	5.3.3.3-2	薬物動態 忍容性 安全性	24 名 健康成人男性 12 名 健康高齢男性 12 名	単一施設 非無作為化 非盲検 並行群 反復投与	オピカポン オピカポン 5 及び 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 オピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間投与 Day 1 及び Day 7： 10 時間以上絶食後に投与 Day 2～Day 6： 8 時間以上絶食後に投与	健康成人男性及び健康高齢男性 （海外）	7 日間	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-106	5.3.3.3-3	薬物動態 安全性 忍容性 薬力学	16 名 健康成人 8 名 肝障害者 8 名	多施設 非無作為化 非盲検 並行群 単回投与	オピカポン オピカポン 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 オピカポン 50 mg を単回投与 10 時間以上絶食後に投与	中等度慢性肝障害者及び健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	BIA-91067-126	5.3.3.3-4	薬物動態 安全性 忍容性 薬力学	105 名 オピカポン 5 mg 群 27 名（日本人 14 名，白人 13 名） オピカポン 25 mg 群 26 名（日本人 14 名，白人 12 名） オピカポン 50 mg 群 23 名（日本人 12 名，白人 11 名） プラセボ群 29 名（日本人 14 名，白人 15 名）	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群 用量漸増反復投与	オピカポン オピカポン 5，25 又は 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 オピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与 8 時間以上絶食後に投与	日本人健康成人及び白人健康成人 （海外）	10 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 8）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-107	5.3.3.4-1	薬物動態 忍容性 薬力学	16 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロス オーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／ベンセラジド レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Prolopa® 100-25），経口投与 各投与期の治験薬投与日： オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg と併用単回投与 10 時間以上絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-108	5.3.3.4-2	薬物動態 忍容性 薬力学	16 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロス オーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 100/25），経口投与 各投与期の治験薬投与日： オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg と併用単回投与 10 時間以上絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 9）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-109	5.3.3.4-3	薬物動態 忍容性 薬力学	22 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／ベンセラジド レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤（Madopar® HBS），経口投与 各投与期の治験薬投与日： オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg と併用単回投与 8 時間以上絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-110	5.3.3.4-4	薬物動態 忍容性 薬力学	12 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤（Sinemet® CR 100/25），経口投与 各投与期の治験薬投与日： オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg と併用単回投与 10 時間以上絶食後に投与	健康成人男性 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 10）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-112	5.3.3.4-5	薬物動態 忍容性	24 名	単一施設 無作為化 非盲検 3 群 3 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 ラサギリン ラサギリン 1 mg 錠（Azilect® 1 mg），経口投与 各投与期の治験薬投与日： ・ ラサギリン 1 mg 単回投与（単独投与） ・ オピカポン 50 mg 単回投与と同時にラサギリン 1 mg 単回投与（併用投与） ・ オピカポン 50 mg 単回投与の 1 時間後にラサギリン 1 mg 単回投与（併用投与） 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 11）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-113	5.3.3.4-6	薬物動態 忍容性	25 名	単一施設 無作為化 非盲検 3 群 3 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 ラサギリン ラサギリン 1 mg 錠（Azilect® 1 mg），経口投与 各投与期の治験薬投与日： ・ オピカポン 50 mg 単回投与（単独投与） ・ ラサギリン 1 mg 単回投与と同時にオピカポン 50 mg 単回投与（併用投与） ・ ラサギリン 1 mg 単回投与の 1 時間前にオピカポン 50 mg 単回投与（併用投与） 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 12）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-114	5.3.3.4-7	薬物動態 薬力学 忍容性 安全性	82 名 プラセボ群 16 名 オピカポン 5 mg 群 16 名 オピカポン 15 mg 群 18 名 オピカポン 30 mg 群 16 名 エンタカポン 200 mg 群 16 名	単一施設 無作為化 二重盲検 並行群	オピカポン オピカポン 5 及び 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 エンタカポン（ENT） ENT 200 mg 錠，経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ（LD/CD） LD/CD 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 100/25），経口投与 Day 1～Day 7：7 日間反復投与 プラセボ群：プラセボを 1 日 4 回投与 オピカポン 5，15 及び 30 mg 群：オピカポン各用量を 1 日 1 回及びプラセボを 1 日 3 回投与 ENT 200 mg 群：プラセボを 1 日 1 回及び ENT 200 mg を 1 日 3 回投与 Day 8： プラセボ群：プラセボ単回投与 1 時間後にプラセボ及び LD/CD 100/25 mg を併用単回投与 オピカポン 5，15 及び 30 mg 群：オピカポン各用量単回投与 1 時間後にプラセボ及び LD/CD 100/25 mg を併用単回投与 ENT 200 mg 群：プラセボ単回投与 1 時間後に ENT 200 mg 及び LD/CD 100/25 mg を併用単回投与 起床時には終夜絶食後に投与	健康成人 （海外）	8 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 13）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-115	5.3.3.4-8	薬物動態 忍容性	27 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロス オーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 mg カプセル （Cap-A 製剤），経口投与 レパグリニド レパグリニド 0.5 mg 錠 （Novonorm® 0.5 mg），経口投与 各投与期の治験薬投与日： ・ レパグリニド 0.5 mg 単回投与（単独投与） ・ オピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg 単回投与（併用投与） 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-116	5.3.3.4-9	薬物動態 薬力学 忍容性	20 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロス オーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 mg カプセル （Cap-A 製剤），経口投与 ワルファリン ワルファリン 5 mg 錠 （Varfine®），経口投与 各投与期の治験薬投与日： ワルファリン 25 mg 単独単回投与又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 14）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-117	5.3.3.4-10	薬物動態 薬力学 忍容性	18 名	単一施設 無作為化 非盲検 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 レボドパ／カルビドパ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 100/25），経口投与 各投与期の治験薬投与日： ・ オピカポン 50 mg 単回投与（単独投与） ・ オピカポン 50 mg 単回投与と同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 単回投与（併用投与） ・ オピカポン 50 mg 単回投与の 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 単回投与（併用投与） ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 単回投与（単独投与） 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 15）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-118	5.3.3.4-11	薬物動態 薬力学 忍容性	52 名 プラセボ群 14 名 オピカポン 5 mg 群 13 名 オピカポン 15 mg 群 13 名 オピカポン 30 mg 群 12 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	オピカポン オピカポン 5 及び 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 100/25），経口投与 レボドパ／ベンセラジド レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Prolopa® 100-25），経口投与 Day 1～Day 28： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与 Day 21： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 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 を単回投与 Day 28： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 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 を単回投与 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	28 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 16）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-123	5.3.3.4-12	薬物動態 薬力学 忍容性	74 名 プラセボ群 18 名 オピカポン 5 mg 群 19 名 オピカポン 15 mg 群 19 名 オピカポン 50 mg 群 18 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	オピカポン オピカポン 5 及び 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet®），経口投与 レボドパ／ベンセラジド レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Madopar®），経口投与 Day 1～Day 18： オピカポン 5，15 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与 Day 11： Day 10 のオピカポン又はプラセボ投与の 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg を単回投与 Day 18： Day 17 のオピカポン又はプラセボ投与の 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg を単回投与 オピカポン又はプラセボは投与前 4 時間以上かつ投与後 2 時間以上，レボドパ／カルビドパ及びレボドパ／ベンセラジドは投与前 8 時間以上かつ投与後 3 時間以上絶食	健康成人 （海外）	18 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 17）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （評価資料）	BIA-91067-124	5.3.3.4-13	薬物動態 薬力学 忍容性 安全性	80 名 オピカポン 25 mg 群 16 名 オピカポン 50 mg 群 16 名 オピカポン 75 mg 群 16 名 エンタカポン 200 mg 群 16 名 プラセボ群 16 名	単一施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	オピカポン オピカポン 25 及び 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 エンタカポン（ENT） ENT 200 mg 錠，経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ（LD/CD） LD/CD 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 100/25），経口投与 オピカポン 25，50 及び 75 mg 群： オピカポン各用量 1 日 1 回 11 日間投与後に，プラセボ 1 日 3 回と LD/CD 100/25 mg 1 日 3 回を 1 日間併用投与 ENT 200 mg 群： プラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，ENT 200 mg 1 日 3 回と LD/CD 100/25 mg 1 日 3 回を 1 日間併用投与 プラセボ群： プラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，プラセボ 1 日 3 回と LD/CD 100/25 mg 1 日 3 回を 1 日間併用投与 Day 1～Day 11 のオピカポン又はプラセボは 2 時間以上絶食後に夜投与 Day 12 の ENT 又はプラセボと LD/CD の併用投与 1 回目は 8 時間以上絶食後に，2 及び 3 回目は 2 時間以上絶食後に，5 時間間隔で同時投与	健康成人 （海外）	11 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 18）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-125	5.3.3.4-14	薬物動態 薬力学 忍容性	28 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 アセトアミノフェン アセトアミノフェン 500 mg 錠，経口投与 各投与期： ・ オピカポン 50 mg 単回投与（単独投与） ・ 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 50 mg 単回投与（併用投与） アセトアミノフェンの 1 回目（Day -1 の 18:30 まで）及び 2 回目（Day 1 の 0:30 まで）は 2 時間以上絶食後に投与．アセトアミノフェンの 3 回目（Day 1 の 6:30 まで）及びオピカポン（Day 1 の 8:00 まで）は 8 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 19）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （参考資料）	BIA-91067-127	5.3.3.4-15	薬物動態 薬力学 忍容性	20 名	単一施設 非盲検 固定順序 反復投与	オピカポン オピカポン 25 及び 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 ワルファリン ワルファリン 5 mg 錠，経口投与 投与期 1： ワルファリン 25 mg 単独単回投与 投与期 2： Day 1 及び Day 2： オピカポン 475 mg（負荷用量）1 日 1 回 2 日間投与 Day 3～Day 7： オピカポン 50 mg 1 日 1 回 5 日間投与 Day 8： オピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与 10 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	8 日間	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考試験）	BIA-91067-111	5.3.4.1-1	薬力学 安全性 忍容性	64 名 オピカポン 50 mg 投与 64 名 オピカポン 800 mg 投与 61 名 モキシフロキサシン 400 mg 投与 64 名 オピカポンプラセボ投与 62 名	単一施設 無作為化 プラセボ対照（二重盲検） 実薬対照（非盲検） 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ オピカポンプラセボカプセル，経口投与 モキシフロキサシン モキシフロキサシン 400 mg フィルムコーティング錠，経口投与 各投与期の D1： オピカポン 50 若しくは 800 mg，オピカポンプラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回投与 10 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 20）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅱ相試験 （参考資料）	BIA-91067-201	5.3.4.2-1	薬物動態 忍容性 安全性 薬力学	10 名	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ（LD/CD） LD/CD 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 25/100），経口投与 レボドパ／ベンセラジド（LD/BSZ） LD/BSZ 100/25 mg 即放性製剤（Madopar®/Restex® 125），経口投与 LD/CD 又は LD/BSZ は，スクリーニング以降，最終の投与期の退所時まで上記製剤を使用（無作為割付の 1 週間以上前から 100/25 mg 1 日 3～8 回の一定の用法・用量で使用） 各投与期の Day 2～Day 4： LD/CD 又は LD/BSZ の 1 回目は，前回投与から 8 時間経過かつ 8 時間絶食下で個々の被験者の通常用量を投与（朝投与）；2 回目は，被験者が OFF 状態となり，かつ朝投与から 6 時間以上経過後に投与；3 回目以降は，被験者が OFF 状態となった時点で投与 各投与期の Day 3： LD/CD 又は LD/BSZ の朝投与と同時に，オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを併用単回投与	パーキンソン病患者 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 21）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅱ相試験 （参考資料）	BIA-91067-202	5.3.4.2-2	薬物動態 忍容性 安全性 薬力学	40 名 プラセボ群 10 名 オピカポン 5 mg 群 10 名 オピカポン 15 mg 群 10 名 オピカポン 30 mg 群 10 名	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群	オピカポン オピカポン 5 及び 25 mg カプセル（Cap-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 レボドパ／カルビドパ（LD/CD） LD/CD 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 25/100），経口投与 レボドパ／ベンセラジド（LD/BSZ） LD/BSZ 100/25 mg 即放性製剤（Madopar®/Restex® 125），経口投与 LD/CD 又は LD/BSZ（以下，LD/DCI）は，ベースライン期及び維持投与期に上記製剤を使用 レボドパ試験時（維持投与期の前後）：LD/DCI 100/25 mg の 1 回目は，前回投与から 8 時間経過かつ 8 時間絶食下（投与後 1.5 時間まで）で投与（朝投与）；2 回目は，被験者が OFF 状態となり，かつ朝投与から 6 時間以上経過後に投与；3 回目以降は，被験者が OFF 状態となった時点で投与 維持投与期：オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，起床後直ぐに絶食下（投与後 1.5 時間まで）で投与し，その 1 時間後に LD/DCI 100/25 mg を朝投与；LD/DCI の維持投与期の用法・用量は一定とし，必要な場合に LD/DCI の投与回数を調節	パーキンソン病患者 （海外）	21～28 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 22）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 II 相試験 （評価資料）	ONO-2370-02	5.3.5.1-1	有効性 安全性	二重盲検期 437 名 オピカポン 25 mg 群 145 名 オピカポン 50 mg 群 145 名 プラセボ群 147 名 非盲検期 391 名	二重盲検期 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 非盲検期 多施設共同 非盲検 非対照 長期継続投与	二重盲検期 オピカポン オピカポン 25 及び 50 mg 錠（Tab-A 製剤），経口投与 プラセボ プラセボ錠，経口投与 非盲検期 オピカポン オピカポン 50 mg 錠（Tab-A 製剤），経口投与 二重盲検期はプラセボ又はオピカポン 25 若しくは 50 mg を，非盲検期はオピカポン 50 mg を，1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与 オピカポン投与前 1 時間及び投与後 1 時間以上は絶食	レボドパ及び DCI の併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者（国内）	二重盲検期 最大 19 週間 非盲検期 52 週間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 23）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験 （評価資料）	BIA-91067-301 （二重盲検期）	5.3.5.1-2	有効性 安全性 忍容性	600 名 オピカポン 5 mg 群 122 名 オピカポン 25 mg 群 119 名 オピカポン 50 mg 群 116 名 エンタカポン群 122 名 プラセボ群 121 名	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 並行群	パートⅠ：14～15 週間の二重盲検期 オピカポン オピカポン 5，25 及び 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 エンタカポン（ENT） ENT 200 mg 錠，経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 オピカポン群：オピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与，かつプラセボをレボドパ/DCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与 ENT 群：ENT 200 mg をレボドパ/DCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与，かつプラセボを 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与 プラセボ群：プラセボをレボドパ/DCI 配合剤の日中の各投与（1 日 3～8 回投与）と同時に投与，かつプラセボを 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者 （海外）	14～15 週間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 24）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験 （評価資料）	BIA-91067-301 （非盲検期）	5.3.5.1-3	安全性 忍容性 治療効果の維持	495 名	多施設共同 非盲検 継続投与	パートⅡ：1 年間の非盲検期 オピカポン オピカポン 5，25 及び 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 オピカポン（最初の 1 週間は 25 mg，その後，オピカポンを投与したときの被験者の反応に応じて 5，25 又は 50 mg に用量調節）を 1 日 1 回就寝前，1 日の最終のレボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤投与から 1 時間以上経過した後に投与	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者 （海外）	1 年間 （52 週間）	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験 （評価資料）	BIA-91067-302 （二重盲検期）	5.3.5.1-4	有効性 安全性 忍容性	427 名 オピカポン 25 mg 群 129 名 オピカポン 50 mg 群 154 名 プラセボ群 144 名	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群	パートⅠ：14～15 週間の二重盲検期 オピカポン オピカポン 25 及び 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 オピカポン 25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕，1 日の最終のレボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤投与から 1 時間以上経過した後（就寝前投与と考えられる）に投与 1 時間絶食後に投与	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者 （海外）	14～15 週間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 25）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験 （評価資料）	BIA-91067-302 （非盲検期）	5.3.5.1-5	安全性 忍容性 治療効果の維持	367 名	多施設共同 非盲検 継続投与	パートⅡ：1 年間の非盲検期 オピカポン オピカポン 25 及び 50 mg カプセル（Cap-B 製剤），経口投与 オピカポン（最初の 1 週間は 25 mg，その後，オピカポンを投与したときの被験者の反応に応じて 25 又は 50 mg に用量調節）を 1 日 1 回夕，1 日の最終のレボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤投与から 1 時間以上経過した後（就寝前投与と考えられる）に投与 1 時間絶食後に投与	運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者 （海外）	1 年間 （52 週間）	完了 最終報告書

2.7.6.1 ONO-2370 臨床薬物動態試験　日本人健康成人男性に最終製剤を単回経口投与したときの薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験（ONO-2370-03 試験）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-2370-03 試験）

治験の標題	ONO-2370 臨床薬物動態試験　日本人健康成人男性に最終製剤を単回経口投与したときの薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験
治験実施計画書番号	ONO-2370-03
治験実施施設	[redacted]（1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	日本人健康成人男性を対象に ONO-2370（以下，オピカポン）の最終製剤を単回経口投与したときの薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する．また，オピカポンの最終製剤を単回経口投与したときの安全性を確認する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，日本人健康成人男性を対象に，オピカポンの錠剤を 50 mg の投与量で，非盲検無作為化 2 群 2 期［A 群（第 1 期：空腹時，第 2 期：食後），B 群（第 1 期：食後，第 2 期：空腹時）］のクロスオーバー法により，各期 7 日間の間隔をあけて単回経口投与した． 第 1 期の治験薬の投与時までに適格と判定された被験者 12 名について，各群 6 名ずつ無作為に割り付けた． 第 1 期投与前 30 日から第 1 期投与前 2 日までにスクリーニング検査を実施し，被験者の適格性を確認した．第 1 期及び第 2 期ともに，治験薬投与前日から治験薬投与 2 日目（2 泊 3 日）まで入所した後に帰宅し，治験薬投与 7 日目（許容範囲±3 日）に事後検査のために来所した．第 1 期治験薬投与及び第 2 期治験薬投与の間の投与間隔は 7 日間（許容範囲±3 日間）とした．また，第 1 期事後検査は，第 2 期投与前日の検査と兼ねて実施した．
被験者数	計画時：12 名（各群 6 名） 解析時：12 名（各群 6 名）
対象	日本人健康成人男性
選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． 1. 日本人健康成人男性 2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳以下 3. 体格指数（BMI）（スクリーニング検査時）：18.5 kg/m^2 以上，30.0 kg/m^2 未満 4. 本治験の内容を理解し，書面による本治験への参加の同意が得られた者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． 1. 呼吸器系，循環器系，精神系，神経系，消化器系，免疫系，肝臓，腎臓，造血機能又は内分泌機能などの疾患を有する者 ただし，該当する場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の薬物動態及び安全性を評価する上で，本治験の対象として問題ないと判定した場合は組入れを可能とする（季節性アレルギー性鼻炎を有しているが抗原の飛散期ではなく，治験期間中に治療を行う予定がない場合など）． 2. 薬物又は食物に対する重篤なアレルギーを有する者あるいは既往のある者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-2370-03 試験）（続き 1）

除外基準（続き）	3. 薬物依存又はアルコール依存の者あるいは既往のある者 4. QT/QTc 間隔の著明な延長やそれを示唆する症状（他の原因が特定されていない失神，めまいなど）の既往のある者，あるいはその家族歴を有する者 5. 過去に，採血により気分が悪くなった，あるいは体調を崩したことがある者 6. 日常的に胃腸症状（下痢，悪心，胸やけなど）が認められる者，あるいは第 1 期投与前 7 日以内に急性の胃腸症状を呈した者 7. 日常的な飲酒量が過度である者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合あるいはビール中瓶 2 本）以上］ 8. 第 1 期投与前 90 日以内に常習的に喫煙（週 10 本を超える喫煙）している者 9. 第 1 期投与前 90 日以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む），30 日以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 14 日以内に血漿・血小板成分献血をした者，あるいは第 1 期投与前 90 日以内に輸血をした者 10. 同意取得から最終の検査終了まで，過度の運動あるいは過度の飲酒を控えられない者 11. 第 1 期投与前 14 日から最終の検査終了まで，治験薬以外の薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）の使用及び理学療法などの治療が見込まれる者，あるいは第 1 期投与前 14 日以内にこれらの薬剤を使用及び理学療法などの治療をした者 ただし，実際に使用した場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の安全性及び薬物動態を評価する上で，本治験の対象として問題ないと判定し（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用などで全身への影響が想定されない場合など），かつ薬剤などの使用をやむを得ないと判断した場合は組入れを可能とする． 12. 第 1 期投与前 7 日から第 2 期投与後の退所まで，グレープフルーツ，オレンジ，リンゴ及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）若しくはこれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を控えられない者 13. 第 1 期投与前の入所前日の就寝時から第 1 期投与後の退所まで，第 2 期投与前の入所前日の就寝時から第 2 期投与後の退所まで，及び最終の検査前日の就寝時から翌日の検査終了まで，禁煙ができない者 14. 第 1 期投与前の入所前日の就寝時から第 1 期投与後の退所まで，第 2 期投与前の入所前日の就寝時から第 2 期投与後の退所まで，及び最終の検査前日の就寝時から翌日の検査終了まで，アルコール又はそれを含有する飲食物，カフェイン又はそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）の摂取を控えられない者 15. 治験薬の初回投与から最終投与後 90 日まで二重避妊（コンドームの使用に加えて，相手女性は避妊ペッサリー，子宮内避妊器具又は経口避妊薬を使用）を行うことに同意できない者 16. スクリーニング検査時に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）の臨床試験における最終の検査から 120 日を経過していない者 17. 過去に本治験薬（オピカポン）と同一成分の投与を受けた者 18. 治験責任医師又は治験分担医師がスクリーニング検査時に実施する診察，理学的検査，心電図検査，臨床検査，尿中薬物検査及び免疫検査の結果から本治験の対象として不適当と判定した者 19. その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： 1 錠中にオピカポンとして 50 mg を含有するフィルムコーティング錠 ロット番号 [redacted]
投与方法	9 時を目安にオピカポン 50 mg 錠 1 錠を 200 mL の水とともに服用した．空腹時投与において，治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．また，食後投与において，治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで規定

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-2370-03 試験）（続き 2）

<table>
<tr><td>投与方法（続き）</td><td>の食事（標準食）及び水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は規定の食事摂取時及び投与時以外の飲水も禁止した．規定の食事（標準食）は，治験薬投与前 30 分から摂取を開始し，治験薬投与までに終了した．標準食は，総カロリーが 700 kcal 以下，かつ脂質は総カロリーの 20%以下とし，第 1 期と第 2 期で同一の食事内容とした．なお，治験薬投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持した．
本治験の用法・用量及び投与期間を以下に示した．
<table>
<tr><td colspan="2">期</td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td colspan="2">ONO-2370 の投与量</td><td colspan="2">50 mg
（50 mg 錠を 1 錠）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与方法
単回経口投与</td><td>A 群</td><td>空腹時</td><td>食後</td></tr>
<tr><td>B 群</td><td>食後</td><td>空腹時</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与間隔</td><td colspan="2">7 日間（許容範囲±3 日間）</td></tr>
</table>
ONO-2370 = オピカポン．</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>治験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した．</td></tr>
<tr><td>前治療及び併用療法</td><td>治験薬以外の併用薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）及び併用療法の使用を禁止した．治験責任医師又は治験分担医師が併用薬剤又は併用療法の使用をやむを得ないと判断した場合（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用などで全身への影響が想定されない場合や有害事象に対する処置など）は，第 1 期投与前 14 日から最終の検査終了までの期間であっても治験薬以外の併用薬剤又は併用療法の使用を可とした．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態：
1. 血漿中オピカポン濃度
2. 血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F）
安全性：
1. 診察
2. 理学的検査
血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重
3. 心電図検査
12 誘導心電図［心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTc（QTcB，QTcF）］
4. 併用薬剤及び併用療法
5. 臨床検査
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，凝固系検査
6. 有害事象</td></tr>
<tr><td>統計的手法</td><td>人口統計学的変数及びベースラインの特性：
要約統計量及びカテゴリーごとの頻度分布を算出した．

薬物動態：
血漿中オピカポン濃度の要約統計量及び薬物動態パラメータの要約統計量を空腹時投与又は食後投与においてそれぞれ算出した．空腹時投与及び食後投与の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを比較し，薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．

安全性：
有害事象，副作用，臨床検査，理学的検査及び心電図検査について，空腹時投与及び食後投与ごとに解析した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ONO-2370-03 試験）

実施日	-30～-2 日[1]	第 1 期／第 2 期[2]																		中止時[8]
		投与前日[3]	治験薬投与 1 日目															2 日目		事後検査（7 日目）[4]	
時刻			投与前	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	朝食前	
経過時間（h）				0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24		
同意取得	X																				
治験薬投与				X[5]																	
診察	X	X	X																X	X	X
血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重	X	X	X																X	X	X
身長，BMI	X																				
12 誘導心電図	X	X	X																X	X	X
臨床検査	X	X																	X	X	X
尿中薬物検査，免疫検査	X																				
有害事象[6]				X	----------															X	X
薬物動態用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用薬剤及び併用療法[7]	X	----------																		X	X

1. スクリーニング検査は第 1 期投与前にのみ実施した．
2. 第 1 期治験薬投与及び第 2 期治験薬投与の間の投与間隔は 7 日間（許容範囲±3 日間）とした．
3. 第 1 期及び第 2 期ともに，治験薬投与前日から治験薬投与 2 日目まで入所した．
4. 第 1 期及び第 2 期ともに，事後検査は治験薬投与 7 日目（許容範囲±3 日）に実施した．第 1 期事後検査は，第 2 期投与前日の検査と兼ねて実施した．
5. 治験薬は，9 時を目安に投与した．空腹時投与において，治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．また，食後投与において，治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで規定の食事（標準食）及び水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は規定の食事摂取時及び投与時以外の飲水も禁止した．なお，第 1 期及び第 2 期ともに治験薬投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持した．
6. 第 1 期投与後から最終の検査終了までとした．
7. 第 1 期投与前 14 日から最終の検査終了までとした．
8. 事後検査の許容範囲内に中止した場合は，中止時検査のデータを事後検査のデータとして取扱うことができることとした．

BMI = 体格指数．

出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）表 9.5.1.1-1］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した.

Safety Set（SAF）は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とし，12 名が採用された.

組み入れられた 12 名すべての被験者が治験を完了した．治験実施計画書から逸脱した被験者は認められなかった.

薬物動態解析対象集団は，Good Clinical Practice（GCP）不遵守例ではなく，治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち，血漿中薬物濃度測定結果が 1 時点以上得られた被験者の集団とした．解析除外例はなく，A 群 6 名及び B 群 6 名，合計 12 名を薬物動態解析対象集団とした.

表 2.7.6.1-3 被験者の内訳（ONO-2370-03 試験）
解析対象集団：SAF

	A群 N = 6	B群 N = 6
SAF	6	6
不適格例	0	0
GCP不遵守例	0	0
中止・脱落例	0	0
処置違反例	0	0
薬物動態解析対象集団	6	6
薬物動態評価項目未観察例	0	0

A 群：第 1 期（空腹時），第 2 期（食後）
B 群：第 1 期（食後），第 2 期（空腹時）
SAF = Safety Set；GCP = Good Clinical Practice.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）表 10.1-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-4 に示した.

人口統計学的特性及び他の基準値の特性において，結果の解釈に影響するような差異は A 群及び B 群間で認められなかった.

表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（性別，年齢，身長，体重及び BMI）（ONO-2370-03 試験）
解析対象集団：SAF

	A群 N = 6 n （%）	B群 N = 6 n （%）
性別		
男性	6 (100.0)	6 (100.0)
年齢（歳）		
20-24	2 (33.3)	1 (16.7)
25-29	1 (16.7)	
30-34		4 (66.7)
40-45	3 (50.0)	1 (16.7)
Mean (SD)	33.8 (11.2)	31.5 (5.3)
Median	34.0	30.5
Min - Max	22 - 45	24 - 40
身長（cm）		
160 - <170	1 (16.7)	3 (50.0)
170 - <180	5 (83.3)	2 (33.3)
>=180		1 (16.7)
Mean (SD)	170.70 (1.40)	169.80 (6.57)
Median	170.75	169.95
Min - Max	168.3 - 172.3	163.0 - 180.3
体重（kg）		
50 - <60	1 (16.7)	1 (16.7)
60 - <70	3 (50.0)	2 (33.3)
>=70	2 (33.3)	3 (50.0)
Mean (SD)	70.07 (10.28)	67.52 (8.77)
Median	69.20	69.85
Min - Max	59.7 - 88.1	51.4 - 74.9
BMI（kg/m^2）		
18.5 - <22.0	2 (33.3)	2 (33.3)
22.0 - <25.0	2 (33.3)	1 (16.7)
25.0 - <30.0	2 (33.3)	3 (50.0)
Mean (SD)	24.05 (3.40)	23.42 (2.90)
Median	23.60	25.00
Min - Max	20.6 - 29.7	19.3 - 25.7

A 群：第 1 期（空腹時），第 2 期（食後）
B 群：第 1 期（食後），第 2 期（空腹時）
BMI＝ 体格指数；SD＝ 標準偏差；Min＝ 最小値；Max＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）表 11.2-1］

3)　治験薬の投与状況

すべての被験者において，治験実施計画書の規定どおり治験薬が投与された.

2.7.6.1.3　薬物動態の結果

1)　薬物動態

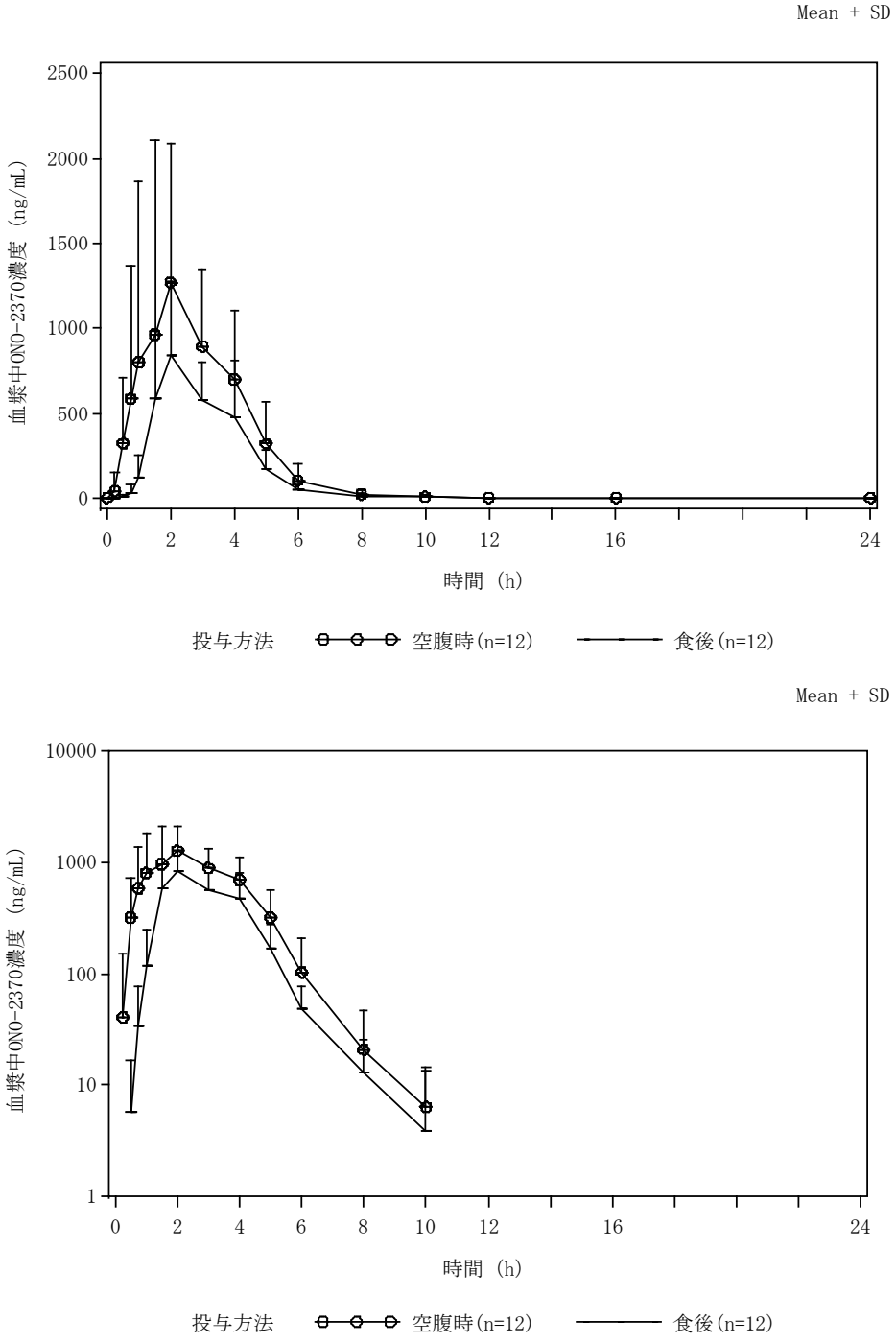
日本人健康成人男性 12 名を対象にオピカポンの最終製剤を 50 mg の投与量で空腹時及び食後単回投与したときの，平均血漿中オピカポン濃度推移を図 2.7.6.1-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-5 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の評価を表 2.7.6.1-6 に示した．なお，食後投与の 1 名が統計解析計画書の定義を満たさなかったので，食後投与の AUCinf，T1/2 及び CL/F は 11 名で算出した.

空腹時投与及び食後投与での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）について，Cmax はそれぞれ 1910±786 ng/mL 及び 999±349 ng/mL，AUClast はそれぞれ 4060±1420 ng·h/mL 及び 2290±704 ng·h/mL，AUCinf はそれぞれ 4090±1410 ng·h/mL 及び 2360±725 ng·h/mL であった.

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

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

図 2.7.6.1-1　日本人健康成人男性を対象にオピカポン 50 mg を空腹時及び食後単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（ONO-2370-03 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



上図：実数軸，下図：対数軸
ONO-2370＝ オピカポン；SD＝ 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）図 11.4.1-1］

表 2.7.6.1-5　日本人健康成人男性を対象にオピカポン 50 mg を空腹時及び食後単回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の要約統計量（ONO-2370-03 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

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

---: 算出不要
SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値；CV = 変動係数.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）表 11.4.1-1］

表 2.7.6.1-6　日本人健康成人男性を対象にオピカポン 50 mg を空腹時及び食後単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の評価（ONO-2370-03 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

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

モデル式: log（薬物動態パラメータ）　=　投与方法効果 ＋ 時期効果 ＋ 群効果 ＋ 被験者 ＋ ε

出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）表 11.4.1-2］

2.7.6.1.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集期間は，治験薬投与後から事後検査までとした．

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA/J）を用いて読み替えることとした．

集計対象は，第 1 期投与後から第 1 期事後検査終了までに発現した有害事象及び第 2 期投与後から最終検査終了までに発現した有害事象とすることとした．

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「多分関連なし」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計することとした．

（1） 有害事象の要約

本治験における有害事象及び副作用の発現頻度の詳細を表 2.7.6.1-7 に示した．

本治験において，有害事象及び副作用は認められなかった．

表 2.7.6.1-7 有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（ONO-2370-03 試験）
解析対象集団：SAF

投与方法	空腹時投与		食後投与	
対象者数	N = 12		N = 12	
	n	(%)	n	(%)
有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数[a)]	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)

a）因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，副作用として集計することとした．

出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ONO-2370-03 試験）表 12.2-1］

（2） 有害事象の分析

該当なし

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった.

3） 臨床検査値

治験期間を通して，臨床上問題となる変動は認められなかった.

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

医師の診察，理学的検査及び心電図検査で，臨床上問題となる変動や事象は認められなかった.

2.7.6.1.5 結論

本治験において，日本人健康成人男性にオピカポンの最終製剤を 50 mg の投与量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態プロファイルが明らかとなった．その際，薬物動態に及ぼす食事の影響が認められた．また，本治験を通して，オピカポンの最終製剤による安全性への影響は認められなかった.

2.7.6.2 Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of BIA 9-1067 25 mg Capsules in Healthy Male Volunteers Following Administration of a 50 mg Dose / Fasted and Fed States（BIA-91067-104 試験）（参考資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（BIA-91067-104 試験）

治験の標題	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of BIA 9-1067 25 mg Capsules in Healthy Male Volunteers Following Administration of a 50 mg Dose / Fasted and Fed States
治験実施計画書番号	BIA-91067-104
治験実施施設	[redacted]（カナダ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の初回入所日）：2008 年 5 月 24 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2008 年 6 月 27 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	健康成人男性を対象に BIA 9-1067（以下，オピカポン）を投与したときの薬物動態及び忍容性に及ぼす食事の影響を明らかにする．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，健康成人男性 12 名を空腹条件及び食後条件でオピカポンをそれぞれ単回経口投与する 2 つの投与順序のいずれかに 6 名ずつ無作為割付した． 本治験は，スクリーニング期［治験薬初回投与 29 日前（Day -28）～Day 0］，投与期 1（Day 0～Day 2），投与期 2（Day 7～Day 9）及び事後検査（Day 23）で構成した．2 回の治験薬投与の間に wash-out 期間（7 日間以上）を設けた．

	Period 1	Period 2
Sequence 1 (n= 6)	Fed	Fasted
Sequence 2 (n= 6)	Fasted	Fed

投与期 1（Day 0～Day 2）：
被験者は Day 0 に入所し，終夜（10 時間以上）絶食した．Day 1 に，割り付けられた投与順序に従って空腹条件又は食後条件でオピカポンを単回投与された．Day 2 に，投与 24 時間後の規定の観察・検査を終了後，退所した．
投与期 2（Day 7～Day 9）：
被験者は Day 7 に再入所し，終夜（10 時間以上）絶食した．Day 8 に，割り付けられた投与順序に従って空腹条件又は食後条件（投与期 1 と異なる投与条件）でオピカポンを単回投与された．Day 9 に，投与 24 時間後の規定の観察・検査を終了後，退所した．
事後検査［Day 23（外来）］：
被験者は前回の血液検体採取日から 14 日以上あけて来所した．規定の観察・検査を受け，全スケジュールを完了した．

被験者数	計画時：12 名 解析時：12 名（うち，早期脱落 1 名）
対象	健康成人男性
主な組入れ基準	・ 男性 ・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下 ・ 体格指数が 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満 ・ 健康成人［既往歴，理学的検査（バイタルサインを含む），12 誘導心電図，神経学的検査及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査及び尿検査）に基づき判断］

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（BIA-91067-104 試験）（続き）

主な組入れ基準（続き）	・　軽度の喫煙者［治験薬初回投与日（Day 1）の 3 カ月以上前から，タバコ 10 本／日を超えて喫煙していない者］，非喫煙者又は Day 1 の 12 カ月以上前から禁煙の過去喫煙者 ・　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査，B 型肝炎表面（HBs）抗原検査及び C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で陰性の者 ・　アルコール及び依存性薬物の尿検査で陰性の者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： 25 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
投与方法	オピカポン 50 mg（2×25 mg カプセル）単回投与 7 日間以上の間隔を空けて，空腹条件及び食後条件でそれぞれ単回投与した． 空腹条件： 終夜（10 時間以上）絶食した後，朝に，室温で保管された 240 mL の水とともに治験薬を経口投与した．投与後 4 時間は絶食とした． 食後条件： 終夜（10 時間以上）絶食した後，朝に，標準化された高脂肪・高カロリー食を摂取し，朝食開始 30 分後に，室温で保管された 240 mL の水とともに治験薬を経口投与した．投与後 4 時間は絶食とした． いずれの投与条件でも，治験薬投与後 4 時間以降に昼食が提供された．それ以降の夕食及び軽食は，それぞれ治験薬投与の約 9 及び 12.5 時間後に提供された． 投与前後 2 時間の飲水は不可とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験薬投与 28 日前から治験期間を通して，代謝酵素に影響を及ぼす薬剤や処方箋薬（MAO 阻害薬を含む）の使用を禁止した． また，治験薬投与 7 日前から治験期間を通して，市販薬の使用を禁止した．風邪薬，アセチルサリチル酸，治療効果が期待されるビタミン剤や自然食品，及び制酸薬についても，これらの制限を適用した．ビタミン剤の使用については，非治療用量内で栄養補給を目的とする場合は許容されたが（治験担当医師又は指名された者により判断），投与 48 時間以上前から治験期間中は使用禁止とした． 治験実施計画書で規定されていない薬（市販薬を含む）が，治験薬の投与開始以降～治験完了前に使用された場合は，治験担当医師（又は指名された者）又は治験依頼者が，使用された薬の種類や使用時期などを考慮し，被験者の継続可否を決定した．
評価基準	薬物動態： オピカポンの血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，AUClast，AUCinf，AUClast/inf，Kel，Tmax 及び T1/2 安全性： 有害事象，理学的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び臨床検査
統計的手法	薬物動態： すべての薬物動態パラメータについて，要約統計量（平均値，標準偏差及び変動係数）を算出した．Tmax は中央値を算出した． Tmax はノンパラメトリックな手法を用いて解析した．有意水準は 5%（両側検定）とした．Tmax の検定には Wilcoxon 順位和検定を用いた． その他の薬物動態パラメータの統計解析には分散分析を用いた．自然対数変換後の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の両側 90%信頼区間を算出した． 安全性： 仮説検定は実施せず，空腹時投与と食後投与間でみられた傾向について要約データを考察した．

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（BIA-91067-104 試験）

	Pre-Study	Period 1			Wash-Out	Period 2			Follow-up Visit
Days*	-28 to 0	0	1	2	1-7	7	8	9	23
Informed Consent Form Signed **	X								
Admission to Unit		X				X			
Discharge				X				X	
Medical History	X								
Medical History Update		X				X			X
Physical Examination	X	X				X			X
Laboratory Tests	X	X***		X***		X***		X***	X***
HIV, HBsAg and anti-HCV Tests	X								
Urine Ethyl Alcohol and Drugs of Abuse Screening	X	X				X			
Neurological Function Tests	X								
ECG	X	X				X			X
Vital Signs	X	X	X	X		X	X	X	X
Drug Administration			X				X		
Blood Sampling			X	X			X	X	
Adverse Event Monitoring			X	X	X	X	X	X	X

* The days assigned to each period may have changed according to the exact wash-out determined between each period of the study.
** The last version must have been signed prior to the subject's inclusion (first drug administration).
*** Hematology and biochemistry only.

HIV = ヒト免疫不全ウイルス；HBs = B 型肝炎表面；Ag = 抗原；HCV = C 型肝炎ウイルス；ECG = 心電図.
出典［総括報告書 5.3.1.1-2（BIA-91067-104 試験）Table 1］

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされたすべての被験者が選択基準に合致し，除外基準に抵触しなかった．

治験に組み入れられた健康成人男性 12 名のうち，11 名が Day 1 及び Day 8 に空腹条件又は食後条件でオピカポンをそれぞれ単回経口投与され，治験を完了した．残り 1 名は，投与期 2 の治験薬投与前に有害事象（軽度の貧血）が原因で治験を中止した．当該被験者は，Day 1 に食後条件でのみ，オピカポンを単回経口投与された．

治験実施計画書からの逸脱はいずれも生物学的同等性の評価又は被験者の安全性に影響を与えない軽微なものであったと判断された．

本治験では，治験薬を投与されたすべての被験者から得られた試料を分析対象とすることとした．薬物動態の解析には，12 名すべての被験者が含められた．

ただし，治験を中止した 1 名は投与期 2 の薬物動態パラメータが得られなかったため，薬物動態の主要な統計比較の対象から除外した．したがって，すべての薬物動態パラメータの統計解析対象となった被験者は 11 名であった．その他の追加統計解析では，治験中止により対応のあるデータが得られなかった 1 名も含む 12 名を対象とした．

安全性の解析には，12 名すべての被験者が含められた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験に組み入れられた 12 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示した．

表 2.7.6.2-3　人口統計学的特性（BIA-91067-104 試験）

Subject #	Sex	Race	Age (years)	Height* (cm)	Weight* (Kg)	BMI (Kg/m^2)	Smoking habits**	
							Yes/No	Comments***
[redacted]	Male	White	4[redacted]	171.0	73.5	25.1	Yes	7/day
	Male	Other	2[redacted]	171.0	64.4	22.0	Yes	1/day
	Male	White	2[redacted]	165.0	64.8	23.8	Yes	8/day
	Male	White	1[redacted]	181.0	76.3	23.3	No	N/AP
	Male	White	2[redacted]	177.0	86.5	27.6	No	N/AP
	Male	Black	2[redacted]	188.0	99.3	28.1	No	N/AP
	Male	White	3[redacted]	166.0	74.7	27.1	No	N/AP
	Male	White	3[redacted]	171.0	81.6	27.9	No	N/AP
	Male	White	2[redacted]	182.0	96.8	29.2	Yes	stopped 20[redacted]/[redacted]
	Male	White	3[redacted]	168.0	73.7	26.1	Yes	6/day
	Male	White	3[redacted]	182.0	89.8	27.1	No	N/AP
	Male	White	3[redacted]	161.0	65.4	25.2	No	N/AP
		MEAN	30	173.6	78.9	26.0		
		S.D.	8	8.3	12.0	2.2		
		MIN	18	161.0	64.4	22.0		
		MAX	43	188.0	99.3	29.2		
		n	12	12	12	12		

* Without shoes

** Smoking habits at the time of the trial, no (includes non and ex-smokers), and yes includes equivalent smokers

*** If Yes: quantity per day (one cigarette = one pipe = one cigar) or date stopped; if No: N/AP

BMI＝ 体格指数；S.D.＝ 標準偏差；MIN＝ 最小値；MAX＝ 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.1-2（BIA-91067-104 試験）Table 4］

3） 治験薬の投与状況

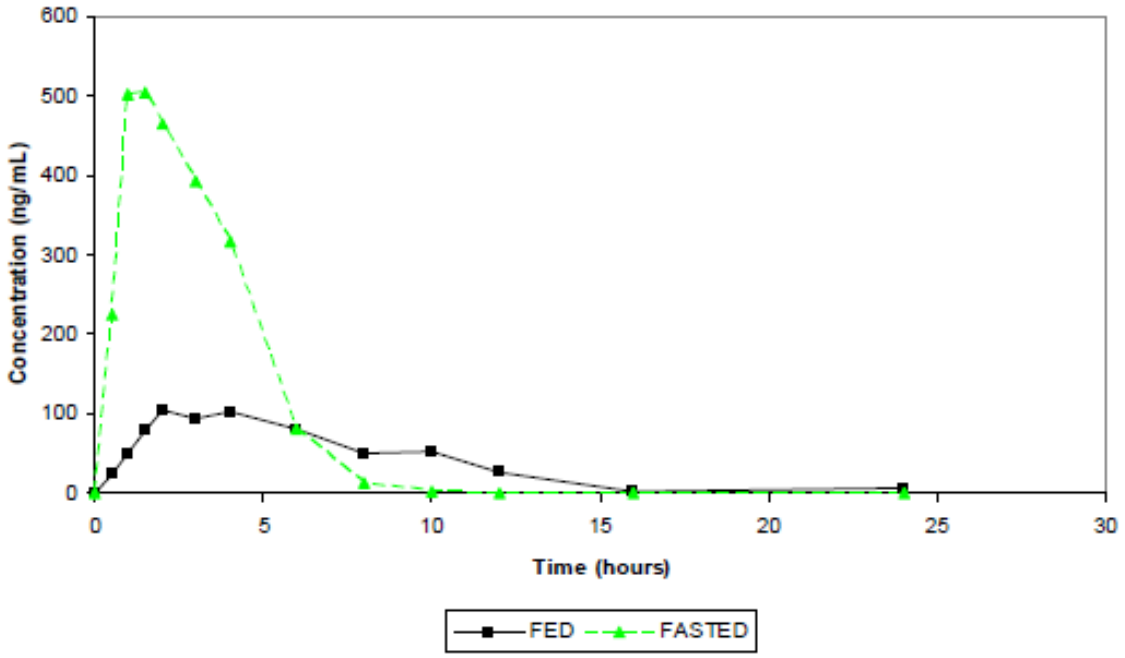
治験に組み入れられた 12 名のうち 11 名の被験者に，治験実施計画書の規定どおり，クロスオーバー法により，Day 1 及び Day 8 の朝に空腹条件又は食後条件でオピカポン 50 mg がそれぞれ単回経口投与された．治験薬投与は，7 日間の wash-out 期間を空けて実施された．残り 1 名の被験者には，Day 1 に食後条件でオピカポン 50 mg が単回経口投与された．

したがって，オピカポン 50 mg を単回食後投与された被験者は 12 名，オピカポン 50 mg を単回空腹時投与された被験者は 11 名であった．

2.7.6.2.3 薬物動態の結果

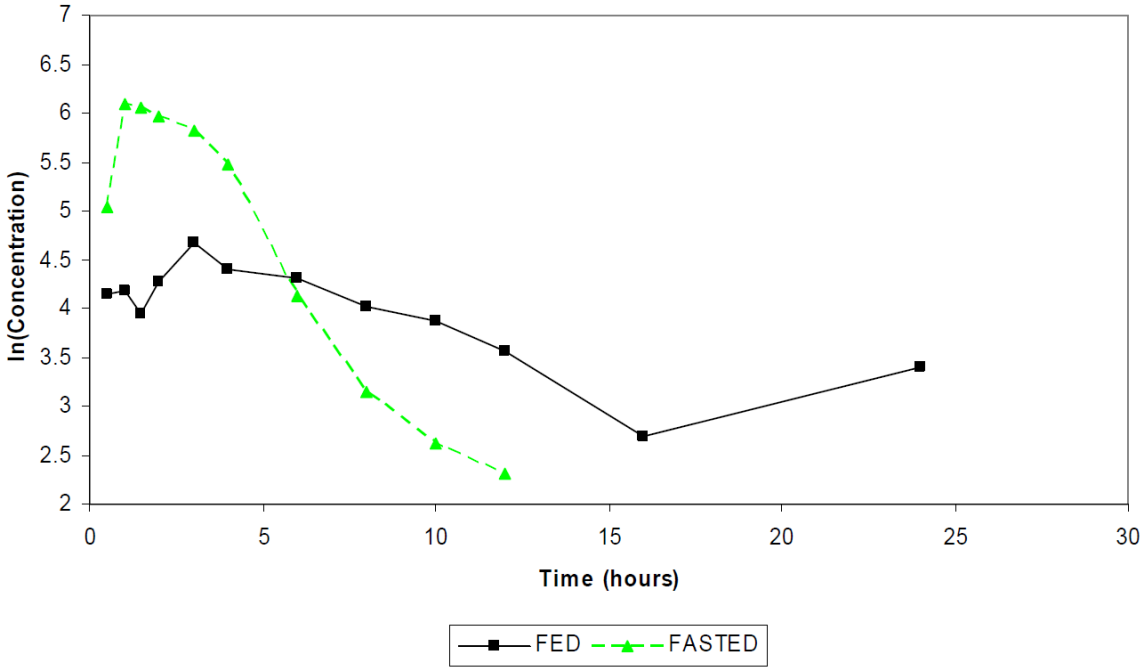
健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示した．平均血漿中オピカポン濃度の算出には，オピカポン 50 mg を単回食後投与された 12 名及び単回空腹時投与された 11 名のデータが用いられた．

図 2.7.6.2-1 健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-104 試験）



食後投与された被験者 n = 12，空腹時投与された被験者 n = 11.
実数軸
出典［総括報告書 5.3.1.1-2（BIA-91067-104 試験）Figure 1］

図 2.7.6.2-2　健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を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（BIA-91067-104 試験）



食後投与された被験者 n = 12，空腹時投与された被験者 n = 11.
対数軸
出典［総括報告書 5.3.1.1-2（BIA-91067-104 試験）Figure 2］

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び食事の影響の検定結果を表 2.7.6.2-4 に，オピカポンの相対的バイオアベイラビリティの評価基準となる薬物動態パラメータの被験者内変動係数，幾何平均値並びに幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.2-5 に示した．血漿中オピカポンの薬物動態パラメータの統計解析には，空腹時投与及び食後投与の対応のあるデータが得られ，薬物動態の主要な統計比較の対象となった 11 名のデータが用いられた．

Cmax の平均値は食後投与及び空腹時投与でそれぞれ 238.2 ng/mL 及び 635.0 ng/mL であり，幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）は 31.73%（90%信頼区間：22.78～44.20%）であった．

Tmax の中央値は食後投与及び空腹時投与でそれぞれ 4.00 時間及び 1.50 時間であった．

AUClast の平均値は食後投与及び空腹時投与でそれぞれ 879.2 ng·h/mL 及び 1989.5 ng·h/mL であり，幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）は 47.11%（90%信頼区間：37.09～59.85%）であった．

AUCinf の平均値は食後投与及び空腹時投与でそれぞれ 1027.2 ng·h/mL 及び 2113.6 ng·h/mL であり，幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）は 49.43%（90%信頼区間：41.24～59.26%）であった．

T1/2 の平均値は食後投与及び空腹時投与でそれぞれ 3.35 時間及び 1.19 時間であった.

これらの結果から，オピカポン 50 mg（2×25 mg カプセル）を単回経口投与したときのオピカポンのバイオアベイラビリティは空腹時投与と食後投与の間で同等ではなく，オピカポンの薬物動態が食事の影響を受けることが示された.

高脂肪・高カロリー食の摂取直後にオピカポンを投与することにより，空腹時投与と比べて，オピカポンの吸収速度及び程度が統計学的に有意に低下した．オピカポンの Cmax 及び AUC は空腹時投与に比べて食後投与で統計学的に有意に低下した．オピカポンの Tmax が空腹時投与に比べて食後投与で統計学的に有意に延長したことから，食事の存在によりオピカポンの吸収が遅延する現象は，胃排出遅延によって説明できる可能性が示唆された.

表 2.7.6.2-4　健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値及び変動係数（%）］及び食事の影響の検定結果（BIA-91067-104 試験）

BIA 9-1067 (Main statistical analysis; n=11)

PARAMETER	Fed		Fasted		F (treatment)	p *
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)		
C_{max} (ng/mL)	238.2	70.7	635.0	39.5	24.84	<0.01
ln (C_{max})	5.2927	11.4	6.3868	5.9	41.50	<0.001
T_{max} (hours) §	4.00	66.3	1.50	62.9	18	<0.05
AUC_T (ng·h/mL)	879.2	32.6	1989.5	49.5	15.95	<0.01
ln (AUC_T)	6.7286	5.1	7.4900	6.4	34.22	<0.001
AUC_∞ (ng·h/mL)	1027.2	53.1	2113.6	43.3	36.53	<0.001
ln (AUC_∞)	6.8416	6.2	7.5771	5.5	52.24	<0.001
$AUC_{T/\infty}$ (%)	90.06	12.1	93.49	17.0	0.75	N.S.
K_{el} ($hours^{-1}$)	0.4021	46.0	0.7581	38.9	15.99	<0.01
$T_{½el}$ (hours)	3.35	141.2	1.19	80.5	2.19	N.S.

* N.S.= Not Significant. Significant whenever p-value < 0.05.
§ For T_{max}, the median is presented and the statistical analysis is based on a non-parametric approach.

BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；T_{max} = Tmax；AUC_T = AUClast；AUC_∞ = AUCinf；$AUC_{T/\infty}$= AUClast/inf；K_{el} = Kel；$T_{1/2el}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.1.1-2（BIA-91067-104 試験）Table 7］

表 2.7.6.2-5　健康成人男性を対象に食後条件及び空腹条件でオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのオピカポンの相対的バイオアベイラビリティの評価基準となる薬物動態パラメータの被験者内変動係数，幾何平均値並びに幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-104 試験）

PARAMETER	INTRA-SUBJECT CV (%)	GEOMETRIC LSMEANS *		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		Fed	Fasted		LOWER	UPPER
C_{max}	43.0	194.6	613.4	31.73	22.78	44.20
AUC_T	30.4	830.2	1762.2	47.11	37.09	59.85
AUC_∞	22.8	941.7	1905.0	49.43	41.24	59.26

* units are ng/mL for C_{max} and ng·h/mL for AUC_T and AUC_∞

n = 11.
C_{max} = Cmax ; AUC_T = AUClast ; AUC_∞ = AUCinf ; CV (%) = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.1.1-2（BIA-91067-104 試験）Table 8］

2.7.6.2.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，治験薬投与開始後から事後検査時までとした.

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 11.0 を用いて読み替えた.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Certain）」の 5 段階で評価された．「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした.

（1）　有害事象の要約

有害事象は，安全性の解析対象の 7/12 名（58.3%）に 11 件報告された．治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．治験中止の原因となった有害事象は 1 名に発現した（軽度の貧血）.

投与条件別では，有害事象は，オピカポンの食後投与では 6/12 名（50.0%），空腹時投与では 4/11 名（36.4%）に発現した.

（2） 有害事象の分析

有害事象の要約及び器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.2-6 に示した.

食後投与及び空腹時投与のいずれでも，有害事象の多くが SOC 別で「神経系障害」の有害事象であり，食後投与では 4/12 名（33.3%）に 5 件，空腹時投与では 3/11 名（27.3%）に 3 件発現した．また，食後投与及び空腹時投与のいずれでも，最も発現頻度が高かった有害事象は傾眠であり，食後投与では 4/12 名（33.3%）に 4 件，空腹時投与では 2/11 名（18.2%）に 2 件発現した.

治験期間中に報告された有害事象は 1 件を除いてすべて，治験薬との因果関係について「関連ないともいえない」と判定され，治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数は，食後投与（6 件）で空腹時投与（4 件）よりも多かった．治験薬との因果関係について「関連なし」と判定された有害事象は 1 件（鼻咽頭炎）のみであり，食後投与で 1 名に発現した.

治験中にオピカポンを投与された被験者で，程度が高度の有害事象の報告はなかった．中等度の有害事象は，食後投与で 1 名に 1 件（傾眠）発現した．食後投与で報告された残り 6 件の有害事象及び空腹時投与で報告された 4 件すべての有害事象の程度は軽度であった.

結論として，食後投与でオピカポン 50 mg（2×25 mg カプセル）を単回投与された被験者 1 名あたりの有害事象発現件数［0.58 件（12 名のうち 6 名に 7 件報告）］は，空腹条件でオピカポン 50 mg（2×25 mg カプセル）を単回投与された被験者 1 名あたりの有害事象発現件数［0.36 件（11 名のうち 4 名に 4 件報告）］よりも高値であった.

表 2.7.6.2-6　有害事象の要約及び SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-104 試験）

Parameter	Fed		Fasted	
Number of subjects exposed	12		11	
Number of subjects reporting at least one adverse event	6		4	
Total number of withdrawals	1		0	
Withdrawals due to adverse event (not related to tested drug)	0		0	
Withdrawals due to adverse event (related to tested drug)	1		0	
Total number of adverse events	7		4	
Adverse events at least possibly drug related	6		4	
Nature of adverse events	Number of subjects reporting adverse events	% of subjects exposed	Number of subjects reporting adverse events	% of subjects exposed
血液およびリンパ系障害				
貧血	1	8	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格硬直	0	0	1	9
神経系障害				
注意力障害	1	8	0	0
頭痛	0	0	1	9
傾眠	4	33	2	18
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻咽頭炎	1	8	0	0

事象名：MedDRA/J ver 11.0
SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.1.1-2（BIA-91067-104 試験）Table 3］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．また，治験中止の原因となった有害事象は 1 名に発現した（軽度の貧血）．

3） 臨床検査値

2 つの投与条件間で，臨床的に問題となる変動又は傾向は認められなかった．臨床検査で基準値範囲外の値のうち，投与期 2 の投与前の 1 名に認められたヘモグロビン，ヘマトクリット及び平均赤血球容積の低値が臨床的に問題となる異常値と判断され，有害事象（軽度の貧血）として報告された．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図の結果，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．また，2 つの投与条件間で，臨床的に問題となる変動又は傾向は認められなかった．

2.7.6.2.5 結論

健康成人男性被験者に空腹条件及び食後条件で 50 mg を単回投与したときのオピカポンの忍容性は良好であったと考えられた．2 つの投与条件間で，理学的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図又は臨床検査について臨床的に問題となる変動又は傾向は認められなかった．

本治験の結果から，食事摂取後にオピカポンを投与することによりオピカポンのバイオアベイラビリティが低下することが示された．食事の存在によりオピカポンの吸収速度及び程度は低下し，空腹時投与に比べて最高血漿中濃度到達時間は遅延した．

2.7.6.3 Effect of food on opicapone bioavailability and pharmacodynamics in healthy subjects（BIA-91067-128 **試験**）（**評価資料**）

2.7.6.3.1 **試験方法の概要**

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（BIA-91067-128 試験）

治験の標題	Effect of food on opicapone bioavailability and pharmacodynamics in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-128
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2014 年 11 月 21 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2015 年 1 月 28 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 健康成人を対象に opicapone（OPC，BIA 9-1067；以下，オピカポン）を反復投与したとき，カテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）活性に及ぼす食事の影響を検討する． 副次目的： ・ オピカポンを反復投与したときの薬物動態及び忍容性に及ぼす食事の影響を明らかにする．
試験デザイン	単一施設，非盲検，単一群
治験方法	本治験では，健康成人 28 名を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した． 本治験は，スクリーニング期［治験薬初回投与 28 日前（Day -28）～Day -2］，投与期（Day 1～Day 13）及び事後検査［投与期終了（Day 13）又は早期中止の約 10～14 日後］で構成した． 投与期（Day 1～Day 13）： Day 1 正午～Day 2 朝（入所）： 被験者は Day 1 に入所し，夕方，6 時間以上絶食後にオピカポンを投与された．Day 2 の朝に退所した． Day 2～Day 8（外来）： 被験者は Day 2～Day 8 に毎夕来所し，2 時間以上絶食後にオピカポンを投与された． Day 9 正午～Day 11 夕（入所）： 被験者は Day 9 に再入所し，夕方，6 時間以上絶食後にオピカポンを投与された．Day 10 の夕方に標準食を摂取し（食前 6 時間は絶食），食事開始 30 分後にオピカポンを投与された．Day 11 の夕方，2 時間以上絶食後にオピカポンを投与され，その後退所した． Day 12 及び Day 13（外来）： 被験者は Day 12 の夕方に来所し，2 時間以上絶食後にオピカポンを投与された．Day 13 の夕方に来所し，規定の観察・検査を受け，投与期を終了した．
被験者数	計画時：組入れ被験者数として 28 名，完了被験者数として 24 名以上 解析時：28 名
対象	健康成人
選択基準	・ 同意文書への署名及び治験規制への遵守が可能であり，これらを自ら進んで行える者 ・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 ・ 体格指数 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 ・ 健康成人（既往歴，理学的検査，バイタルサイン，神経学的検査及び 12 誘導心電図に基づき判断）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（BIA-91067-128 試験）（続き 1）

選択基準（続き）	・ スクリーニング時の B 型肝炎表面（HBs）抗原検査，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 抗体検査で陰性の者 ・ スクリーニング時及び入所時（Day 1）の臨床検査結果が臨床的に許容できる者 ・ スクリーニング時及び入所時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者 ・ 非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者 ・ 手術を受けたため，妊娠する可能性のない女性．妊娠する可能性のある場合は，治験期間を通じてホルモン療法以外の効果的な避妊法を実施する女性 ・ スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性，かつ入所時（Day 1）の尿妊娠検査が陰性の女性
除外基準	・ 臨床的に重要な呼吸器系，消化器系，腎臓，肝臓，血液系，リンパ系，神経系，心血管系，精神系，筋骨格系，泌尿器系，免疫系，皮膚，内分泌系の結合組織に疾患若しくは障害を有する者又は既往がある者 ・ 臨床的に重要な手術歴がある者 ・ 血液凝固検査で臨床的に重要な異常がみられる者 ・ 肝機能検査で臨床的に重要な異常がみられる者 ・ アトピー又は薬物過敏症（特に COMT 阻害剤に対する）の既往がある者 ・ 薬剤又はアルコール依存の既往がある者 ・ 週に 14 単位超のアルコールを摂取する者 ・ スクリーニング時又は入所時に明らかな感染又は既知の炎症過程がみられる者 ・ スクリーニング時又は入所時に，悪心，嘔吐，下痢，胸焼けなどの急性消化器症状がみられる者 ・ 入所前 2 週間以内に，安全性又はその他の評価に影響を与えると治験担当医師が判断した薬剤を使用した者 ・ 以前にもオピカポンを投与したことがある者 ・ スクリーニング前 90 日以内に他の治験薬を使用した又は他の治験に参加した者 ・ スクリーニング前 12 カ月以内に 3 つ以上の治験に参加した者 ・ スクリーニング前 3 カ月以内に血液若しくは血液製剤の献血又は輸血をした者 ・ ベジタリアン，ヴィーガン又は医療目的の食事制限をしている者 ・ 治験担当医師と確実なコミュニケーションが取れない者 ・ 治験に関する要望に対して非協力的な者 ・ 妊娠中又は授乳中の女性 ・ 妊娠可能な女性で承認された有効な避妊方法を使用しない者又は経口避妊薬を使用している者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： 50 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
投与方法	オピカポン 50 mg 1 日 1 回 12 日間投与 Day 1：6 時間以上の絶食下で投与 Day 2～Day 8：2 時間以上の絶食下で投与 Day 9：6 時間以上の絶食下で投与 Day 10：標準食を摂取させ（食前 6 時間は絶食），食事開始 30 分後に投与 Day 11～Day 12：2 時間以上の絶食下で投与 治験薬は約 240 mL の水とともに夕に経口投与した．投与前後 2 時間の飲水は不可とした．投与後 2 時間は絶食とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（BIA-91067-128 試験）（続き 2）

前治療及び併用療法	有害事象に対する治療薬を除き，治験期間中の併用薬の使用を禁止した．併用薬が必要となった場合は，用量，投与回数，使用理由などを報告書に記録することとした．
評価基準	薬物動態： オピカポンについて，個々の被験者の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUC24h，AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F 薬力学： 赤血球中 COMT（S-COMT）活性について，個々の被験者の S-COMT 活性の経時推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，TEmax，Emin，AUEC 及び Emax% 安全性： 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図及びその他の安全性評価項目
統計的手法	薬物動態／薬力学： オピカポンの主要な薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ（Cmax，AUClast，AUC24h，AUCinf，Emax%，Emin%及び AUEC24h）を Day 9（空腹時投与）と Day 10（食後投与）の投与時期間で比較するため，分散分析を実施した．検定の手順は，同等性の検定と同様とした．Cmax，AUClast，AUC24h，AUCinf，Emax%，Emin%及び AUEC24h を対数変換し，幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間を算出した．生物学的同等性試験のガイドラインに従い，幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判定した． Tmax 及び TEmax の投与条件間の差の検定では，Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 安全性： 仰臥位血圧，立位血圧，心拍数及び臨床検査値を，被験者別に一覧表に示し，要約［平均値，中央値，標準偏差及び範囲（最小値，最大値）］を表に示した．臨床検査値について，一覧表中の基準値範囲外のデータに印を付けた．

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（BIA-91067-128 試験）

PROCEDURES	Screening	Day 1	Day 2 – 8	Day 9	Day 10	Day 11-12	Day 13 /Discharge	Follow-up
Written informed consent	X							
Medical history	X							
Medical history update		X						X
Physical examination	X							
Physical exam update		X						X
Vital signs (orthostatic pulse rate & blood pressure)	X	X[1]					X	X
Complete neurological examination	X							
12-lead ECG	X	X[2]					X	X
Viral serology	X							
Alcohol and drugs of abuse screen	X	X						
Haematology	X	X					X	X
Coagulation	X	X					X	X
Plasma biochemistry	X	X					X	X
Urinalysis	X	X					X	X
Selection criteria review	X	X						
Enrolment		X						
Blood sampling for opicapone assay[3]				X	X	X		
Blood sampling for S-COMT assay[4]		X	X	X	X	X	X	
Administration of Opicapone[5]		X	X	X	X	X		
Pregnancy test (females)[6]	X	X						X
Adverse events monitoring	x	x	x	x	x	x	x	x

xxx – procedure to be performed continuously; [1] At admission, orthostatic vital signs was be obtained in triplicate at approximately 15 to 30 minutes intervals prior to dosing; [2]At admission, triplicate ECGs was to be obtained at approximately 15 to 30 minute intervals; [3]Blood samples for opicapone assay: On D9 and D10 at pre-OPC dose, $^1/_2$, 1, 2, 3, 4, 6, 12 and 24h post-OPC dose. The 24 h post-dose blood sampling was to be collected before next OPC administration (will be D10 and D11 pre-dose, respectively); [4] Blood samples collected for the opicapone assay was to be used for the S-COMT assay. Samples were also to be taken at D1, D2, D4, D6, D8, D11 and D12 pre-dose and 24 h post-D12 dose (D13); [5]On D1 subjects were to receive 50 mg OPC in the evening after a minimum 6 hours fast. On D9 subjects were to receive 50 mg OPC in the evening after a minimum 6 hours fast. On D10 subjects were to receive the QD dose of 50 mg OPC thirty minutes after the start of moderate meal (with a previous 6 hours fast). On all other days, subjects were to receive 50 mg OPC in the evening after minimum 2 hours fast; [6]Serum pregnancy test only at screening; the remaining pregnancy tests were to be performed in urine.
OPC = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ECG = 心電図；QD = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table A］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 53 名のうち，28 名が治験に登録され，治験薬を投与された．治験薬を投与されたすべての被験者が事後検査を含め，治験を完了した．治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Pharmacokinetic/pharmacodynamic population は，治験で有効なデータが得られたすべての被験者とし，28 名が採用された．

Safety population は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての（治験を完了しなかった被験者を含む）被験者とし，28 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety population の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-3 に示した．

表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性（BIA-91067-128 試験）
解析対象集団：Safety population

Subjects	N	28
Age (Years)	Mean	30.9
	SD	8.56
	Median	31.5
	Minimum	18
	Maximum	44
Gender	Male	14 (50.0%)
	Female	14 (50.0%)
Race	White	26 (93.0%)
	Black	2 (7.0%)
	Asian	0 (0.0%)
	American indian or Alaska native	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0%)
	Other	0 (0.0%)
Body Weight (Kg)	Mean	69.4
	SD	10.23
	Median	68.5
	Minimum	54
	Maximum	90
Height (m)	Mean	170.8
	SD	9.47
	Median	172.0
	Minimum	153
	Maximum	186
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	23.7
	SD	2.47
	Median	23.0
	Minimum	20
	Maximum	29

N = No. of Subjects
SD = Standard Deviation

出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table B］

3)　治験薬の投与状況

登録された 28 名すべての被験者にオピカポン 50 mg が 1 日 1 回夕に 12 日間投与された.

2.7.6.3.3　薬物動態及び薬力学の結果

1)　薬物動態

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間（Day 1～Day 12）反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に示した.

空腹時投与では，オピカポンの Cmax（平均値，以下同様）は 958 ng/mL，AUClast は 2863 ng·h/mL であった．食後投与では，Cmax は 367 ng/mL，AUClast は 1979 ng·h/mL であり，空腹時投与に比べて減少した．Tmax（中央値）は，空腹時投与で 2.0 時間，食後投与では 6.0 時間であり，食後投与で空腹時投与に比べて延長した．なお，AUC24h の平均値は，空腹時投与と食後投与で同程度であった．

表 2.7.6.3-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-128 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{0-24} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
Day 9	958	2.00	2863	2987	2917	38.6	18.5	1.52
Fast	(36.6)	(0.5-3.0)	(31.4)	(30.3)	(30.8)	(33.1)	(34.5)	(29.9)
Day 10	367	6.00	1979	2937	NC	NC	NC	NC
Fed	(32.2)	(3.0-12.0)	(33.3)	(31.6)	-	-	-	-

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hours post-dose; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; V/F = volume of distribution; CL/F = body clearance; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; NC= Not calculated.
n = 28.
C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-24} = AUC24h；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
Tmax は中央値（最小値 - 最大値）を示した.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table C］

オピカポンの全身曝露に及ぼす食事の影響を評価するため，Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）のオピカポンの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.3-5 に示した．

曝露のピーク値及び程度（それぞれ Cmax 及び AUClast により評価）は，空腹時投与と食後投与の間に統計学的に有意な差が認められた．AUC24h は，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である 80.00～125.00%の範囲内であった．

なお，オピカポンの Tmax は，空腹時投与と食後投与の間に統計学的に有意な差が認められた．

表 2.7.6.3-5　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）のオピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-128 試験）

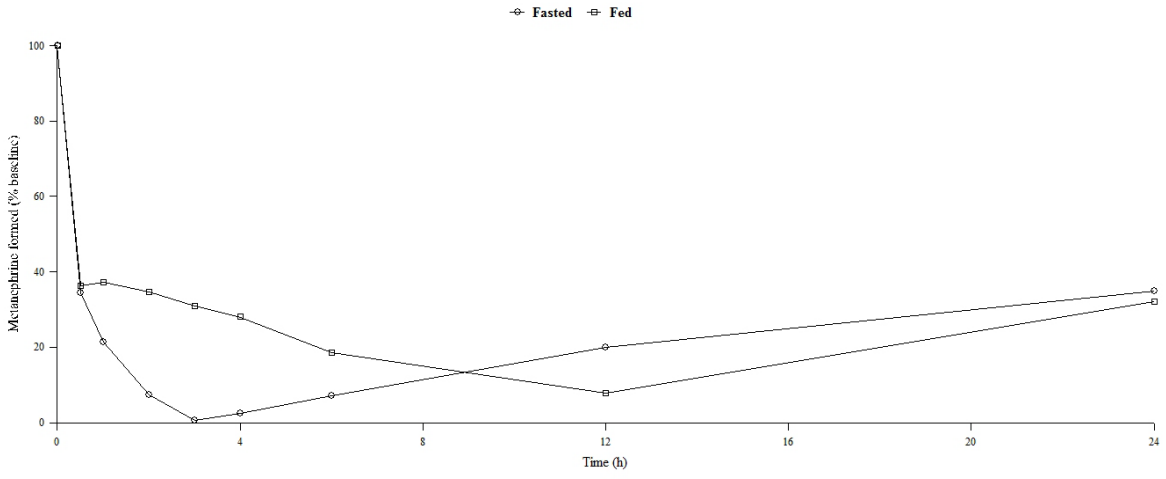
		Opicapone *Test/Reference*
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	38.21 (32.62;44.76)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	68.70 (58.76;80.07)
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	97.68 (84.03;113.56)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	NC

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
n = 28.
Test = 食後投与，Reference = 空腹時投与.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-24} = AUC24h；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；NC = Not calculated.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table D］

2）　薬力学

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間（Day 1～Day 12）反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）におけるベースライン（Day 1 投与前）に対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.3-1 に示した.

図 2.7.6.3-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）におけるベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-128 試験）

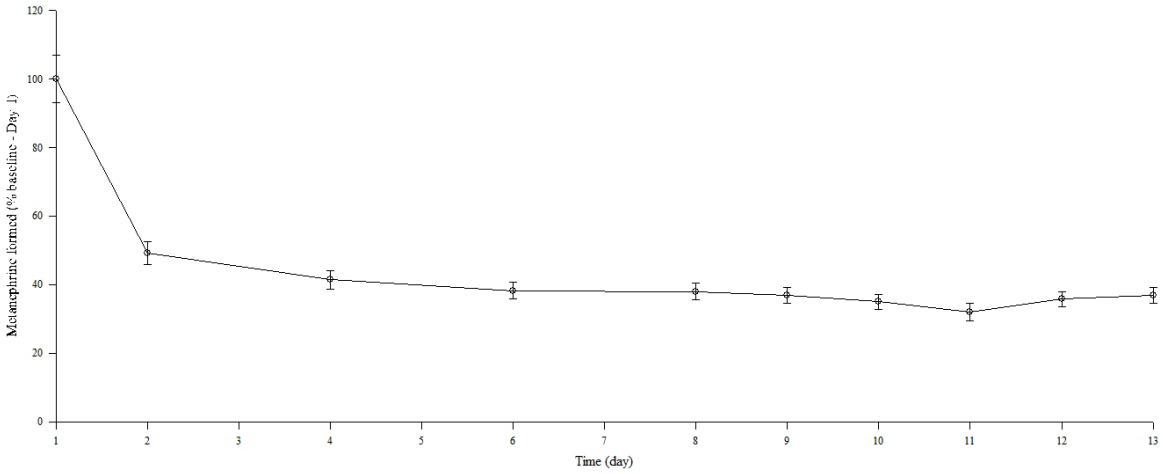


n = 28.
平均値
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Figure B］

オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間（Day 1～Day 12）反復経口投与したときのトラフ時（Day 2～Day 12 投与前及び Day 12 投与 24 時間後）におけるベースライン（Day 1 投与前）に対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.3-2 に示した.

推移図から，24 時間ごと（オピカポンの S-COMT 活性阻害が最小となる時点）の S-COMT 活性（Emin）に対するオピカポンの食後投与の影響は Day 11，Day 12 及び Day 13 で認められず，標準食摂取はオピカポンの S-COMT 活性阻害の定常状態に影響を及ぼさないことが明らかとなった.

図 2.7.6.3-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与（Day 9：空腹時投与，Day 10：食後投与）したときのトラフ時におけるベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-128 試験）



n = 28.
平均値
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Figure D］

Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）の S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.3-6 に示した.

空腹時投与では，S-COMT 活性の最大阻害率［Emax%（平均値，以下同様）］は 99.4%，最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）は 2.34 時間であった．食後投与では，Emax%は空腹時投与と同程度の 95.9%であったが，TEmax は 11.6 時間であり，空腹時投与に比べて延長した．なお，AUEC24h は空腹時投与と比べて食後投与でわずかに高値であった.

表 2.7.6.3-6　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）の S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-128 試験）

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	E_{min} (pmol/mg Hb/h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h)
Day 9 (Fast)	53.0±20.0	0.319±1.69	2.34±1.25	18.8±6.33	99.4±3.16	254±122
Day 10 (Fed)	53.0±20.0	2.72±5.68	11.6±5.00	17.3±7.16	95.9± 8.29	270±152

n = 28.
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_0 = E0h（ベースライン値）；E_{max} = Emax；E_{min} = Emin；t_{Emax} = TEmax；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table E］

S-COMT 活性に及ぼす食事の影響を評価するため，Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）の S-COMT 活性の Emax%，最小阻害率（Emin%）及び AUEC の幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.3-7 に示した.

空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，S-COMT 活性の Emax%及び Emin%ではいずれも生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である 80.00～125.00%の範囲内であったが，AUEC24h では 90%信頼区間の上限が 125.00%をわずかに上回った.

なお，S-COMT 活性の TEmax については，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，空腹時投与と食後投与の間に統計学的に有意な差が認められた（$p<0.0001$）.

表 2.7.6.3-7　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの Day 9（空腹時投与）及び Day 10（食後投与）のオピカポンの主要な薬力学パラメータの幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-128 試験）

		OPC *Test/Reference*
E_{max} (%)	PE (90% CI)	96.17 (93.17;99.28)
$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	PE (90% CI)	105.97 (81.25;138.23)
E_{min} (%)	PE (90% CI)	104.61 (99.78;109.67)

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
n = 28.
Test = 食後投与，Reference = 空腹時投与.
OPC = オピカポン；E_{max} (%) = Emax%；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；E_{min} (%) = Emin%.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table F］

2.7.6.3.4 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の収集は，治験期間中（同意取得から投与期終了後 7～14 日まで；投与期終了時に有害事象が持続している被験者では，回復又は医学的に正当な追跡終了まで）に発現したすべての有害事象を対象とした．なお，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の場合は，収集期間を制限せずに収集することとした．

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 18.0 を用いて読み替えた．

治験薬投与後に発現した又は治験薬投与前から発現していたが，治験薬投与後に悪化がみられた有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義した．

治験薬との因果関係は，「関連なし（not related）」，「多分関連なし（unlikely）」，「関連ないともいえない（possible）」，「多分関連あり（probable）」，「明らかに関連あり（definite）」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

(1) 有害事象の要約

TEAE は 10/28 名（35.7%）に 16 件発現した．このうち，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 9/28 名（32.1%）に発現した 15 件であった．TEAE の程度は，いずれも軽度又は中等度であった．治療薬を要した TEAE は 3 件であった．治験薬の投与中止の原因となった TEAE はなかった．本治験では，死亡又はその他の重篤な有害事象はなかった．

(2) 有害事象の分析

すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.3-8 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛であり 5 名（17.9%）に発現し，次いで腹痛及び疲労が各 2 名（7.1%）に発現した．

表 2.7.6.3-8　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-128 試験）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	OPC/Total (n=28)	
	All treatment emergent AEs	TEAEs considered related to treatment
Number of Subjects [Number of Adverse Events] (% of Subjects)	10 [16] (35.71%)	9 [15] (32.14%)
神経系障害	6 [7] (21.43%)	6 [7] (21.43%)
頭痛	5 [5] (17.86%)	5 [5] (17.86%)
浮動性めまい	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
体位性めまい	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
胃腸障害	3 [5] (10.71%)	3 [5] (10.71%)
腹痛	2 [4] (7.14%)	2 [4] (7.14%)
下痢	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 [2] (7.14%)	2 [2] (7.14%)
疲労	2 [2] (7.14%)	2 [2] (7.14%)
感染症および寄生虫症	1 [1] (3.57%)	0 [0] (0.00%)
鼻咽頭炎	1 [1] (3.57%)	0 [0] (0.00%)
血管障害	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)
ほてり	1 [1] (3.57%)	1 [1] (3.57%)

One subject (# [redacted] presented 2 TEAEs repetitions (abdominal pain) and was counted as 1 for this analysis
事象名：MedDRA/J ver 18.0
OPC＝ オピカポン；AE＝ 有害事象；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.1.1-3（BIA-91067-128 試験）Table G］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．また，有害事象により治験中止に至った被験者はいなかった．

3） 臨床検査値

いずれの臨床検査項目でも，臨床的に問題となる異常，又は明らかな経時的傾向は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

仰臥位血圧，立位血圧及び心拍数について，臨床的に問題となる異常は認められなかった．また，臨床的に重要な心電図の異常も認められなかった．

2.7.6.3.5 結論

オピカポンを標準食摂取後に投与したとき，オピカポンの曝露量が減少したにもかかわらず，S-COMT 活性阻害については，TEmax は遅延したが Emax に対する影響は認められなかった．AUEC は空腹時投与と比べて食後投与でわずかに高値となったが，Emax%及び Emin%への食事の影響は認められなかったことから，標準食摂取は定常状態の S-COMT 活性阻害に影響を及ぼさないと考えられた．したがって，定常状態では，S-COMT 活性阻害に影響を及ぼすことなくオピカポンを標準食摂取下で投与することが可能である．また，本治験では，オピカポンの忍容性は良好であった．