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）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（BIA-91067-120 試験）

治験の標題	Single-dose pharmacokinetics and relative bioavailability of two different formulations of opicapone in healthy volunteers
治験実施計画書番号	BIA-91067-120
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 [redacted] 月 [redacted] 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2014 年 3 月 12 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ Opicapone（OPC；以下，オピカポン）の 2 つの異なる製剤（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）のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討する． 副次目的： ・ オピカポンの 2 つの異なる製剤（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）の忍容性を評価する．
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，可能な限り性別が均等となるように 28 名の健康成人を組み入れ，オピカポンの 2 つの異なる製剤をクロスオーバー法により投与する 2 つの投与順序のいずれかに無作為割付した． 本治験は，スクリーニング期［治験薬初回投与 28 日前（Day -28）～Day -2］，投与期 1 及び 2［各投与期 Day -1～Day 3（約 3 日間）］並びに事後検査（投与期 2 での退所又は早期中止時の 10～14 日後）で構成した．2 回の治験薬投与の間に，washout 期間（14 日間以上）を設けた． 投与期 1 及び 2： 被験者は，治験薬投与日前日（Day -1）に入所した．投与期 1 の Day 1 に無作為割付された投与順序に従って，Day 1 にオピカポンの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を単回経口投与された．Day 3 に，投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した． 事後検査（外来）： 被験者は来所し，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：組入れ被験者数として 28 名（可能な限り性別が均等），完了被験者数として 24 名以上． 解析時：28 名（男性 14 名，女性 14 名）
対象	健康成人
主な組入れ基準	・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 ・ 健康成人（治験開始前の既往歴，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） ・ 非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者 ・ 体格指数 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 ・ 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，治験期間を通じて治験実施計画書で規定されたホルモン療法以外の効果的な避妊法を実施する女性

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（BIA-91067-120 試験）（続き 1）

被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン未粉砕原薬使用 50 mg カプセル剤 バッチ番号 [redacted] オピカポン粉砕原薬使用 50 mg カプセル剤 バッチ番号 [redacted]
投与方法	各投与期の Day 1： オピカポン 50 mg 単回投与 14 日間以上の間隔を空けて，オピカポンの 2 つの異なる製剤（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）1 カプセルを，それぞれ単回投与した． 治験薬は，終夜（8 時間以上）の絶食下で朝に，約 240 mL の水とともに経口投与した．投与後 4 時間以上絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 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 2.7.6.5-2 に示した．
前治療及び併用療法	投与期 1 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被験者は除外した． 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原則禁止とした（治験担当医師と治験依頼者との間で議論され，例外が認められている薬剤は除く）． グレープフルーツ又はグレープフルーツを含有する製品，アルコール及びキサンチン類を含有する刺激性の飲料（コーヒー，茶，チョコレート又はコーラの類）の摂取は，治験薬の投与 48 時間前から投与期を通して禁止した．
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，Tmax，AUClast，AUCinf，(AUCinf - AUClast) / AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/f 薬力学： 個々の被験者の赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，TEmax，AUEC%及び Emax% 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（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査） 妊娠可能な女性に対しては，各投与期の治験薬投与前日（Day -1）に尿妊娠検査を実施した．
統計的手法	薬物動態及び薬力学： 血漿中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（AUClast，AUCinf，Cmax，AUEC48h%及び Emax%）を解析するため，投与順序，投与期及び製剤を固定効果，同一投与順序内の被験者をランダム効果とする分散分析を用いた．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．対数変換後の AUClast，AUCinf，Cmax，AUEC48h%及び Emax%について，異なる製剤間の幾何平均値の比（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%信頼区間を算出し，事前に規定した許容域（80.00～125.00%）に照らして生物学的同等性を評価した．Cmax については，先行試験（BIA-91067-104 試験）で被験者内変動係数（%）が高値（40%超）であったことから，個体内変動が大きい薬物での許容域とされる 72.15～138.59%の範囲内に幾何平均値の比（未粉砕原薬使用カプセル剤／粉砕原薬使用カプセル剤）の 90%信頼区間がある場合に生物学的に同等であると判断することとした． Tmax の製剤間の差の検定では，Wilcoxon 符号付順位検定を用いた．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（BIA-91067-120 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	安全性： すべての安全性評価項目（有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導心電図の結果及びその他の安全性評価項目）を一覧表で示した． 有害事象を医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した． すべての臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果について，適切な要約統計量を算出した．臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査），バイタルサイン及び 12 誘導心電図では，「臨床的に問題となる可能性がある異常値」について，被験者数及び割合を要約表に示し，このうち臨床的に問題となるものを一覧表に示すこととした．

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（BIA-91067-120 試験）

Assessments/procedures	*Screening*	*Period 1*			*Period 2*			*Follow-up / End-of-study visit*
	D-28–D-2	*D-1*	*D1–D2*	*D3*	*D-1*	*D1–D2*	*D3*	
Written informed consent	X							
Vital signs[1]	X	X		X	X		X	X
Medical history	X							
Physical examination	X	X			X			X
Medical history update		X			X			X
Complete neurological examination	X							
12-lead ECG	X	X		X	X		X	X
Haematology, Coagulation	X	X			X		X	X
Biochemistry	X	X			X		X	X
Urinalysis	X	X			X		X	X
HIV, and hepatitis B and C serology	X							
Drugs of abuse and alcohol screen	X	X			X			
Blood samples for PK assays			X[2]	X[2]		X[2]	X[2]	
Verification of the inclusion criteria	X	X			X			
Adverse events monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosing of Opicapone			X[3]			X[3]		
Pregnancy test (females)[4]	X	X			X			X

[1]Vital signs (supine and standing blood pressure and pulse) obtained at Screening, D-1 and D3 of each treatment period, and at the Follow up Visit.
[2]Blood samples for PK assays: pre-OPC dose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 and 48 hours post-dose.
[3]Administration of a single-dose of 50 mg OPC on D1 (dosing day), according to randomisation:
- Formulation clinical non-micronized (Test): 1 capsule 50 mg OPC
- Formulation clinical micronized (Reference): 1 capsule 50 mg OPC
[4]Serum pregnancy test only at screening; the remaining pregnancy tests were performed in urine.
OPC = オピカポン；ECG = 心電図；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；PK = 薬物動態.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Flowchart 1］

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 47 名のうち 28 名が治験に組み入れられた．治験に組み入れられた 28 名すべての被験者は無作為割付された後，オピカポンの 2 つの異なる製剤をそれぞれ単回経口投与され，治験を完了した．

本治験で認められた逸脱はいずれも軽微で，重大な治験実施計画書からの逸脱には該当しなかった．

Randomised set は，治験に組み入れられ，無作為割付されたすべての被験者とし，28 名が採用された．

Safety set は，治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，28 名が採用された．

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic set（PK set）は，治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，薬物動態及び薬力学の結果に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，かつ薬物動態及び薬力学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．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomised set の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-3 に示した．

表 2.7.6.5-3 人口統計学的特性（BIA-91067-120 試験）
解析対象集団：Randomised set

Parameter (unit)	Statistics / Category	Non-micronized / Micronized (N=14)	Micronized / Non-micronized (N=14)	Overall (N=28)
Age (years)	Mean ± SD	32.1 ± 8.5	32.4 ± 10.0	32.3 ± 9.1
	Min-Max	20-45	18-45	18-45
Race	White (N,%)	14 (100)	14 (100)	28 (100)
Sex	Male (N,%)	7 (50.0)	7 (50.0)	14 (50.0)
	Female (N,%)	7 (50.0)	7 (50.0)	14 (50.0)
Height (cm)	Mean ± SD	171.2 ± 7.7	173.1 ± 8.8	172.2 ± 8.2
	Min-Max	155-183	157-188	155-188
Weight (kg)	Mean ± SD	68.7 ± 10.8	71.4 ± 11.1	70.0 ± 10.8
	Min-Max	55-92	47-85	47-92
BMI (kg/m²)	Mean ± SD	23.34 ± 2.39	23.72 ± 2.78	23.53 ± 2.56
	Min-Max	19.6-29.7	19.1-29.0	19.1-29.7

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 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Table 3］

3） 治験薬の投与状況

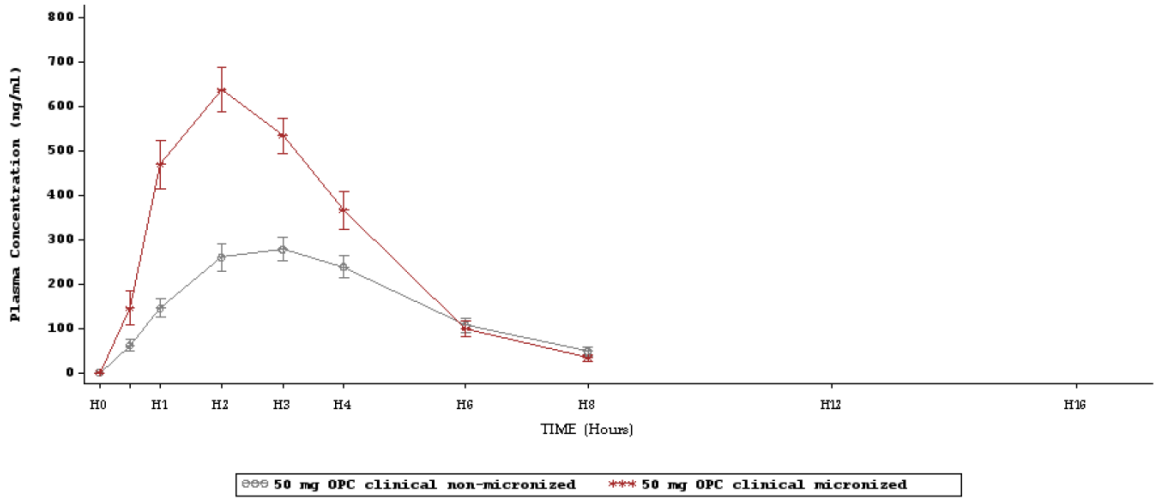
本治験で無作為割付された 28 名のすべての被験者が，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 50 mg を未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤として各 1 カプセルを各投与期の Day 1 の朝に単回経口投与された.

2.7.6.5.3 薬物動態及び薬力学の結果

1） 薬物動態

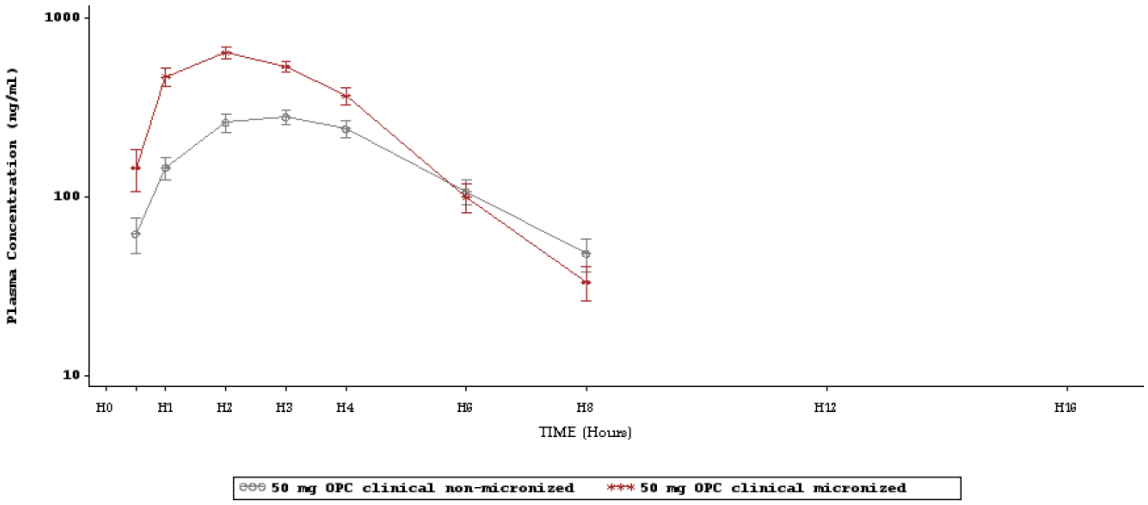
健康成人を対象にオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤及び粉砕原薬使用カプセル剤をそれぞれ単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示した.

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）
解析対象集団：PK set



N = 28.
実数軸：平均値±標準誤差
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Figure 2］

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）
解析対象集団：PK set



N = 28.
対数軸：平均値±標準誤差
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Figure 3］

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-4 に示した.

オピカポンの Cmax 及び AUClast の幾何平均値は，未粉砕原薬使用カプセル剤投与時でそれぞれ 327.8 ng/mL 及び 1152.8 ng·h/mL，粉砕原薬使用カプセル剤投与時でそれぞれ 750.1 ng/mL 及び 2296.5 ng·h/mL であった．また，Tmax の中央値は，未粉砕原薬使用カプセル剤投与時で 2.50 時間，粉砕原薬使用カプセル剤投与時で 2.00 時間であった.

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）

解析対象集団：PK set

Parameter	Micronized OPC	Non-micronized OPC
C_{max} (ng/mL)		
Geometric Mean	**750.1**	**327.8**
SD	184.1	129.6
Geometric CV %	24.2	37.9
t_{max} (h)		
Median	**2.00**	**2.50**
Min	1.00	1.00
Max	4.00	6.00
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		
Geometric Mean	**2296.5**	**1152.8**
SD	778.2	537.5
CV %	30.5	45.4
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)		
Geometric Mean	**2324.1**	**1327.0**
SD	781.8	562.0
Geometric CV %	30.4	43.3
t½(h)		
Geometric Mean	**0.979**	**1.135**
SD	0.283	0.556
Geometric CV %	26.5	39.9
CL/f (L/h)		
Geometric Mean	**21.5**	**37.7**
SD	6.60	17.54
Geometric CV %	30.4	43.3
V/f (L)		
Geometric Mean	**30.4**	**61.7**
SD	9.54	22.62
Geometric CV %	28.5	39.3

OPC = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；CL/f = CL/F；SD = 標準偏差；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Table 5］

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%信頼区間を表 2.7.6.5-5 に示した.

解析の結果，粉砕原薬使用カプセル剤投与に対する未粉砕原薬使用カプセル剤投与の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の許容域に収まらなかったことから，2 つの製剤が生物学的に同等ではないことが示された.

また，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，Tmax について製剤間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.0399）.

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）
解析対象集団：PK set

Analyte	Parameter (unit)	Reference (Micronized) (a)	Test (Non-micronized) (a)	Test / Reference (b)
Opicapone	C_{max} (ng/mL)	750.1 (679.2 ; 828.3)	327.8 (296.8 ; 361.9)	0.437 (0.381 ; 0.501)
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	2296.5 (2037.8 ; 2588.1)	1152.7 (1022.9 ; 1299.1)	0.502 (0.441 ; 0.571)
	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	2324.1 (2078.9 ; 2598.2)	1323.1 (1173.2 ; 1492.3)	0.569 (0.505 ; 0.642)

(a) Geometric LSmean (90% confidence interval); (b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
90% reference confidence interval [0.80 ; 1.25] for AUC_{0-t} and AUC_{0-inf}
90% reference confidence interval [0.72 ; 1.38] for C_{max}
Reference = 粉砕原薬使用カプセル剤，Test = 未粉砕原薬使用カプセル剤.
C_{max} = Cmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; AUC_{0-inf} = AUCinf ; LSmean = 最小二乗平均 ; ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Table 6］

2)　薬力学

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を表 2.7.6.5-6 に，S-COMT 活性阻害率の推移を図 2.7.6.5-3 に示した.

オピカポン 50 mg 投与後の S-COMT 活性阻害率の経時推移について製剤間で違いが認められ，粉砕原薬使用カプセル剤投与時では，未粉砕原薬使用カプセル剤投与時と比べて S-COMT 活性阻害作用が最大値に達するまでの時間が短かった.

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）

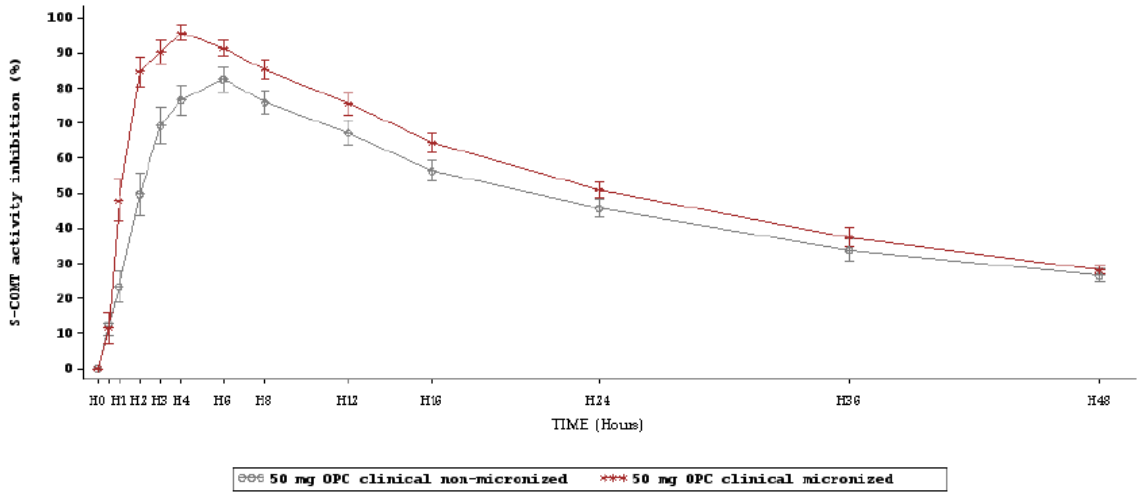
解析対象集団：PK set

	S-COMT activity inhibition (%) (N=28)									
Formulation	**50 mg OPC clinical non-micronized**					**50 mg OPC clinical micronized**				
Visit	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Day 1 H00:30	12.83	17.55	-21.1	17.76	49.2	11.63	23.14	-38.2	6.98	60
Day 1 H01:00	23.43	23.25	-20.4	23.62	65.6	48.02	30.59	1.3	50.98	**100**
Day 1 H02:00	49.8	32.16	-5.5	53.28	**100**	84.67	22.45	25.7	**100**	**100**
Day 1 H03:00	69.29	27.36	-13.8	68.35	**100**	90.36	17.15	37.1	**100**	**100**
Day 1 H04:00	76.58	22.56	4	73.82	**100**	**95.78**	**11.4**	**51.2**	**100**	**100**
Day 1 H06:00	**82.6**	**18.44**	**35.7**	**78.47**	**100**	91.41	12.16	65	**100**	**100**
Day 1 H08:00	75.89	17.9	38.8	73.41	**100**	85.36	14.57	63.5	82.66	**100**
Day 1 H12:00	67.31	18.52	26.5	63.93	**100**	75.6	16.46	58	69.53	**100**
Day 1 H16:00	56.36	15.49	21.8	54.93	**100**	64.41	15.48	48.6	59.82	**100**
Day 2 H24:00	45.78	14.17	16.6	44.63	**100**	51.08	11.77	34.7	50.7	**100**
Day 2 H36:00	33.82	17.03	7.4	33.94	**100**	37.5	14.73	14.4	36.78	**100**
Day 3 H48:00	26.54	9.73	10.2	23.92	49.6	28.16	6.55	15.1	27.82	38.7

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；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Table 7］

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）

解析対象集団：PK set



N = 28.
平均値±標準誤差
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.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Figure 5］

S-COMT 活性の薬力学パラメータ［S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%），最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）及びオピカポン投与前から投与後 48 時間における S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC48h%）］の要約統計量を表 2.7.6.5-7 に示した.

未粉砕原薬使用カプセル剤投与時と比べて粉砕原薬使用カプセル剤投与時で，S-COMT 活性の Emax%は高く（それぞれ 83.90%及び 97.56%），TEmax は短く（それぞれ 4.32 時間及び 2.54 時間），S-COMT 活性阻害作用の持続時間は長かった（AUEC48h%はそれぞれ 2281.94%·h 及び 2618.54%·h）.

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）
解析対象集団：PK set

		S-COMT activity inhibition derived parameters (N=28)			
	Formulation	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**
E_{max} (%)	50 mg OPC clinical non-micronized	83.90	16.90	44.3	100.0
	50 mg OPC clinical micronized	97.56	7.38	70.0	100.0
T_{Emax} (hours)	50 mg OPC clinical non-micronized	4.32	1.79	2.0	8.0
	50 mg OPC clinical micronized	2.54	1.17	1.0	6.0
$AUEC_{(0\text{-}48h)}$ (%.h)	50 mg OPC clinical non-micronized	2281.94	559.09	866.2	3775.4
	50 mg OPC clinical micronized	2618.54	465.81	2105.3	4289.4

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；E_{max} (%) = Emax%；T_{Emax} = TEmax；$AUEC_{(0\text{-}48h)}$ (%.h) = AUEC48h%；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-2（BIA-91067-120 試験）Table 8］

薬物動態及び薬力学の結果（それぞれ表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-7）は一致しており，粉砕原薬使用カプセル剤投与時と比べて未粉砕原薬使用カプセル剤投与時ではオピカポンの曝露量が小さく，これにより S-COMT 活性阻害も低かった.

2.7.6.5.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，同意取得から投与期終了後 10～14 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）とした.

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた.

治験薬投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められていたが治験薬投与後に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Definite）」の 5 段階で評価された．

（1） 有害事象の要約

有害事象は，2 名に 3 件発現した．発現した有害事象はすべて TEAE であり，いずれの被験者も後遺症なしに回復した．重篤な有害事象又は医学的に重要な状態と判断される事象はなく，高度の有害事象もなかった．また，治験中止の原因となった有害事象もなかった．

（2） 有害事象の分析

本治験では，28 名中 2 名に計 3 件の TEAE が発現した．その内訳は，軽度の頭痛 2 件，中等度の筋骨格硬直 1 件であった．

TEAE を発現した 2 名のうち，1 名はオピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤投与時に頭痛を発現し，粉砕原薬使用カプセル剤投与時に筋骨格硬直（報告された事象名：頚部硬直）を発現した．治験薬との因果関係は，頭痛が「関連ないともいえない」，筋骨格硬直が「多分関連なし」と判定された．もう 1 名は，オピカポン 50 mg の未粉砕原薬使用カプセル剤投与時に頭痛を発現し，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

頭痛及び筋骨格硬直を発現した被験者では，筋骨格硬直に対する治療目的で併用薬が使用された．その他に併用薬が使用された被験者はいなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡，その他の重篤な有害事象の発現はなかった．また，治験中止の原因となった有害事象もなかった．

3） 臨床検査値

いずれの臨床検査項目でも，臨床的に重要な変動又は傾向は認められなかった．

また，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果，臨床的に問題となる基準値範囲外の値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

バイタルサイン及び心電図パラメータの評価では，臨床的に重要な変動は認められず，臨床的に問題となる基準値範囲外の値もなかった．また，治験期間を通してすべての理学的検査の結果は正常であり，妊娠検査の結果は陰性であった．

2.7.6.5.5 結論

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単回経口投与したとき，オピカポンの全身曝露の速度及び程度は，粉砕原薬使用カプセル剤と比べて未粉砕原薬使用カプセル剤で低かった．解析の結果，オピカポンの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の許容域に収まらなかったことから，2 つの製剤が生物学的に同等ではないことが示された．また，S-COMT 活性阻害にも製剤間で違いが認められ，未粉砕原薬使用カプセル剤投与時と比べて粉砕原薬使用カプセル剤投与時では，S-COMT 活性の Emax%及び AUEC48h%が高かった．

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ともに，忍容性は良好であった．

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）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（BIA-91067-119 試験）

治験の標題	Relative Bioavailability and Bioequivalence Of Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers
治験実施計画書番号	BIA-91067-119
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の初回入所日）：2014 年 3 月 30 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2014 年 6 月 25 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ Opicapone（BIA 9-1067；以下，オピカポン）の 2 つの異なる製剤［粉砕原薬使用カプセル剤（CM）及び市販カプセル剤（TBM）］の 5，25 及び 50 mg の各含量でのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討する． 副次目的： ・ オピカポンの 2 つの異なる製剤（CM 及び TBM）の忍容性を評価する．
試験デザイン	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
治験方法	本治験は，オピカポン製剤の検討含量別に 3 つのパートで構成した．各パートに，可能な限り性別が均等で，男女それぞれ 12 名以上を含むように 28 名の健康成人を組み入れ，オピカポンの 2 つの異なる製剤をクロスオーバー法により投与する 2 つの投与順序のいずれかに，性別による層別無作為割付する計画とし，85 名が組み入れられた． 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 1 及び 2［各投与期 Day -1～Day 3（約 3.5 日間）］並びに事後検査（投与期 2 での退所又は早期中止の 10～14 日後）で構成した．2 回の治験薬投与の間に，washout 期間（14 日間以上）を設けた． 投与期 1 及び 2： 被験者は，治験薬投与日前日（Day -1）に入所した．投与期 1 の Day 1 に無作為割付された投与順序に従って，Day 1 にオピカポン CM 又は TBM を単回経口投与された．Day 3 の，投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した．
被験者数	計画時：84 名 組入れ被験者数として各パート 28 名（可能な限り性別が均等で，男女それぞれ 12 名以上を含む），完了被験者数として各パート 24 名（計 72 名）以上 解析時：85 名（うち，83 名が治験を完了） パート 1：29 名（うち，28 名が治験を完了） パート 2：28 名（うち，27 名が治験を完了） パート 3：28 名
対象	健康成人
主な組入れ基準	・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 ・ 健康成人（治験開始前の既往歴，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） ・ 非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者 ・ 体格指数 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（BIA-91067-119 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	・　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，治験期間を通じて治験実施計画書で規定されたホルモン療法以外の効果的な避妊法を実施する女性
被験薬 剤形，含量，製造番号	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） バッチ番号 [redacted]（5 mg），[redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg） オピカポン市販 5，25 及び 50 mg カプセル剤（TBM） バッチ番号 [redacted]（5 mg），[redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg）
投与方法	各投与期の Day 1： オピカポンを以下の用量で単回投与 パート 1：5 mg パート 2：25 mg パート 3：50 mg 14 日間以上の間隔を空けて，オピカポンの 2 つの異なる製剤（CM 又は TBM）1 カプセルを，それぞれ単回投与した． 治験薬は，終夜（8 時間以上）の絶食下で朝に，240 mL の水とともに経口投与した．投与後 4 時間以上絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 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 2.7.6.6-2 に示した．
前治療及び併用療法	投与期 1 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被験者は除外した． 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原則禁止とした（治験担当医師と治験依頼者との間で議論され，例外が認められている薬剤は除く）． グレープフルーツ又はグレープフルーツを含有する製品，アルコール及びキサンチン類を含有する刺激性の飲料（コーヒー，茶，チョコレート又はコーラの類）の摂取は，治験薬の投与 48 時間前から投与期を通して禁止した．
評価基準	薬物動態： 血漿中オピカポン濃度に基づき，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，［（AUCinf－AUClast）/AUCinf］×100（%），T1/2，CL/F 及び V/F 薬力学： 個々の被験者の赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，TEmax，AUEC%及び Emax% 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（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査） 妊娠可能な女性に対しては，各投与期の治験薬投与前日（Day -1）に尿妊娠検査を実施した．
統計的手法	薬物動態及び薬力学： 各パートでの血漿中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（AUClast，AUCinf，Cmax，AUEC24h%及び Emax%）を解析するため，投与順序，投与期，性別及び投与された治験薬を固定効果，同一投与順序内の被験者をランダム効果とする分散分析を用いた．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．対数変換後の AUClast，AUCinf，Cmax，AUEC24h%及び Emax%について，異なる製剤間の幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間を用量（製剤含量）ごとに算出し，事前に規定した許容域（80.00～125.00%）に照らして生物学的同等性を評価した．Cmax については，先行試験（BIA-91067-104 試験）で被験者内変動係数（%）が高値（40%超）であったことから，個体内変動が大きい薬物での許容域

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（BIA-91067-119 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	とされる 72.15～138.59%の範囲内に幾何平均値の比（TBM／CM）の 90%信頼区間がある場合に生物学的に同等であると判断することとした. Tmax 及び TEmax の製剤間の差の検定では，Wilcoxon 符号付順位検定を用いた. 安全性： すべての安全性の変数（有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導心電図の結果及びその他の安全性の変数を含む）を一覧表で示した. 有害事象を医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した. すべての臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果について，適切な要約統計量を算出した．臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査），バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，「臨床的に問題となる可能性がある異常値」について要約した.

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（BIA-91067-119 試験）

Assessments/procedures	*Screening*	*Period 1*				*Period 2*				*End of Study / Follow-up*[5]
		A[1]	*P*[1]		*D*[1]	*A*[1]	*P*[1]		*D*[1]	
Day	**D-28 to D-2**	**D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	**D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	
Written informed consent	X									
Medical history	X									
Medical history update		X				X				X
Physical examination[4] (including height and weight)	X[4]									
Physical examination update[4]		X				X				X
Complete neurological examination	X									
12-lead ECG	X	X			X	X			X	X
Vital signs	X	X			X	X			X	X
Haematology, Coagulation	X	X			X	X			X	X
Biochemistry	X	X			X	X			X	X
Urinalysis	X	X			X	X			X	X
HIV, and hepatitis B and C serology	X									
Drugs of abuse and alcohol screen	X	X				X				
Blood samples for PK/PD assays			X----------X[2]				X----------X[2]			
Verification of the selection criteria	X	X				X				
Adverse events monitoring	X----------									----------X
Dosing of Opicapone			X[3]				X[3]			
Serum pregnancy test (females)	X									
Urine pregnancy test (females)		X				X				X

1. A – Admission; P – Procedures between admission and discharge; D – Discharge.
2. Blood samples for PK assays: pre-OPC dose, ½, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 and 48 hours post-dose. Samples collected for PK assays pre-OPC dose, and at 0.5, 1, 2, 4, 6, 12 and 24 hours post-OPC were also used for PD assays. Pre-dose to H4 samples were collected fasted, the H24 and H48 samples were collected before breakfast.
3. Administration of a single oral dose of OPC on Day 1 (dosing day), after at least 8-hour of fast, according to sequence randomisation.
4. Height and weight: only at screening.
5. 10 to 14 days after discharge from the last treatment period (Period 2) or early discontinuation

OPC = オピカポン；ECG = 心電図；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；PK = 薬物動態；PD = 薬力学.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Flowchart 1］

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 124 名のうち 85 名が治験に組み入れられた．各パートに組み入れられたすべての被験者が，無作為割付され，治験薬を 1 回以上投与された．全体で 83 名が治験を完了し，残り 2 名はいずれも，投与期 1 と投与期 2 の間に被験者からの申し出により治験を中止した．

パート 1 では，計画よりも 1 名多く，29 名が組み入れられた．その理由は，投与期 1 にオピカポン CM を投与された 1 名が治験を中止し，予備被験者と交代したためであった．したがって，組み入れられた 29 名のうち治験を完了した被験者は 28 名であった．

パート 2 では，計画どおり 28 名が組み入れられた．ただし，投与期 1 にオピカポン TBM を投与された 1 名が治験を中止したが，予備被験者と交代しなかった．したがって，組み入れられた 28 名のうち治験を完了した被験者は 27 名であった．

パート 3 では，計画どおり 28 名が組み入れられ，そのすべての被験者が治験を完了した．

本治験で認められた逸脱はいずれも軽微で，重大な治験実施計画書からの逸脱には該当しなかった．

Randomised set は，治験に組み入れられ，無作為割付されたすべての被験者とし，85 名（パート 1 が 29 名，パート 2 が 28 名，パート 3 が 28 名）が採用された．

Safety set は，治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，85 名（パート 1 が 29 名，パート 2 が 28 名，パート 3 が 28 名）が採用された．

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic set（PK set）は，治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，薬物動態及び薬力学の結果に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，かつ薬物動態及び薬力学データが得られたすべての被験者とし，85 名（パート 1 が 29 名，パート 2 が 28 名，パート 3 が 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

Randomised set の人口統計学的特性をパート別に表 2.7.6.6-3～表 2.7.6.6-5 に示した．

表 2.7.6.6-3　人口統計学的特性（パート 1）（BIA-91067-119 試験）
解析対象集団：Randomised set（パート 1）

Parameter (unit)	Statistics / Category	5 mg OPC CM / 5 mg OPC TBM (N=15)	5 mg OPC TBM / 5 mg OPC CM (N=14)	Overall (N=29)
Age (years)	Mean ± SD	27.8 ± 7.2	29.3 ± 8.7	28.5 ± 7.8
	Min – Max	18 – 42	20 – 43	18 – 43
Race	White (N,%)	14 (93.3)	12 (85.7)	26 (89.7)
	Black or African American (N,%)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (6.9)
	Asian (N,%)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Sex	Male (N,%)	8 (53.3)	8 (57.1)	16 (55.2)
	Female (N,%)	7 (46.7)	6 (42.9)	13 (44.8)
Height (cm)	Mean ± SD	172.7 ± 9.1	172.9 ± 14.3	172.8 ± 11.7
	Min – Max	160– 188	140 – 194	140 – 194
Weight (kg)	Mean ± SD	67.51 ± 10.34	65.41 ± 11.41	66.50 ± 10.72
	Min – Max	50.8 – 84.2	46.0 – 83.4	46.0 – 84.2
BMI (kg/m²)	Mean ± SD	22.55 ± 2.24	21.78 ± 1.89	22.18 ± 2.08
	Min – Max	18.9 – 28.1	18.5 – 25.7	18.5 – 28.1

OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；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 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 6］

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（パート 2）（BIA-91067-119 試験）
解析対象集団：Randomised set（パート 2）

Parameter (unit)	Statistics / Category	25 mg OPC CM / 25 mg OPC TBM (N=14)	25 mg OPC TBM / 25 mg OPC CM (N=14)	Overall (N=28)
Age (years)	Mean ± SD	30.9 ± 7.6	30.7 ± 7.5	30.8 ± 7.4
	Min – Max	18 – 42	21 – 42	18 – 42
Race	White (N,%)	14 (100)	14 (100)	28 (100)
Sex	Male (N,%)	8 (57.1)	8 (57.1)	16 (57.1)
	Female (N,%)	6 (42.9)	6 (42.9)	12 (42.9)
Height (cm)	Mean ± SD	170.8 ± 9.2	172.5 ± 10.1	171.6 ± 9.5
	Min – Max	158 – 189	157 – 192	157 – 192
Weight (kg)	Mean ± SD	70.20 ± 13.53	65.11 ± 11.97	67.65 ± 12.80
	Min – Max	46.8 – 95.3	47.2 – 83.6	46.8 – 95.3
BMI (kg/m²)	Mean ± SD	23.86 ± 2.72	21.74 ± 2.51	22.80 ± 2.79
	Min – Max	18.5 – 27.6	18.2 – 27.1	18.2 – 27.6

OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；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 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 8］

表 2.7.6.6-5　人口統計学的特性（パート 3）（BIA-91067-119 試験）
解析対象集団：Randomised set（パート 3）

Parameter (unit)	Statistics / Category	50 mg OPC CM / 50 mg OPC TBM (N=14)	50 mg OPC TBM / 50 mg OPC CM (N=14)	Overall (N=28)
Age (years)	Mean ± SD	31.4 ± 9.5	32.1 ± 8.2	31.8 ± 8.7
	Min – Max	18 – 45	21 – 44	18 – 45
Race	White (N,%)	14 (100)	13 (92.9)	27 (96.4)
	Mixed Race (N,%)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.6)
Sex	Male (N,%)	8 (57.1)	8 (57.1)	16 (57.1)
	Female (N,%)	6 (42.9)	6 (42.9)	12 (42.9)
Height (cm)	Mean ± SD	169.6 ± 6.7	173.9 ± 9.0	171.8 ± 8.1
	Min – Max	160 – 179	160 – 191	160 – 191
Weight (kg)	Mean ± SD	71.69 ± 13.56	76.39 ± 12.45	74.04 ± 13.00
	Min – Max	49.3 – 96.0	50.0 – 93.1	49.3 – 96.0
BMI (kg/m²)	Mean ± SD	24.71 ± 3.17	25.14 ± 2.77	24.92 ± 2.93
	Min – Max	19.0 ± 30.0	19.1 ± 29.9	19.0 ± 30.0

OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；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 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 10］

3）　治験薬の投与状況

パート 1 に組み入れられ，無作為割付された 29 名のうち，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 5 mg を CM 及び TBM として各 1 カプセル経口投与された被験者は 28 名であった．残り 1 名は，オピカポン 5 mg を CM の 1 カプセルのみ経口投与された．

パート 2 に組み入れられ，無作為割付された 28 名のうち，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 25 mg を CM 及び TBM として各 1 カプセル経口投与された被験者は 27 名であった．残り 1 名は，オピカポン 25 mg を TBM の 1 カプセルのみ経口投与された．

パート 3 に組み入れられ，無作為割付された 28 名のすべての被験者が，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 50 mg を CM 及び TBM として各 1 カプセル経口投与された．

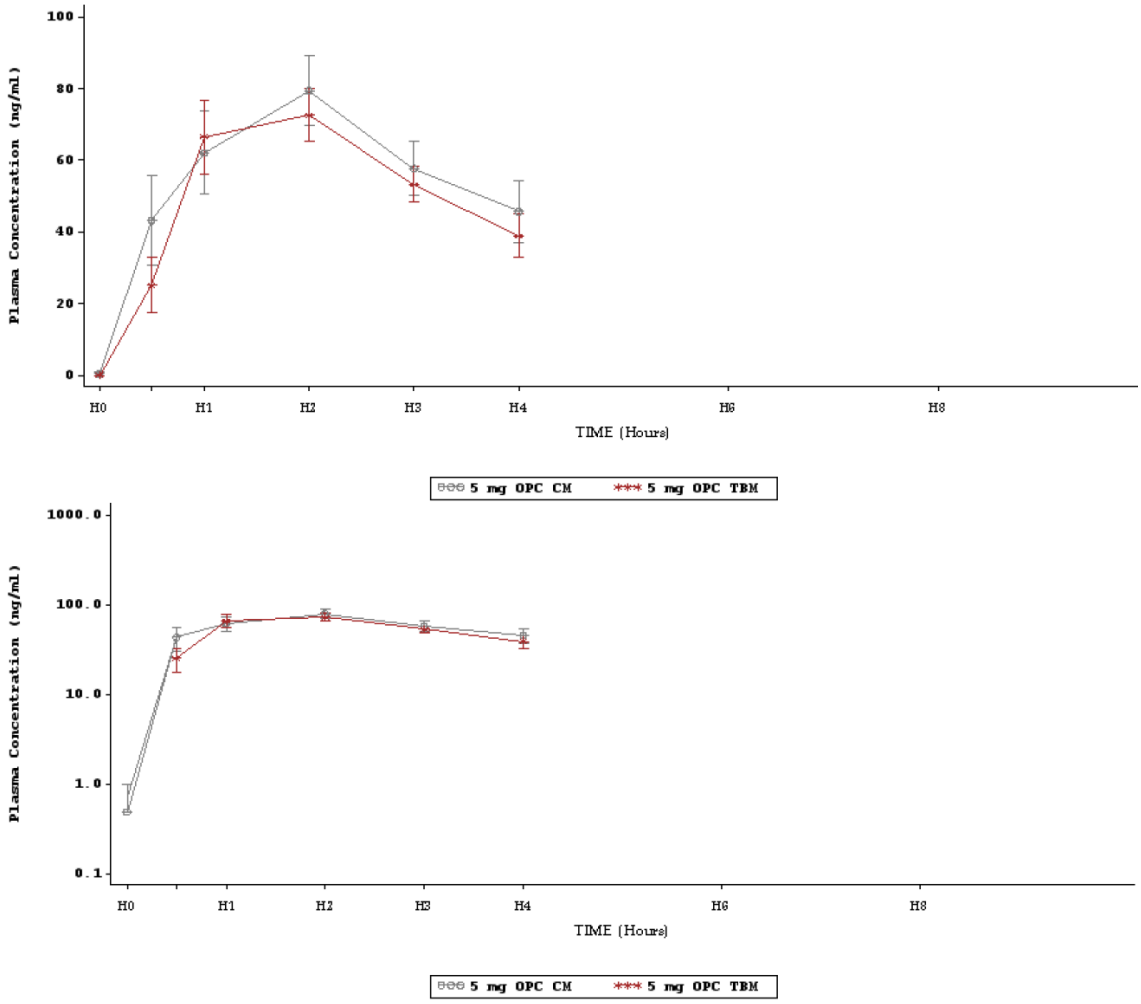
したがって，製剤及び用量別のオピカポン投与被験者数は，CM 5 mg 投与が 29 名，TBM 5 mg 投与が 28 名，CM 25 mg 投与が 27 名，TBM 25 mg 投与が 28 名，CM 50 mg 投与が 28 名，TBM 50 mg 投与が 28 名であり，いずれも各投与期の Day 1 の朝に単回経口投与された．

2.7.6.6.3 薬物動態及び薬力学の結果

1） 薬物動態

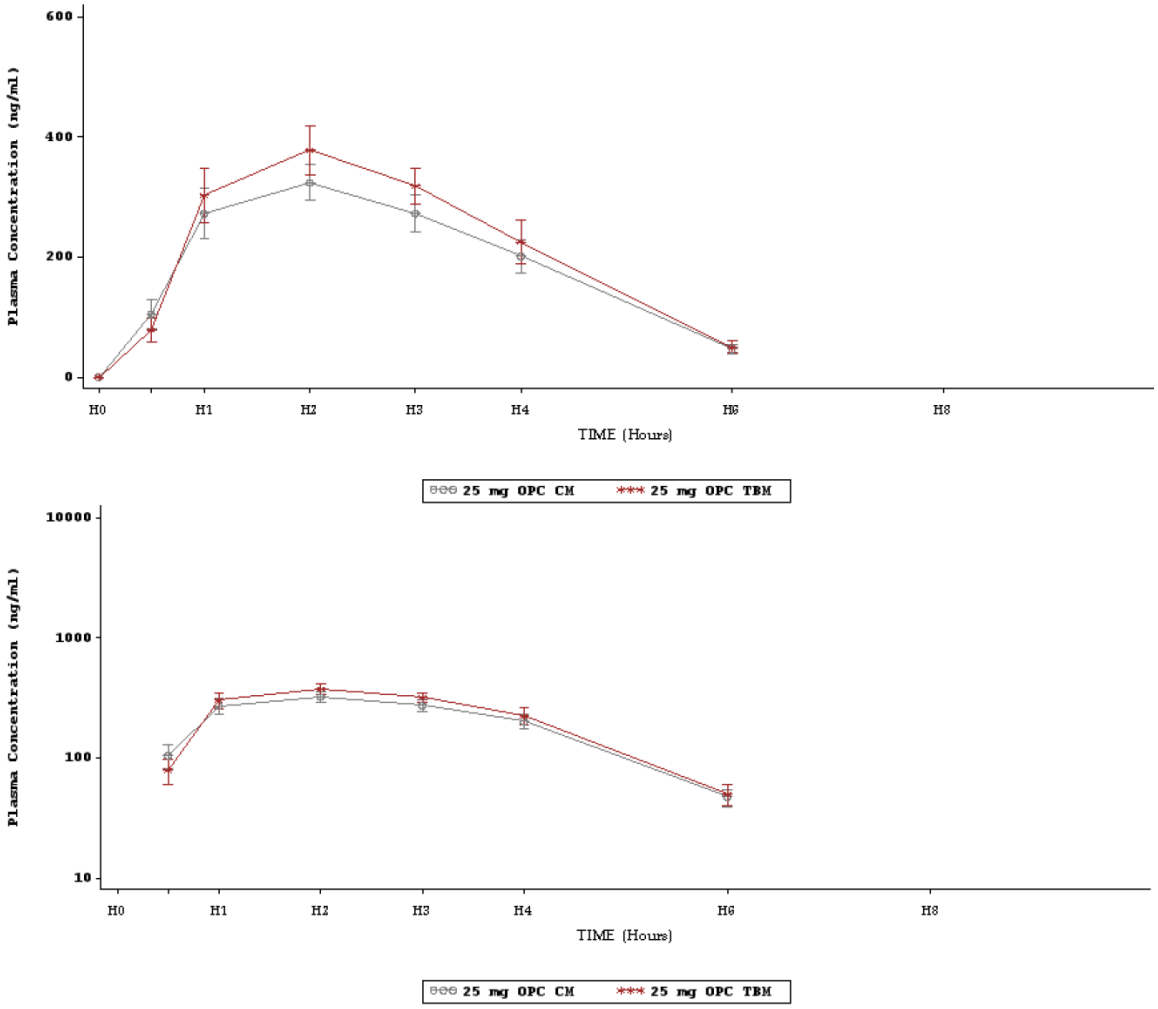
健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5，25 又は 50 mg の用量でそれぞれ単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移をパート別に図 2.7.6.6-1～図 2.7.6.6-3 に示した.

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）
解析対象集団：PK set（パート 1）



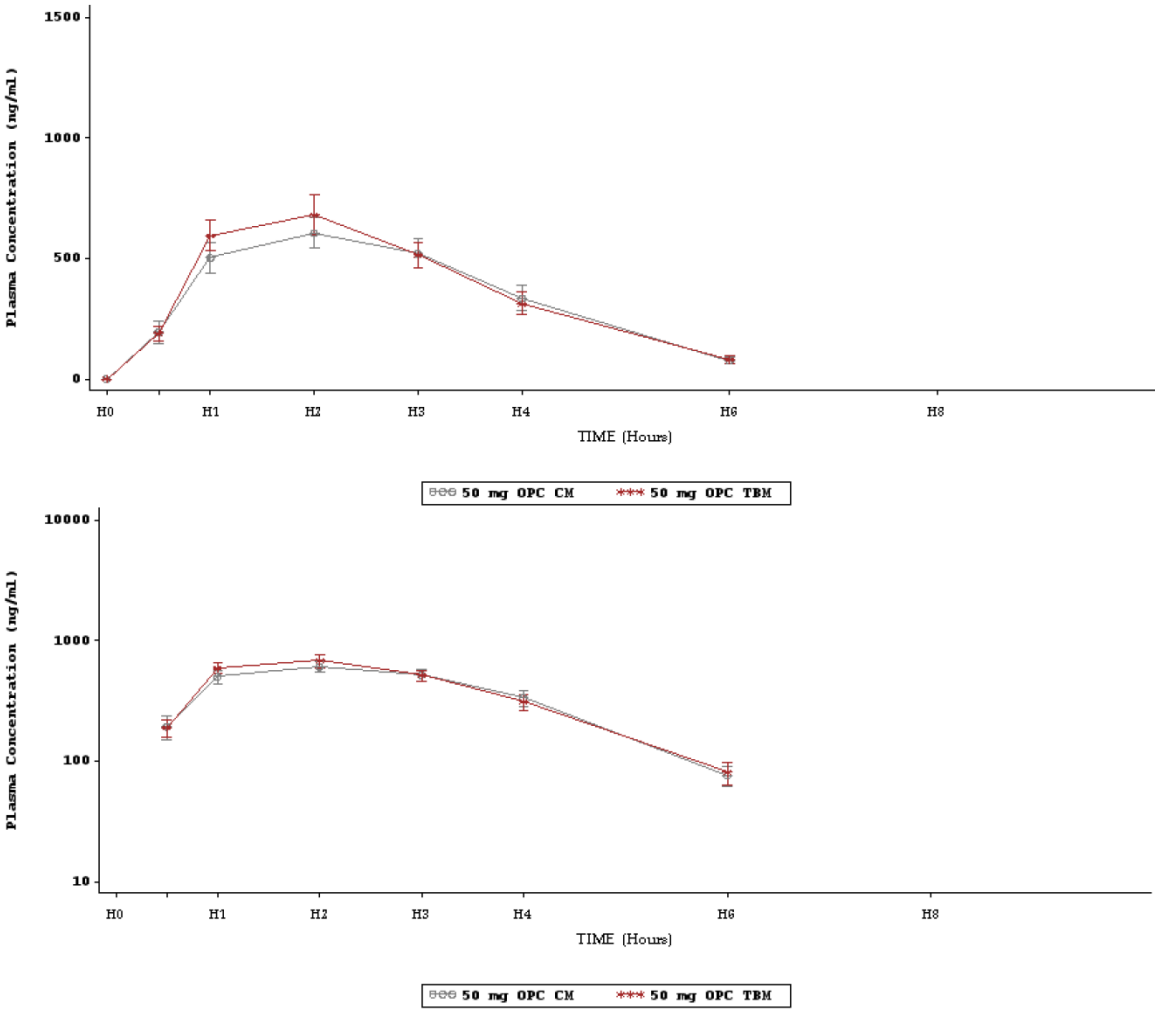
平均値±標準誤差
上図：実数軸，下図：対数軸
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Figure 2］

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）
解析対象集団：PK set（パート 2）



平均値±標準誤差
上図：実数軸，下図：対数軸
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Figure 3］

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）
解析対象集団：PK set（パート 3）



平均値±標準誤差
上図：実数軸，下図：対数軸
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Figure 4］

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータをパート別に表 2.7.6.6-6～表 2.7.6.6-8 に示した.

オピカポン 5，25 及び 50 mg を単回経口投与したときの Cmax，AUClast 及び AUCinf（パート 1 を除く）のそれぞれの幾何平均値は，CM と TBM の製剤間で同様であった.

オピカポンの用量 5 mg では，いずれの製剤を投与したときも検出可能な評価時点が少なく，T1/2 及び λ_z から求めるパラメータ（AUCinf，CL/F 及び V/F）を算出できなかった．オピカポンの用量 25 及び 50 mg では，両製剤投与時の T1/2 の幾何平均値は同程度であった.

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）解析対象集団：PK set（パート 1）

Dose	5mg	
Formulation	**CM**	**TBM**
C_{max} (ng/mL)		
Geometric Mean	**107.3**	**95.5**
SD	55.7	37.8
Geometric CV %	54.0	39.5
t_{max} (h)		
Median	**2.00**	**1.00**
Min	0.50	0.50
Max	4.00	4.00
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		
Geometric Mean	**196.8**	**197.7**
SD	128.5	89.7
Geometric CV %	68.1	44.7

CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；SD = 標準偏差；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 12］

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）解析対象集団：PK set（パート 2）

Dose	25mg	
Formulation	**CM**	**TBM**
C_{max} (ng/mL)		
Geometric Mean	**424.5**	**471.0**
SD	155.7	206.9
Geometric CV %	36.8	42.6
t_{max} (h)		
Median	**2.00**	**2.00**
Min	0.50	0.50
Max	4.00	4.00
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		
Geometric Mean	**1137**	**1270**
SD	413.8	515.5
Geometric CV %	37.6	41.5
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)		
Geometric Mean	**1321**	**1277**
SD	355.0	493.3
Geometric CV %	25.0	39.4
t½(h)		
Geometric Mean	**0.974**	**0.891**
SD	0.354	0.302
Geometric CV %	29.5	27.9
CL/F (L/h)		
Geometric Mean	**18.9**	**19.6**
SD	4.65	9.44
Geometric CV %	25.0	39.4
V/F (L)		
Geometric Mean	**26.6**	**25.2**
SD	13.6	14.8
Geometric CV %	44.7	54.0

CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；SD = 標準偏差；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 13］

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）解析対象集団：PK set（パート 3）

Dose	50mg	
Formulation	**CM**	**TBM**
C_{max} (ng/mL)		
Geometric Mean	**756.2**	**802.9**
SD	302.4	363.0
Geometric CV %	38.4	39.6
t_{max} (h)		
Median	**2.00**	**2.00**
Min	1.00	1.00
Max	4.00	4.00
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		
Geometric Mean	**2043**	**2161**
SD	1032	1110
Geometric CV %	45.7	45.1
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)		
Geometric Mean	**2244**	**2246**
SD	1027	1138
Geometric CV %	40.8	45.4
t½(h)		
Geometric Mean	**0.921**	**0.893**
SD	0.303	0.347
Geometric CV %	30.6	36.7
CL/F (L/h)		
Geometric Mean	**22.3**	**22.3**
SD	9.02	10.5
Geometric CV %	40.8	45.4
V/F (L)		
Geometric Mean	**29.6**	**28.7**
SD	12.3	11.0
Geometric CV %	36.2	35.9

CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；SD = 標準偏差；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 14］

血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ［Cmax，AUClast 及び AUCinf（パート 1 を除く）］の幾何平均値の比（TBM／CM）の点推定値及びその両側 90%信頼区間をパート別に表 2.7.6.6-9～表 2.7.6.6-11 に示した.

解析の結果，CM 投与に対する TBM 投与の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の許容域内にあったことから，検討した 3 用量すべてでオピカポンの 2 つの製剤は生物学的に同等であることが示された.

更に，両製剤の主要な薬物動態パラメータは，オピカポンの用量増加に伴い線形的に増加するとみられた.

また，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，検討した 3 用量すべてで，Tmax の製剤間の差は統計学的に有意ではなかった.

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）
解析対象集団：PK set（パート 1）

Analyte	Dose	Parameter (unit)	Reference (CM) (a)	Test (TBM) (a)	Test / Reference (b)
OPC	5 mg	C_{max} (ng/mL)	107.5 (93.0 ; 124.2)	96.1 (83.0 ; 111.4)	**0.895 [0.767 - 1.044]**
		AUC_{0-t} (ng.h/mL)	195.8 (165.4 ; 231.8)	199.2 (167.8 ; 236.4)	**1.017 [0.847 - 1.222]**

(a) Geometric least squares (LS) mean (90% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
90% reference confidence interval [0.80 - 1.25] for AUC_{0-t} and AUC_{0-inf}
90% reference confidence interval [0.72 - 1.38] for C_{max}

Reference = 粉砕原薬使用カプセル剤（CM），Test = 市販カプセル剤（TBM）.
OPC = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 15］

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）
解析対象集団：PK set（パート 2）

Analyte	Dose	Parameter (unit)	Reference (CM) (a)	Test (TBM) (a)	Test / Reference (b)
OPC	25 mg	C_{max} (ng/mL)	427.3 (377.8 ; 483.2)	472.0 (418.3 ; 532.5)	**1.105 [0.967 - 1.262]**
		AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1154.8 (1023.1 ; 1303.6)	1280.5 (1136.3 ; 1443.1)	**1.109 [0.995 - 1.236]**
		AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	1323.8 (1173.8 ; 1493.0)	1292.7 (1149.7 ; 1453.4)	**0.976 [0.893 - 1.067]**

(a) Geometric LSmean (90% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
90% reference confidence interval [0.80 - 1.25] for AUC_{0-t} and AUC_{0-inf}
90% reference confidence interval [0.72 - 1.38] for C_{max}

Reference = 粉砕原薬使用カプセル剤（CM），Test = 市販カプセル剤（TBM）.
OPC = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；LSmean = 最小二乗平均；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 16］

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）
解析対象集団：PK set（パート 3）

Analyte	Dose	Parameter (unit)	Reference (CM) (a)	Test (TBM) (a)	Test / Reference (b)
OPC	50 mg	C_{max} (ng/mL)	763.5 (675.1 ; 863.5)	810.7 (716.8 ; 916.9)	**1.062 [0.965 - 1.168]**
		AUC_{0-t} (ng.h/mL)	2071.0 (1798.4 ; 2384.9)	2190.9 (1902.6 ; 2523.0)	**1.058 [0.975 - 1.148]**
		AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	2224.2 (1925.1 ; 2569.9)	2267.3 (1965.1 ; 2616.0)	**1.019 [0.939 - 1.107]**

(a) Geometric LSmean (90% CI)
(b) Point estimate (90% CI) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
90% reference confidence interval [0.80 - 1.25] for AUC_{0-t} and AUC_{0-inf}
90% reference confidence interval [0.72 - 1.38] for C_{max}
Reference = 粉砕原薬使用カプセル剤（CM），Test = 市販カプセル剤（TBM）.
OPC = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；LSmean = 最小二乗平均；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 17］

2）　薬力学

健康成人を対象にオピカポン CM 及び TBM の 2 製剤を 5，25 又は 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をパート別に表 2.7.6.6-12～表 2.7.6.6-14 に，S-COMT 活性阻害率の推移をパート別に図 2.7.6.6-4～図 2.7.6.6-6 に示した.

オピカポンの S-COMT 活性阻害作用は，オピカポンの用量の増加に伴い持続時間が長くなった．いずれの製剤でもオピカポン 50 mg を投与したときに S-COMT 活性阻害作用は最も高く，最も長時間持続し，オピカポン 50 mg を投与された被験者の半数で 100%の S-COMT 活性阻害が投与 2 時間後から 6 時間後にかけて認められた.

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）
解析対象集団：PK set（パート 1）

	S-COMT activity inhibition (%)									
Dose, Formulation	**5 mg OPC CM (N=29)**					**5 mg OPC TBM (N=28)**				
Visit	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
DAY 1 H00:30	4.36	15.01	-22.6	2.77	40.8	4.44	14.06	-33.1	5.65	27.4
DAY 1 H01:00	13.56	16.00	-20.4	13.91	47.8	15.34	13.29	-11.2	15.23	45.0
DAY 1 H02:00	23.34	20.62	-9.7	21.68	**100.0**	25.14	14.40	-14.0	26.73	46.6
DAY 1 H04:00	**30.83**	**13.61**	**9.1**	**29.98**	**69.6**	**34.46**	**16.73**	**6.3**	**33.15**	**100.0**
DAY 1 H06:00	30.34	15.51	-10.1	30.90	62.1	30.73	14.83	-16.7	29.66	60.4
DAY 1 H12:00	25.22	14.05	-5.1	23.47	58.9	27.56	11.60	10.5	25.90	47.3
DAY 2 H24:00	18.66	13.06	-18.2	17.05	42.2	21.60	10.16	3.1	22.49	42.3

OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 18］

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）
解析対象集団：PK set（パート 2）

	S-COMT activity inhibition (%)									
Dose, Formulation	**25 mg OPC CM (N=27)**					**25 mg OPC TBM (N=28)**				
Visit	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
DAY 1 H00:30	10.84	21.02	-25.5	7.24	46.6	11.26	20.14	-35.5	11.99	43.0
DAY 1 H01:00	37.02	25.40	-0.4	42.51	78.2	39.73	29.20	-17.6	43.19	**100.0**
DAY 1 H02:00	60.82	26.14	14.7	66.48	**100.0**	66.55	26.82	9.7	65.94	**100.0**
DAY 1 H04:00	78.93	17.43	39.2	79.16	**100.0**	**83.45**	**16.83**	**43.5**	**82.65**	**100.0**
DAY 1 H06:00	**79.63**	**16.49**	**54.7**	**78.83**	**100.0**	81.95	17.34	44.3	81.53	**100.0**
DAY 1 H12:00	59.76	13.18	29.6	61.16	**100.0**	63.95	16.46	36.4	63.82	**100.0**
DAY 2 H24:00	41.53	8.71	19.8	42.56	55.4	44.45	10.58	21.3	47.39	65.0

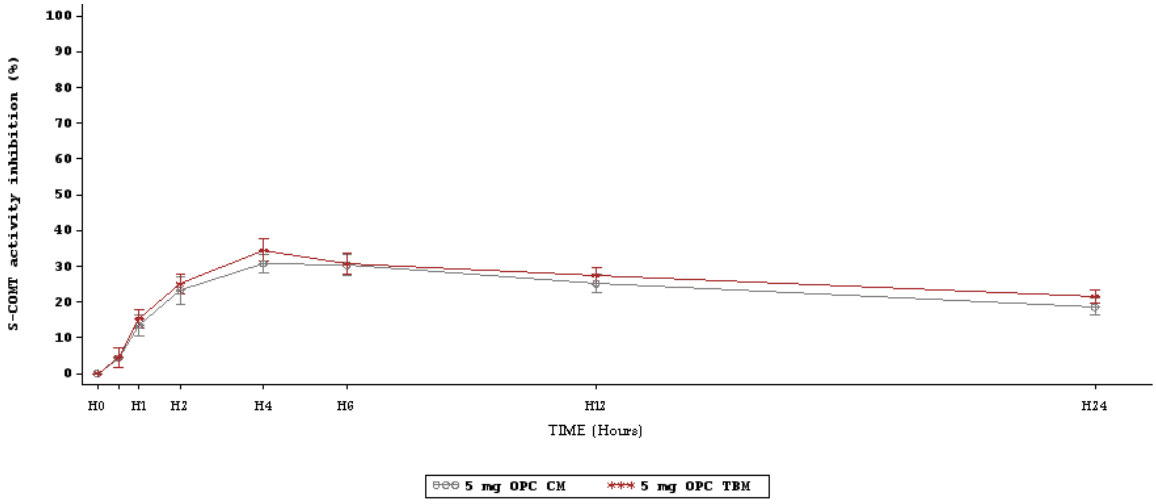
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 19］

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）
解析対象集団：PK set（パート 3）

	S-COMT activity inhibition (%)									
Dose, Formulation	**50 mg OPC CM (N=28)**					**50 mg OPC TBM (N=28)**				
Visit	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
DAY 1 H00:30	20.17	20.89	-26.5	16.31	67.4	19.47	20.85	-26.0	16.58	63.1
DAY 1 H01:00	59.39	36.61	-16.0	68.08	**100.0**	62.02	34.13	-8.6	67.22	**100.0**
DAY 1 H02:00	80.02	26.27	26.1	**100.00**	**100.0**	83.74	23.95	29.0	**100.00**	**100.0**
DAY 1 H04:00	**93.93**	**11.28**	**62.4**	**100.00**	**100.0**	**96.05**	**8.73**	**73.0**	**100.00**	**100.0**
DAY 1 H06:00	91.59	13.07	65.1	**100.00**	**100.0**	92.09	12.52	61.1	**100.00**	**100.0**
DAY 1 H12:00	72.33	17.14	45.6	70.61	**100.0**	74.61	17.04	47.6	71.81	**100.0**
DAY 2 H24:00	47.24	9.43	26.1	46.88	66.0	47.84	9.48	31.0	48.91	66.8

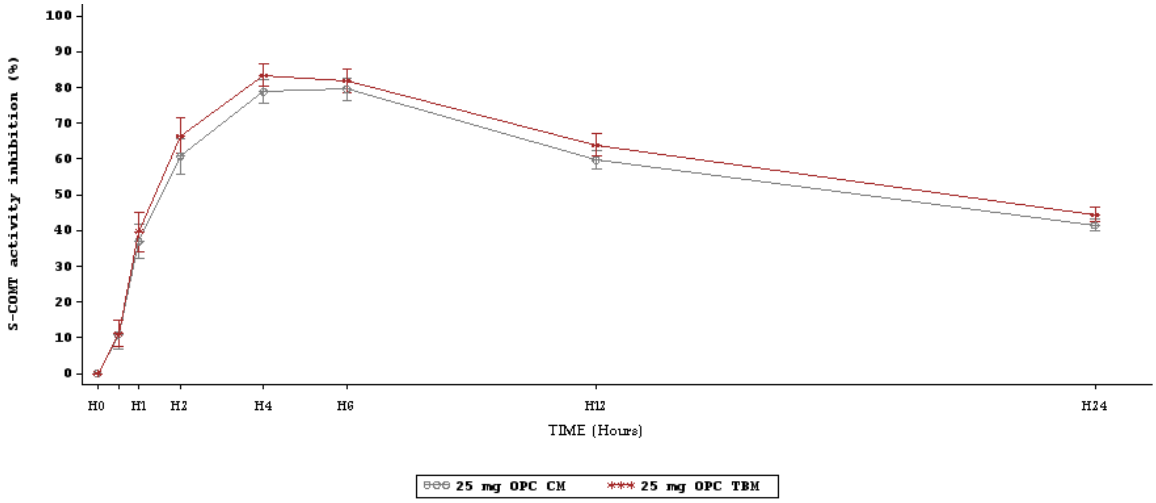
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 20］

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）
解析対象集団：PK set（パート 1）



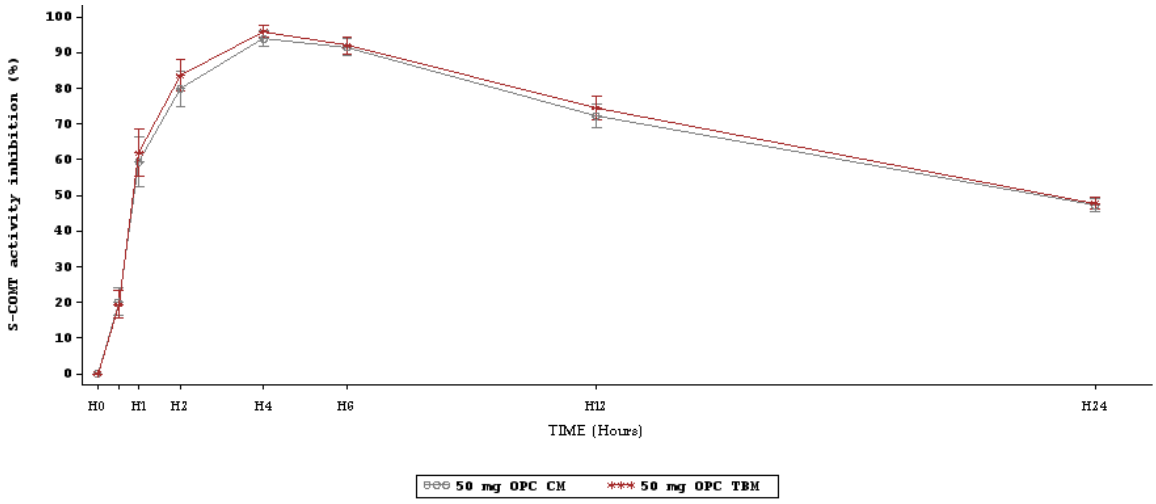
平均値±標準誤差
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Figure 11］

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）
解析対象集団：PK set（パート 2）



平均値±標準誤差
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；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 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Figure 12］

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）
解析対象集団：PK set（パート 3）



平均値±標準誤差
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；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 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Figure 13］

S-COMT 活性の薬力学パラメータ［S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%），最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）及び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%）］の要約統計量をパート別に表 2.7.6.6-15～表 2.7.6.6-17 に示した.

S-COMT 活性の Emax%及び AUEC24h%は，オピカポンの用量増加に伴い増加し，5 mg 投与時に最も低値であり，50 mg 投与時に最も高値であった.

また，TEmax はオピカポンの用量増加に伴い短縮し，5 mg 投与時に最も高値で，50 mg 投与時に最も低値であった.

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）

解析対象集団：PK set（パート 1）

S-COMT activity inhibition derived parameters	Dose, Formulation	N	MEAN	SD	MIN	MAX
E_{max} (%)	5 mg OPC CM	29	35.57	21.33	-22.6	100.0
	5 mg OPC TBM	28	36.61	19.24	-23.1	100.0
t_{Emax} (hours)	5 mg OPC CM	29	5.38	4.53	0.5	24.0
	5 mg OPC TBM	28	4.57	2.75	0.5	12.0
$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h)	5 mg OPC CM	29	569.40	299.76	-220.7	1239.6
	5 mg OPC TBM	28	621.09	241.66	170.7	1102.6

OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} (%) = Emax%；t_{Emax} = TEmax；$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h) = AUEC24h%；SD = 標準偏差；MIN = 最小値；MAX = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 21］

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）

解析対象集団：PK set（パート 2）

S-COMT activity inhibition derived parameters	Dose, Formulation	N	MEAN	SD	MIN	MAX
E_{max} (%)	25 mg OPC CM	27	82.86	15.11	57.2	100.0
	25 mg OPC TBM	28	87.26	15.53	49.0	100.0
t_{Emax} (hours)	25 mg OPC CM	27	3.85	1.46	2.0	6.0
	25 mg OPC TBM	28	3.79	1.55	1.0	6.0
$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h)	25 mg OPC CM	27	1388.08	244.84	891.2	1881.9
	25 mg OPC TBM	28	1559.97	643.05	893.0	4498.6

OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} (%) = Emax%；t_{Emax} = TEmax；$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h) = AUEC24h%；SD = 標準偏差；MIN = 最小値；MAX = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 23］

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）

解析対象集団：PK set（パート 3）

S-COMT activity inhibition derived parameters	Dose, Formulation	N	MEAN	SD	MIN	MAX
E_{max} (%)	50 mg OPC CM	28	94.98	10.28	65.1	100.0
	50 mg OPC TBM	28	96.20	8.36	76.5	100.0
t_{Emax} (hours)	50 mg OPC CM	28	2.64	1.45	1.0	6.0
	50 mg OPC TBM	28	2.46	1.23	1.0	4.0
$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h)	50 mg OPC CM	28	1663.81	269.43	1084.7	2124.8
	50 mg OPC TBM	28	1701.63	265.22	1121.0	2158.7

OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} (%) = Emax%；t_{Emax} = TEmax；$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h) = AUEC24h%；SD = 標準偏差；MIN = 最小値；MAX = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 25］

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%信頼区間をパート別に表 2.7.6.6-18～表 2.7.6.6-20 に示した.

解析の結果，CM 投与に対する TBM 投与の Emax%及び AUEC24h%の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域内にあり，検討した 3 用量すべてで，オピカポンの CM 及び TBM の 2 つの製剤投与時の S-COMT 活性の薬力学パラメータには製剤間で統計学的に有意な差は認められなかった.

また，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，検討した 3 用量すべてで，TEmax に製剤間の差は認められなかった.

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）

解析対象集団：PK set（パート 1）

S-COMT activity inhibition derived parameters:	Reference (5 mg OPC CM) (a)	Test (5 mg OPC TBM) (a)	Test / Reference (b)
E_{max} (%)	37.5 (33.7 ; 41.7)	36.0 (32.3 ; 40.0)	0.960 (0.875 ; 1.053)
$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h)	588.2 (519.6 ; 665.9)	557.4 (493.1 ; 630.1)	0.948 (0.832 ; 1.079)

(a) Geometric LSmean (90% confidence interval)
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Reference = 粉砕原薬使用カプセル剤（CM），Test = 市販カプセル剤（TBM）.
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；E_{max} (%) = Emax%；$AUEC_{(0\text{-}24h)}$ (%.h) = AUEC24h%；LSmean = 最小二乗平均；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 22］

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）
解析対象集団：PK set（パート 2）

S-COMT activity inhibition derived parameters:	Reference (25 mg OPC CM) (a)	Test (25 mg OPC TBM) (a)	Test / Reference (b)
E_{max} (%)	82.1 (77.1 ; 87.5)	86.0 (80.8 ; 91.6)	1.047 (0.997 ; 1.100)
AUEC $_{(0\text{-}24h)}$ (%.h)	1372.4 (1264.4 ; 1489.6)	1485.8 (1370.6 ; 1610.7)	1.083 (1.002 ; 1.170)

(a) Geometric LSmean (90% confidence interval)
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Reference = 粉砕原薬使用カプセル剤（CM），Test = 市販カプセル剤（TBM）.
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；E_{max} (%) = Emax%；AUEC$_{(0\text{-}24h)}$ (%.h) = AUEC24h%；LSmean = 最小二乗平均；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 24］

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）
解析対象集団：PK set（パート 3）

S-COMT activity inhibition derived parameters:	Reference (50 mg OPC CM) (a)	Test (50 mg OPC TBM) (a)	Test / Reference (b)
E_{max} (%)	95.0 (91.9 ; 98.2)	96.4 (93.3 ; 99.7)	1.015 (1.001 ; 1.030)
AUEC $_{(0\text{-}24h)}$ (%.h)	1649.6 (1562.8 ; 1741.1)	1688.5 (1599.7 ; 1782.2)	1.024 (0.994 ; 1.055)

(a) Geometric LSmean (90% confidence interval)
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric LSmean ratio derived from ANOVA
Reference = 粉砕原薬使用カプセル剤（CM），Test = 市販カプセル剤（TBM）.
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；E_{max} (%) = Emax%；AUEC$_{(0\text{-}24h)}$ (%.h) = AUEC24h%；LSmean = 最小二乗平均；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 26］

2.7.6.6.4　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，同意取得から投与期終了後 10～14 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）とした.

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0 を用いて読み替えた.

治験薬投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められていたが治験薬投与後に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Definite）」の 5 段階で評価された.

（1） 有害事象の要約

パート 1，パート 2 及びパート 3 の全体で 16/85 名（18.8%）に計 23 件の有害事象が発現した．発現した有害事象はすべて TEAE であった．治験中止の原因となった有害事象はなかった．また，死亡の発現はなかった．その他の重篤な有害事象は 1 件発現し（関節脱臼，程度：高度），治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．当該事象はパート 2 で報告された．

その他の TEAE はいずれも，程度は軽度から中等度で，後遺症なしに回復した．

パート 1（オピカポン 5 mg）

パート 1 では，TEAE は 4/29 名（13.8%）に 5 件（軽度 2 件，中等度 3 件）発現した．

パート 2（オピカポン 25 mg）

パート 2 では，TEAE は 9/28 名（32.1%）に 13 件（軽度 7 件，中等度 5 件，高度 1 件）発現した．

パート 3（オピカポン 50 mg）

パート 3 では，TEAE は 3/28 名（10.7%）に 5 件（軽度 2 件，中等度 3 件）発現した．

（2） 有害事象の分析

TEAE の SOC・PT 別発現頻度をパート別に表 2.7.6.6-21～表 2.7.6.6-23 に示した．

3 つのパート全体で，最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛であり，8/85 名に 8 件発現した（パート 1 で 3 名 3 件，パート 2 で 3 名 3 件及びパート 3 で 2 名 2 件）．

程度が高度の TEAE 1 件（関節脱臼）は，パート 2 で報告された重篤な有害事象であり，治験薬との因果関係は否定された．その他の TEAE は軽度が 11 件，中等度が 11 件であった．

治験担当医師により判定された治験薬との因果関係は，「関連なし」が 9 件（CM 投与時 6 件，TBM 投与時 3 件），「多分関連なし」が 4 件（CM 投与時 1 件，TBM 投与時 3 件），「関連ないともいえない」が 10 件（CM 投与時 2 件，TBM 投与時 8 件）であった．

TEAE の発現件数と種類は，用量依存的ではなかった（5 mg 投与時に 5 件，25 mg 投与時に 13 件及び 50 mg 投与時に 5 件）．

TEAE の発現件数と種類に，製剤間で違いはなかった（CM 投与時に 9 件，TBM 投与時に 14 件）．

パート 1（オピカポン 5 mg）

オピカポン 5 mg 投与時に発現した TEAE［4/29 名（13.8%）5 件］の製剤別の内訳は，CM 投与時に 1/29 名（3.4%）1 件，TBM 投与時に 3/28 名（10.7%）4 件であった.

パート 1 で最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛であり，3/29 名（10.3%）に 3 件発現した.

パート 1 で治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された TEAE は，頭痛 2 件（軽度 1 件及び中等度 1 件；TBM 投与時に発現）及び悪心 1 件（軽度；TBM 投与時に発現）であった.

表 2.7.6.6-21　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（パート 1）（BIA-91067-119 試験）
解析対象集団：Safety set（パート 1）

System Organ Class	Preferred Term	5 mg OPC CM (N=29)		5 mg OPC TBM (N=28)	
		N (%)	AE	N (%)	AE
ALL	***ALL***	***1 (3.4)***	***1***	***3 (10.7)***	***4***
胃腸障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
	悪心	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
感染症および寄生虫症	ALL	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
	結膜炎	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
神経系障害	ALL	1 (3.4)	1	2 (7.1)	2
	頭痛	1 (3.4)	1	2 (7.1)	2

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；AE = 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 27］

パート 2（オピカポン 25 mg）

オピカポン 25 mg 投与時に発現した TEAE［9/28 名（32.1%）13 件］の製剤別の内訳は，CM 投与時に 6/27 名（22.2%）7 件，TBM 投与時に 3/28 名（10.7%）6 件であった.

パート 2 では，重篤な有害事象が 1 件（高度の関節脱臼）報告された.

パート 2 で最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛であり，3/28 名（10.7%）に 3 件発現した.

パート 2 で治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された TEAE は，頭痛 3 件（いずれも軽度；CM 投与時に 2 件，TBM 投与時に 1 件発現）及び体位性めまい 2 件（いずれも中等度；TBM 投与時に発現）であった.

表 2.7.6.6-22　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（パート 2）（BIA-91067-119 試験）
解析対象集団：Safety set（パート 2）

System Organ Class	Preferred Term	25 mg OPC CM (N=27)		25 mg OPC TBM (N=28)	
		N (%)	AE	N (%)	AE
ALL	***ALL***	***6 (22.2)***	***7***	***3 (10.7)***	***6***
胃腸障害	ALL	1 (3.7)	1	1 (3.6)	2
	腹痛	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
	下痢	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
	悪心	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
感染症および寄生虫症	ALL	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
	鼻咽頭炎	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	ALL	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
	関節脱臼	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
	背部痛	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
神経系障害	ALL	2 (7.4)	2	3 (10.7)	3
	体位性めまい	0 (0.0)	0	2 (7.1)	2
	頭痛	2 (7.4)	2	1 (3.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	ALL	2 (7.4)	2	0 (0.0)	0
	口腔咽頭痛	2 (7.4)	2	0 (0.0)	0

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；AE = 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 28］

パート 3（オピカポン 50 mg）

オピカポン 50 mg 投与時に発現した TEAE［3/28 名（10.7%）5 件］の製剤別の内訳は，CM 投与時に 1/28 名（3.6%）1 件，TBM 投与時に 3/28 名（10.7%）4 件であった.

パート 3 で最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛であり，2/28 名（7.1%）に 2 件発現した.

パート 3 で治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された TEAE は，頭痛 1 件（軽度；TBM 投与時に発現）及び体位性めまい 1 件（軽度；TBM 投与時に発現）であった.

表 2.7.6.6-23　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（パート 3）（BIA-91067-119 試験）
解析対象集団：Safety set（パート 3）

System Organ Class	Preferred Term	50 mg OPC CM (N=28)		50 mg OPC TBM (N=28)	
		N (%)	AE	N (%)	AE
ALL	***ALL***	***1 (3.6)***	***1***	***3 (10.7)***	***4***
筋骨格系および結合組織障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
	背部痛	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
神経系障害	ALL	0 (0.0)	0	2 (7.1)	3
	体位性めまい	0 (0.0)	0	1 (3.6)	1
	頭痛	0 (0.0)	0	2 (7.1)	2
生殖系および乳房障害	ALL	1 (3.6)	1	0 (0.0)	0
	不正子宮出血	1 (3.6)	1	0 (0.0)	0

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC = オピカポン；CM = 粉砕原薬使用カプセル剤；TBM = 市販カプセル剤；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語；AE = 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.1.2-3（BIA-91067-119 試験）Table 29］

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，1 件の重篤な有害事象（高度の関節脱臼）が報告された.

当該事象は，パート 2 の投与期 2 の Day 3 に治験実施施設からの退所後に発生（サイクリング中に被験者が犬にぶつかり転倒）し，高度の関節脱臼（医師報告名：左肘の脱臼）により被験者は入院した．治験担当医師により当該事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された.

本治験では，死亡及び治験中止の原因となった有害事象の発現はなかった.

3）　臨床検査値

いずれの臨床検査項目でも，臨床的に重要な変動又は傾向は認められなかった.

また，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果，臨床的に問題となる基準値範囲外の値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

治験中のバイタルサイン及び心電図のパラメータに，臨床的に問題となる変動は認められなかった.

バイタルサインの評価では，臨床的に問題となる基準値範囲外の値はなく，いずれのパートでも起立性低血圧を発現した被験者はいなかった．また，「立位心拍数－臥位心拍数が

30 bpm 以上」と定義した「異常な心拍数増加」は各パートで報告があったものの，すべて無症候性で，臨床的に問題となると判断された異常はなかった.

心電図パラメータの評価では，臨床的に問題となる可能性がある異常値のほとんどが治験薬投与前に記録されたものであり，臨床的に問題となると判断された値はなかった.

いずれのパートでも治験期間を通して，理学的検査の結果は正常であり，妊娠検査の結果は陰性であった.

2.7.6.6.5 結論

健康成人にオピカポンの CM 又は TBM を 5 mg（パート 1），25 mg（パート 2），50 mg（パート 3）の用量で単回経口投与したとき，いずれのパートでも，オピカポンの全身曝露の速度及び程度は製剤間で同程度であった．統計学的解析の結果，検討したすべての用量で，オピカポンの Cmax 及び AUC の両製剤の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域内にあり，両製剤が生物学的に同等であることが示された.

更に，両製剤の主要な薬物動態パラメータは，オピカポンの用量増加に伴い線形的に増加するとみられた.

また，検討したすべての用量で，S-COMT 活性の薬力学パラメータ（Emax%，AUEC24h%及び TEmax）について，CM 及び TBM の製剤間に，統計学的に有意な差は認められなかった.

先行試験の結果から予測されたとおり，オピカポンの用量増加に伴い，S-COMT 活性阻害率，Emax%及び AUEC24h%は増加し，TEmax は短縮した.

オピカポンの CM 及び TBM を 5，25 及び 50 mg の用量で投与したとき，両製剤ともに忍容性は良好であった.

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）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（BIA-91067-129 試験）

治験の標題	A comparative, randomized, open-label, fasted, single-dose, 2-way crossover bioavailability and bioequivalence study of two different sources of opicapone in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-129
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，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 6 月 20 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2017 年 8 月 28 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 原薬が異なる opicapone（BIA 9-1067；以下，オピカポン）の 2 つの製剤［市販予定カプセル剤（NF）及び市販カプセル剤（AF）］を健康成人男女に絶食下で単回経口投与し，2 含量（25 及び 50 mg）でのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する． 副次目的： ・ オピカポンの 2 つの異なる製剤（NF 及び AF）の安全性及び忍容性を 2 含量（25 及び 50 mg）で検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検（検査機関に対して盲検），2 グループ，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験は，オピカポン製剤の含量別に 2 つのグループで構成した．各グループに，男女それぞれ 14（±4）名を含むように 28 名の健康成人を組み入れ，無作為割付された投与順序に従って，オピカポンの 2 つの異なる製剤をクロスオーバー法で投与する計画であった． 本治験は，スクリーニング期［治験薬初回投与 21 日前（Day −21）～Day −2］，投与期 1 及び 2（各投与期 Day −1～Day 3）並びに事後検査（投与期 2 での退所の 7～14 日後又は早期中止時）で構成した．2 回の治験薬投与の間に，washout 期間（14 日間以上）を設けた． 投与期 1 及び 2： 被験者は，治験薬投与前日（Day −1）に入所した．投与期 1 の Day 1（投与前）に無作為割付された投与順序に従って，各投与期の Day 1 に，オピカポンの NF 又は AF を単回経口投与された．グループ 1 では含量 25 mg のカプセル剤，グループ 2 では含量 50 mg のカプセル剤を用いた．Day 3 に，投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した． 事後検査（外来）： 被験者は来所し，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：56 名 組入れ被験者数として各グループ 28 名［男女それぞれ 14（±4）名］，完了被験者数として各グループ 24 名以上 解析時：56 名（男性 33 名，女性 23 名，うち 52 名が治験を完了） グループ 1（25 mg）：28 名（うち 27 名が治験を完了） グループ 2（50 mg）：28 名（うち 25 名が治験を完了）
対象	健康成人

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（BIA-91067-129 試験）（続き 1）

主な組入れ基準	・ 年齢 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性 ・ 健康成人（治験開始前の既往歴，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） ・ 非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙している元喫煙者 ・ 体格指数 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 ・ 女性は閉経（1 年以上月経がないこと）又は外科的処置により妊娠の可能性がないこと．妊娠の可能性がある場合は，ホルモン療法以外の効果的な避妊法（治験実施計画書で規定したもの）を実施すること
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： 市販予定カプセル剤（NF）25 及び 50 mg バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg） 市販カプセル剤（AF）25 及び 50 mg バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg）
投与方法	各投与期の Day 1： オピカポンを以下の用量で単回投与 グループ 1：25 mg グループ 2：50 mg 14 日間以上の間隔を空けて，オピカポンの 2 つの異なる製剤（NF 又は AF）1 カプセルを，それぞれ単回投与した． 治験薬は，終夜（10 時間以上）の絶食下で朝に，240 mL の水とともに経口投与した．投与後 4 時間まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 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 2.7.6.7-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験薬初回投与 2 週間前から事後検査まで，治験期間を通して併用薬の使用を禁止した．ただし，有害事象の治療に必要な場合は，1000 mg/日以下のアセトアミノフェンなどの一時的な使用を認めた． コーヒー，茶，チョコレート，カカオ，コーラなどのカフェイン含有飲料及びアルコール飲料の摂取は，各投与期の投与 48 時間前から投与期を通して禁止した．また，グレープフルーツ，グレープフルーツジュース，キニーネ含有飲料及びセイヨウオトギリソウは，治験薬初回投与 1 週間前から治験期間を通して摂取しないこととした．
評価基準	薬物動態： 血漿中オピカポン濃度に基づき，以下の薬物動態パラメータを算出した． 主要パラメータ：AUClast，AUCinf，Cmax 副次パラメータ：Tmax，λz，T1/2，CL/F，Vz/F 安全性： 有害事象，理学的検査，神経学的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査及び尿検査） 妊娠可能な女性に対しては，スクリーニング時に血清妊娠検査を，各投与期の治験薬投与前日（Day −1）及び事後検査時に尿妊娠検査を実施した．
統計的手法	薬物動態： 血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf，Cmax）を製剤別に解析するため，投与順序，投与期，性別及び製剤を固定効果，同一投与順序内の被験者をランダム効果とする分散分析を用いた．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．対数変換後の AUClast，AUCinf 及び Cmax について，異なる製剤間の幾何平均値の比（NF／AF）及びその 90%信頼区間を用量（製剤含量）ごとに算出し，事前に規定した許容域（80.00%～125.00%）に照らして生物学的同等性を評価した．Cmax については，先行試験（BIA-91067-104 試験）で個体内変動係数（%）が高値（40%超）であったことから，幾何平均値の比（NF／AF）の 90%信頼区間が，個体内変動が大きい薬物での許容域とされる 72.15%～138.59%の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判断することとした． 上記以外のパラメータは補足的なデータとし，記述的に評価した．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（BIA-91067-129 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	安全性： すべての安全性評価項目（有害事象，理学的検査の結果，神経学的検査の結果，バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導心電図の結果）を一覧表で示した． 有害事象を医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した． バイタルサインについて要約統計量を算出し，12 誘導心電図の結果について頻度表を作成した．臨床検査値について，臨床的に重要と考えられる異常値を一覧表で示した．

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（BIA-91067-129 試験）

Assessments / Procedures	Screening	Period 1 and Period 2															Follow-up / Early withdraw[1]
Day (D)	D-21 to D-2	D-1	D1												D2		D3	
Hours (h)			Pre-dose	H0	H0.5	H1	H1.5	H2	H3	H4	H6	H8	H12	H16	H24	H36	H48	
Written informed consent	X*																	
Eligibility criteria confirmation	X	X**																
Medical history	X	X[2]																
Demography (height, weight, age, gender, ethnicity and race)	X																	
Randomization			X															
Vital signs (supine and standing systolic and diastolic blood pressure, pulse rate and tympanic body temp.)[3]	X[3]	X[3,4]	X							X			X		X	X	X[3]	X[3]
Standard 12-lead ECG	X	X[4]															X	X
Full physical examination[5]	X																	X
Brief physical examination[5]		X															X	
Full neurological examination[5]		X															X	
Safety analysis (hematology, coagulation and biochemistry)	X	X															X	X
Urinalysis	X	X															X	X
Viral serology	X																	
Urine drugs screen, alcohol breath test, cotinine	X	X																
TSH test	X																	
Pregnancy test[6]	X[6]	X																X
Meals [7]										X		X	X		X			
BIA 9-1067 Treatment administration				X														
PK Blood sampling for BIA 9-1067			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse Events and concomitant medications	←																	→

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（BIA-91067-129 試験）（続き）

Assessments / Procedures	Screening	Period 1 and Period 2															Follow-up / Early withdraw[1]
Day (D)	D-21 to D-2	D-1	D1												D2	D3	
Hours (h)			Pre-dose	H0	H0.5	H1	H1.5	H2	H3	H4	H6	H8	H12	H16	H24	H36	H48	
Discharge																	X	

* Written informed consent must be obtained prior to any screening activities

** Period 1 only

BMI = body mass index, ECG = electrocardiogram;

1. The follow-up examination was performed 7 to 14 days after Day3/Period 2 or at any time in case of early withdrawal
2. Update of medical history
3. Tympanic body temperature was determined at screening, Day -1 and Day 3, and follow-up visit.
4. As triplicate
5. A full physical examination was performed at screening and follow-up and anytime if required by the principal investigator. It included an assessment of general appearance and a review of systems (dermatologic, head, eyes, ears, nose, mouth/throat/neck, thyroid, lymph nodes, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, extremities and musculoskeletal) and a neurological examination.

   A brief physical examination included the examination of general appearance, skin, head, nose, throat, neck, lymph nodes, abdomen, lungs and heart.

   The full neurological examination covered possible central and peripheral neurological disorders by assessing: cranial nerves, reflexes and sensory.
6. A serum pregnancy test was conducted at screening and urine pregnancy tests on Day -1 of each period and at follow-up for women of child-bearing potential.
7. Meals served after PK samples.

BIA 9-1067 = オピカポン；ECG = 心電図；TSH = 甲状腺刺激ホルモン；PK = 薬物動態.

出典［総括報告書 5.3.1.2-4（BIA-91067-129 試験）Table 2］

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康被験者 56 名（男性 33 名，女性 23 名）を 28 名ずつの 2 グループに分け，治験に組み入れた．各グループに組み入れられたすべての被験者が無作為割付され，治験薬を 1 回以上投与された．全体で 52 名が治験を完了し，4 名（グループ 1：1 名，グループ 2：3 名）が投与期 1 と投与期 2 の間に治験を中止した．中止理由は，グループ 1 では，投与期 2 の入所時に依存性薬物検査でオピオイド陽性であった被験者が 1 名であり，グループ 2 では，不来院となった被験者，中止に至った重篤な有害事象（入院を要した胃腸炎）を発現した被験者，投与期 2 の入所時にコチニン陽性であった被験者が各 1 名であった．

本治験で認められた逸脱はいずれも軽微で，重大な治験実施計画書からの逸脱には該当しなかった．

Safety set は，無作為割付され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，56 名（各グループ 28 名）が採用された．

Pharmacokinetic set（PK set）は，safety set の被験者のうち，投与期 1 及び投与期 2 ともに治験薬の投与を完了し，両製剤について主要パラメータの測定値が得られ，製剤間の比較に影響を及ぼすような重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とし，52 名（グループ 1：27 名，グループ 2：25 名）が採用された．投与期 2 に治験薬の投与を受けなかった 4 名は，PK set から除外した．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety set の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-3 に示した．

表 2.7.6.7-3 人口統計学的特性（BIA-91067-129 試験）
解析対象集団：Safety set

		Group 1 N=28	Group 2 N=28
Age (years)	Mean±SD Min-Max	42.3 ± 9.08 20 - 54	42.4 ± 11.19 19 - 55
Height (cm)	Mean±SD Min-Max	176.7 ± 9.20 157 - 195	174.2 ± 9.67 157 - 190
Weight (kg)	Mean±SD Min-Max	77.39 ± 12.722 52.3 - 106.0	75.86 ± 12.431 52.5 - 96.1
BMI (kg/m²)	Mean±SD Min-Max	24.70 ± 3.057 19.6 - 29.9	24.86 ± 2.652 20.1 - 29.9

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 5.3.1.2-4（BIA-91067-129 試験）Table 3］

3)　治験薬の投与状況

グループ1に組み入れられ無作為割付された28名のうち，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 25 mg を NF 及び AF として各 1 カプセル経口投与された被験者は 27 名であった．残り 1 名は，オピカポン 25 mg を NF の 1 カプセルのみ経口投与された．

グループ2に組み入れられ無作為割付された28名のうち，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 50 mg を NF 及び AF として各 1 カプセル経口投与された被験者は 25 名であった．残り 3 名のうち 2 名はオピカポン 50 mg を AF の 1 カプセルのみ経口投与され，1 名はオピカポン 50 mg を NF の 1 カプセルのみ経口投与された．

いずれも治験薬は各投与期の Day 1 の朝に単回経口投与された．

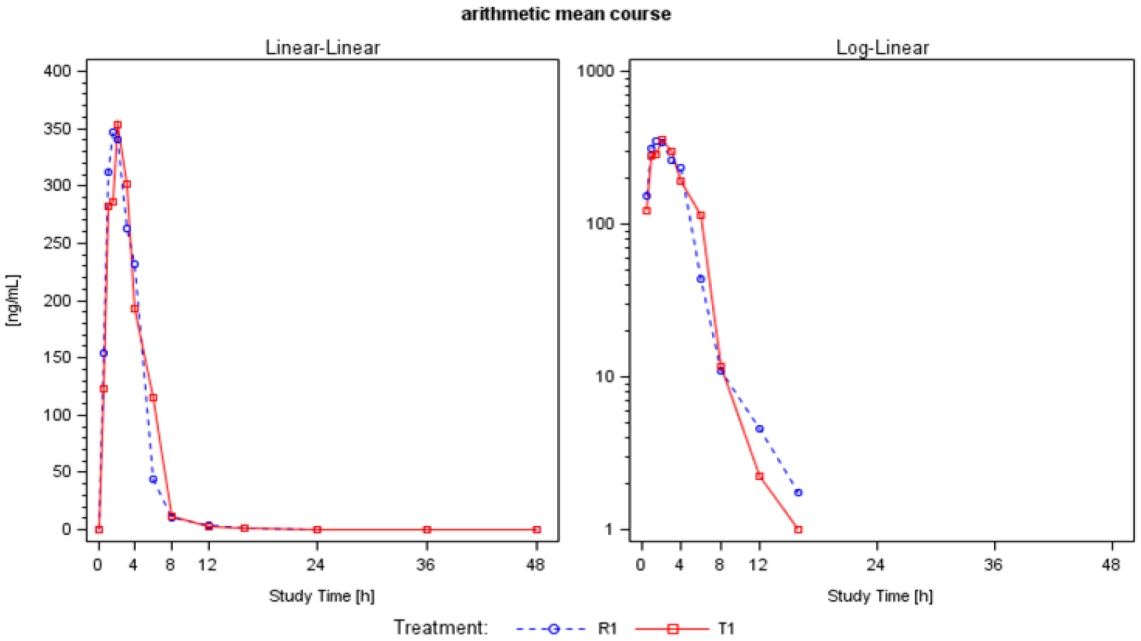
したがって，用量及び製剤別のオピカポン投与被験者数は，25 mg の NF が 28 名，AF が 27 名，50 mg の NF が 26 名，AF が 27 名であった．

2.7.6.7.3　薬物動態の結果

健康成人を対象にオピカポン AF 及び NF 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平均血漿中オピカポン濃度の推移をグループ別に図 2.7.6.7-1 及び図 2.7.6.7-2 に示した．

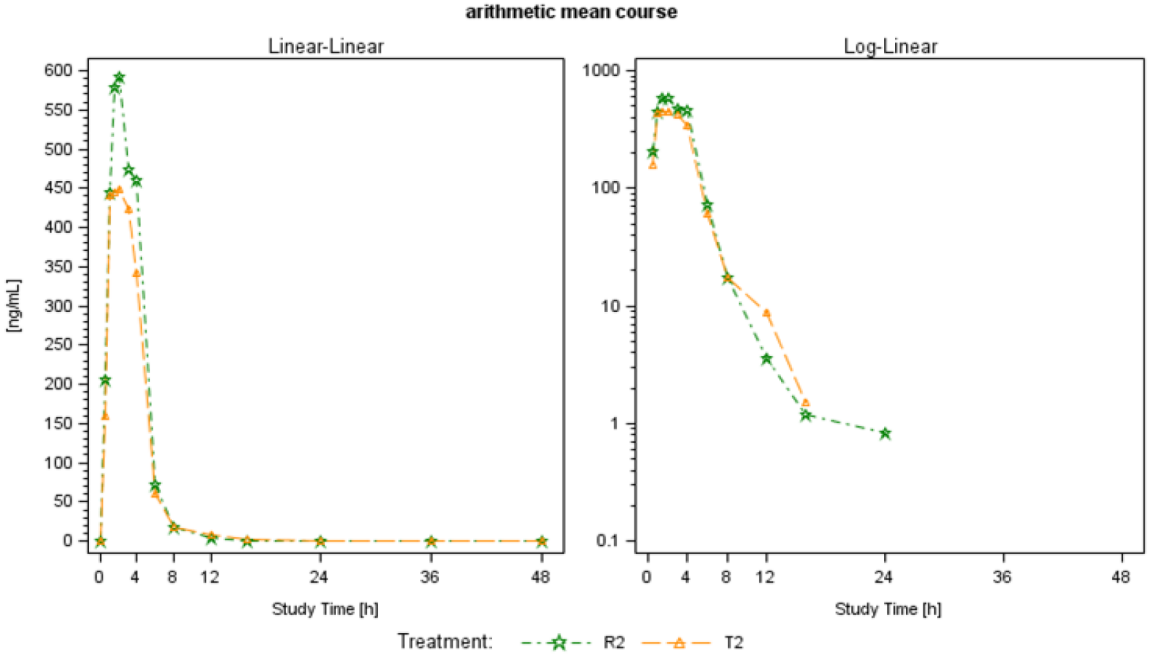
製剤及び用量にかかわらず，経口投与後の平均血漿中オピカポン濃度は速やかに上昇し，投与後 1.5～2 時間でピークに達した．25 mg カプセル剤を投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移は，AF 投与と NF 投与で類似していたが，50 mg カプセル剤を投与したときのピーク時の平均血漿中オピカポン濃度は，NF 投与（448 ng/mL）と比べて AF 投与（591 ng/mL）で高値であった．

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）
解析対象集団：PK set（グループ 1）



左図：実数軸，右図：対数軸
R1 = オピカポン 25 mg 市販カプセル剤（AF）；T1 = オピカポン 25 mg 市販予定カプセル剤（NF）.
出典［総括報告書 5.3.1.2-4（BIA-91067-129 試験）Figure 1］

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）
解析対象集団：PK set（グループ 2）



左図：実数軸，右図：対数軸
R2 = オピカポン 50 mg 市販カプセル剤（AF）；T2 = オピカポン 50 mg 市販予定カプセル剤（NF）．
出典［総括報告書 5.3.1.2-4（BIA-91067-129 試験）Figure 2］

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4 に示した．

含量 25 mg の NF 及び AF を投与したとき，AUClast の幾何平均値はそれぞれ 1238.5 及び 1279.5 ng·h/mL，Cmax の幾何平均値はそれぞれ 467.8 及び 461.0 ng/mL であり，両製剤で同程度であった．AUCinf の幾何平均値は AF 投与（1390.4 ng·h/mL）と比べて NF 投与（1540.2 ng·h/mL）でわずかに高値であったが，AUCinf の欠測値が多いことによる影響が考えられた．

含量 50 mg の NF 及び AF を投与したとき，AUClast の幾何平均値はそれぞれ 1854.2 及び 2272.1 ng·h/mL，Cmax の幾何平均値はそれぞれ 653.6 及び 838.9 ng/mL であり，NF 投与と比べて AF 投与で AUClast は約 23%，Cmax は約 28%高値であった．AUCinf の幾何平均値は，NF 投与で 1981.3 ng·h/mL，AF 投与で 2356.1 ng·h/mL であり，AUClast 及び Cmax と同様の傾向が認められたが，25 mg 投与時と同様に AUCinf の欠測値が多いことによる影響が考えられた．

同じ製剤の 25 mg カプセルと 50 mg カプセル投与時の薬物動態パラメータを比較した結果，25 mg から 50 mg への用量増加に伴い，AUClast 及び Cmax の幾何平均値は，NF 投与で約 1.4～1.5 倍，AF 投与で約 1.8 倍に増加した．

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）

解析対象集団：PK set

		25 mg NF N=27	25 mg AF N=27	50 mg NF N=25	50 mg AF N=25
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Geom. mean	1238.5	1279.5	1854.2	2272.1
	Geom. CV%	45.1	43.5	38.0	36.4
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	Geom. mean	1540.2[a]	1390.4[b]	1981.3[c]	2356.1[d]
	Geom. CV%	31.0	46.1	40.5	34.7
C_{max} (ng/mL)	Geom. mean	467.8	461.0	653.6	838.9
	Geom. CV%	51.7	44.5	53.1	25.0
t_{max} (h)	Median	2.000	1.500	2.000	2.000
	Min-Max	1.00 - 6.00	0.50 - 4.02	1.00 - 4.00	1.00 - 4.00
$t_{1/2}$ (h)	Geom. mean	1.212[a]	1.228[b]	1.138[c]	1.322[d]
	Geom. CV%	63.1	67.5	63.1	131.7
CL/f (mL/min)	Geom. mean	270.5[a]	299.7[b]	420.6[c]	353.7[d]
	Geom. CV%	31.0	46.1	40.5	34.7
V_z/f (L)	Geom. mean	28.39[a]	31.84[b]	41.44[c]	40.47[d]
	Geom. CV%	42.7	62.0	81.2	137.9

[a] n=13, [b] n=18, [c] n=20, [d] n=17, λ_z was unreliable in the other subjects

NF = 市販予定カプセル剤；AF = 市販カプセル剤；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；$t_{1/2}$ = T1/2；CL/f = CL/F；V_z/f = Vz/F；Geom. = 幾何；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.1.2-4（BIA-91067-129 試験）Table 4］

血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び Cmax）について，幾何平均値の比（NF／AF）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.7-5 に示した.

含量 25 mg の NF と AF を比較した結果，AF 投与に対する NF 投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，AUClast で 96.78%（88.47%～105.85%），AUCinf で 95.04%（89.09%～101.38%），Cmax で 101.31%（84.05%～122.09%）といずれも 100%に近く，90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の許容域内（80.00%～125.00%）にあった．したがって，2 つの製剤は生物学的に同等であることが示された.

一方，含量 50 mg の NF と AF の比較では，AF 投与に対する NF 投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，AUClast で 81.61%（71.24%～93.48%），AUCinf で 78.99%（66.89%～93.28%），Cmax で 77.96%（67.14%～90.52%）と低く，90%信頼区間の下限値はいずれも生物学的同等性の許容域（AUClast 及び AUCinf では 80.00%～125.00%，Cmax では 72.15%～138.59%）に収まらなかった．したがって，2 つの製剤の生物学的同等性を示すことはできなかった.

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）
解析対象集団：PK set

	Comparison NF / AF - 25 mg		
	Ratio (%)	**90% confidence interval (%)**	**Intra-subject CV (%)**
AUC_{0-t}	96.78	88.47;105.85	19.46
AUC_{0-inf}	95.04	89.09;101.38	7.78
C_{max}	101.31	84.05;122.09	41.79
	Comparison NF / AF - 50 mg		
	Ratio (%)	**90% confidence interval (%)**	**Intra-subject CV (%)**
AUC_{0-t}	81.61	71.24;93.48	28.55
AUC_{0-inf}	78.99	66.89;93.28	23.86
C_{max}	77.96	67.14;90.52	31.54

NF = 市販予定カプセル剤；AF = 市販カプセル剤；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；C_{max} = Cmax；CV% = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.1.2-4（BIA-91067-129 試験）Table 5］

2.7.6.7.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，同意取得から事後検査（投与期 2 での退所の 7～14 日後又は早期中止時）までとした．なお，事後検査時に有害事象が持続している被験者では，回復するまで又は医学的に妥当な追跡終了まで追跡調査を行うこととした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.1 を用いて読み替えた．

治験薬投与前に発現した有害事象を除いた有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）として集計した．

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Definite）」の 5 段階で評価した．

（1）　有害事象の要約

TEAE の発現頻度は低く，25 mg の NF 投与では 5/28 名（17.9%）に 5 件，AF 投与では 3/27 名（11.1%）に 3 件発現し，50 mg の NF 投与では 6/26 名（23.1%）に 8 件，AF 投与では 6/27 名（22.2%）に 6 件発現した．

死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象として，高度の胃腸炎が 1 件認められ，治験中止に至った．上記以外の TEAE はいずれも軽度又は中等度であり，治験中止に至ったものはなく，発現から数時間以内に後遺症なく回復した．

（2） 有害事象の分析

TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.7-6 に示した．

最も多く発現した TEAE は頭痛であり，25 mg の NF 投与では認められなかったが，AF 投与では 2/27 名（7.4%）に発現し，50 mg の NF 投与では 3/26 名（11.5%），AF 投与では 2/27 名（7.4%）に発現した．

治験薬との因果関係あり（「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」）と治験担当医師が判定した TEAE は 6 件のみであり，その内訳は頭痛［25 mg の AF 投与で 1 名（3.7%），50 mg の NF 投与で 3 名（11.5%），AF 投与で 1 名（3.7%）］及び不正子宮出血［25 mg の NF 投与で 1 名（3.6%）］であった．

表 2.7.6.7-6 TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-129 試験）
解析対象集団：Safety set

System organ class	Preferred term	25 mg NF N=28	25 mg AF N=27	50 mg NF N=26	50 mg AF N=27
Summary data		5 (17.9) 5	3 (11.1) 3	6 (23.1) 8	6 (22.2) 6
神経系障害	Summary data	-	2 (7.4) 2	4 (15.4) 4	3 (11.1) 3
	頭痛	-	**2 (7.4) 2[a]**	**3 (11.5) 3**	**2 (7.4) 2[a]**
	坐骨神経痛	-	-	1 (3.8) 1	1 (3.7) 1
代謝および栄養障害	Summary data	-	-	2 (7.7) 2	1 (3.7) 1
	低血糖	-	-	1 (3.8) 1	1 (3.7) 1
	食欲減退	-	-	1 (3.8) 1	-
生殖系および乳房障害	Summary data	2 (7.1) 2	1 (3.7) 1	-	-
	不正子宮出血	**2 (7.1) 2[a]**	-	-	-
	不規則月経	-	1 (3.7) 1	-	-
感染症および寄生虫症	Summary data	1 (3.6) 1	-	-	1 (3.7) 1
	胃腸炎	-	-	-	1 (3.7) 1
	ウイルス性上気道感染	1 (3.6) 1	-	-	-
腎および尿路障害	Summary data	1 (3.6) 1	-	1 (3.8) 1	-
	血尿	1 (3.6) 1	-	-	-
	白血球尿	-	-	1 (3.8) 1	-
胃腸障害	Summary data	1 (3.6) 1	-	-	-
	歯痛	1 (3.6) 1	-	-	-
臨床検査	Summary data	-	-	-	1 (3.7) 1
	血圧上昇	-	-	-	1 (3.7) 1

表 2.7.6.7-6　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-129 試験）（続き）
解析対象集団：Safety set

System organ class	Preferred term	25 mg NF N=28	25 mg AF N=27	50 mg NF N=26	50 mg AF N=27
筋骨格系および結合組織障害	Summary data	-	-	1 (3.8) 1	-
	背部痛	-	-	1 (3.8) 1	-

n (%) e: n = number of subjects having the event, e = number of events (all treatment-emergent events considered), (%) = proportion of exposed subjects having the event
bold = TEAEs considered drug-related (judged as definitely, probably and possibly drug-related), [a] 1 TEAE judged unlikely or not related
事象名：MedDRA/J ver 20.1
NF = 市販予定カプセル剤；AF = 市販カプセル剤；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；SOC = 器官別大分類；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.1.2-4（BIA-91067-129 試験）Table 7］

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

本治験で死亡は認められなかったが，1 件の重篤な有害事象（高度の胃腸炎）が報告された.

高度の胃腸炎は，投与期 1 の治験薬（50 mg の AF）投与から 25 日後に発現し，下痢及び嘔吐を伴っていた．被験者は事象発現の 2 日後に入院し，胃腸炎は同日，回復した．当該被験者の治験は中止された．治験担当医師は当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した.

上記以外に，治験中止に至った有害事象の発現はなかった.

3）　臨床検査値

血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査及び尿検査の結果，大部分の臨床検査値は基準範囲内であった．また，基準範囲からの逸脱はほとんどが軽微で，治験担当医師は臨床的に重要な変化と判断しなかった.

治験薬投与開始後に，臨床的に重要と考えられる臨床検査値の異常が 4 名で認められ，有害事象として報告された．それらの内訳は，血尿（25 mg の NF 投与で 1 名），低血糖（50 mg の NF 及び AF 投与で各 1 名）及び白血球尿（50 mg の NF 投与で 1 名）であり，治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」又は「多分関連なし」と判定された.

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

バイタルサインの評価では，治験薬投与後に臨床的に問題となる変動は認められなかった．50 mg の AF 投与で 1 名に血圧上昇が認められ，有害事象として報告されたが，治験薬との因果関係は「多分関連なし」であった.

心電図検査，理学的検査及び神経学的検査では，治験薬投与後に臨床的に問題となる所見は認められなかった．妊娠検査の結果はすべて陰性であった．

2.7.6.7.5 結論

オピカポンの 25 mg NF と 25 mg AF は，生物学的に同等であることが示された．血漿中オピカポンの AUClast，AUCinf 及び Cmax について，AF 投与に対する NF 投与の幾何平均値の比はいずれも 100%に近く，90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の許容域内（80.00%～125.00%）にあった．

オピカポンの 50 mg NF と 50 mg AF の生物学的同等性を示すことはできなかった．血漿中オピカポンの AUClast，AUCinf 及び Cmax について，AF 投与に対する NF 投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間下限値は，いずれも生物学的同等性の許容域（AUClast 及び AUCinf では 80.00%～125.00%，Cmax では 72.15%～138.59%）に収まらなかった．

健康成人にオピカポンの NF 又は AF を 25 及び 50 mg の用量で単回経口投与したとき，両製剤ともに忍容性は良好であり，両製剤の安全性に明らかな違いは認められなかった．