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）

2.7.6.8.1 試験方法の概要

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（BIA-91067-131 試験）

治験の標題	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
治験実施計画書番号	BIA-91067-131
治験実施施設	[redacted]（英国，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）：2018 年 2 月 20 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2018 年 7 月 24 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；以下，オピカポン）50 及び 25 mg をそれぞれ含有する 2 つの異なる製剤（BIA 9-1067 及び Ongentys®）を絶食下で単回及び反復投与したときのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を含量別に検討する． ・ 健康成人を対象に，オピカポン 50 及び 25 mg をそれぞれ含有する 2 つの異なる製剤を絶食下で単回及び反復投与したときの赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性を各製剤の含量別に検討する． 副次目的： ・ オピカポンの 2 つの異なる製剤の安全性及び忍容性を含量別（50 及び 25 mg）に評価する． 探索的目的： ・ カテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害剤であるオピカポン投与後の S-アデノシルメチオニン（SAM），S-アデノシルホモシステイン（SAH）及び総ホモシステイン（tHcy）の血漿中濃度を測定する．
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，反復投与
治験方法	本治験では，オピカポン製剤の検討含量別に 2 つのグループ（グループ 1：50 mg，グループ 2：25 mg）で構成した．可能な限り性別が均等になるように各グループに 36 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により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 28 日前（Day −28）～Day −2］，投与期 1 及び 2［各投与期 Day −1～Day 14（約 15 日間）］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．投与期 1 と 2 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．無作為割付された投与順序に従って，オピカポンの市販予定カプセル剤（BIA 9-1067）又は市販カプセル剤（Ongentys®）を各投与期の Day 1 に単回投与し，Day 3～Day 12 に 1 日 1 回 10 日間反復投与した．被験者は投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した．

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（BIA-91067-131 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	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各グループ 36 名（計 72 名，可能な限り性別が均等），完了被験者数として 32 名（計 64 名）以上 解析時：72 名（うち，69 名が治験を完了） グループ 1（50 mg）：36 名（うち，34 名が治験を完了） グループ 2（25 mg）：36 名（うち，35 名が治験を完了）
対象	健康成人
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，臨床検査，理学的検査，バイタルサイン及び 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 ・　女性の場合は，外科的処置により妊娠する可能性のない女性又は閉経後の女性．妊娠する可能性のある場合は，治験期間中から治験薬最終投与 3 カ月後まで，ホルモン療法以外の治験実施計画書で規定された効果的な避妊法を実施する女性．男性の場合は，治験期間中から治験薬最終投与 3 カ月後まで，本人とそのパートナーが 2 重バリア法による避妊を実施することに同意した男性
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 及び 50 mg 市販予定カプセル剤（BIA 9-1067） バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg） オピカポン 25 及び 50 mg 市販カプセル剤（Ongentys®） バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg）
投与方法	グループ 1：オピカポン 50 mg 無作為割付された投与順序に従って，BIA 9-1067 50 mg 又は Ongentys® 50 mg のいずれか 1 カプセルを，各投与期の Day 1 に単回経口投与し，Day 3～Day 12 に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した．各投与期の間には 14 日間以上の washout 期間を設けた． グループ 2：オピカポン 25 mg 無作為割付された投与順序に従って，BIA 9-1067 25 mg 又は Ongentys® 25 mg のいずれか 1 カプセルを，各投与期の Day 1 に単回経口投与し，Day 3～Day 12 に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した．各投与期の間には 14 日間以上の washout 期間を設けた． 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 2.7.6.8-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験薬の投与 28 日前以内に，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． 鎮痛目的でのアセトアミノフェン（最大 2 g/日まで）の使用及び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． グレープフルーツ，クランベリー，オレンジ及びそれらを含有する製品，又は甘草を含有する製品の摂取は，治験薬の投与 48 時間前から最終の規定観察日まで禁止した． アルコールの摂取は，治験薬の投与 48 時間前から治験期間を通して禁止し，カフェインを含有する製品（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．

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（BIA-91067-131 試験）（続き 2）

評価基準	薬物動態： Day 1 及び／又は Day 12 の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，Cmax,ss，Tmax，Tmax,ss，Kel，T1/2，AUClast，AUCtau，AUCinf 及び AUC%extrap 薬力学： Day 1 及び Day 12 の S-COMT 活性及び S-COMT 活性阻害率（%）の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax%，TEmax，AUEC24h%及び AUEC24h 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，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）及び最終の規定観察日に尿妊娠検査を実施した．
統計的手法	薬物動態： BIA 9-1067 単回及び反復投与後の血漿中オピカポン濃度及び薬物動態パラメータを一覧表で示し，記述的に要約した．各被験者の血漿中濃度及びその平均値（算術平均値及び幾何平均値）について，推移図を示した． 各グループ（1 及び 2）の Day 1 の Cmax，AUClast 及び AUCinf 並びに Day 12 の Cmax,ss 及び AUCtau を対数変換後，投与順序，投与期，製剤及び同一投与順序内の被験者を固定効果とする分散分析を用いた．異なる 2 つの製剤を比較するため，分散分析で得られた残差平均二乗誤差を用いて，点推定値及びその 90%信頼区間を算出した．点推定値及び 90%信頼区間を逆変換し，異なる製剤間の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）及びその 90%信頼区間を算出した． 幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）の 90%信頼区間が Cmax 及び Cmax,ss では 74.62%～134.02%，AUC では 80.00%～125.00%の範囲内にある場合に，両製剤が生物学的に同等であると判断することとした．なお，先行試験（BIA-91067-104 試験及び BIA-91067-129 試験）で Cmax の個体内変動が大きかったことから，Cmax の生物学的同等性の許容域は，個体内変動が大きい薬物での許容域とされるより広い範囲（74.62%～134.02%）を用いることとした． 各グループ（1 及び 2）の Day 1 及び Day 12 における Tmax の製剤間の差の検定には，Wilcoxon 符号付順位検定を用いた．また，Tmax の中央値の差の Hodges-Lehmann 推定値及びその 95%信頼区間を示した． 薬力学： S-COMT 活性，S-COMT 活性阻害率（%）及び薬力学パラメータを一覧表で示し，記述的に要約した．各被験者の S-COMT 活性及び S-COMT 活性阻害率（%）並びにその平均値について，推移図を示した． 各グループ（1 及び 2）の Day 1 及び Day 12 における Emax%，AUEC24h%及び AUEC24h を対数変換後，投与順序，投与期，製剤及び同一投与順序内の被験者を固定効果とする分散分析を用いた．

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（BIA-91067-131 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	安全性： 有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）Version 21.0 を用いて読み替えた．有害事象の発現頻度を，器官別大分類（SOC），基本語（PT），程度及び治験薬との因果関係別に示した．臨床検査値の基準値範囲外の値を一覧表で示した． 臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び血液凝固検査），バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果について，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．12 誘導心電図の補正 QT 間隔（QTc）を以下のカテゴリに分類し，各カテゴリの被験者の割合を集計した． ・ Bazett の補正式により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の測定値：450 ms 以下，450 ms 超～480 ms 以下，480 ms 超～500 ms 以下，500 ms 超 ・ QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量：短縮又は変化なし，30 ms 以下の延長，30 ms 超～60 ms 以下の延長，60 ms 超の延長 World Health Organization Drug Dictionary Enhanced（2017 年 3 月版）を用いてすべての併用薬をコーディングした．

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（BIA-91067-131 試験）

Visit	Screening	Inpatient Treatment Period (Period 1 & 2)[9]														Follow-Up[10]
Day	-28 to -2	D -1	D 1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	
Inclusion / Exclusion criteria	X	X															
ICF signed	X																
Medical history	X																
Medical history update		X															X
Physical examination (including neuro exam)	X																X
Physical examination update (including neuro exam)		X				X						X				X	X
Weight and height[1] (BMI)	X	X														X	X
Demography	X																
Virology	X																
Drug of Abuse, cotinine test and Alcohol Screen	X	X															
Safety laboratory tests[2]	X	X				X						X				X	X
FSH[3]	X																
Pregnancy test[3]	X	X															X
Vital signs Inc. oral temp[4]	X	X[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X	X[5]				X						X				X	X
IMP Administration			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Blood sampling for PK[6]			X	X	X			X		X		X	X	X	X	X	
Blood sampling for PD[7]			X	X				X		X		X	X	X	X		
Exploratory analysis[8]			X					X						X			
AE & concomitant treatments			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（BIA-91067-131 試験）（続き）

Study Flow Chart Footnotes:
1. Height at screening only
2. Safety laboratory tests: Biochemistry, haematology, coagulation and urinalysis.
3. FSH for females of non-childbearing potential only. At screening pregnancy test was performed in serum; at admission (Day-1 of each treatment period), discharge and follow up visit were performed in urine.
4. Supine blood pressure and pulse rate taken after the subject had been resting for at least 5 mins; standing blood pressure and pulse rate after 1 min standing.
5. At admission (Day-1) of each treatment period vital signs were performed on 3 separate occasions at approximately 15 to 30 min intervals. ECGs were also obtained in triplicate at approximately 1 min intervals at admission on Day -1.
6. Blood sampling for PK (OPC) determination: Day 1: pre-dose; 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 and 48 h post-dose; pre-dose Day 6, 8, 10,11; Day 12: pre-dose; 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 and 48 h post-dose.
7. Blood sampling for PD (S-COMT) determination: Day 1: pre-dose; 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 and 24h post-dose; pre-dose Day 6, 8, 10, 11; Day 12: pre-dose; 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 and 24 h post-dose.
8. Pre-existing PK/PD samples were used to measure levels of SAM, SAH and tHcy in plasma after repeated administration of 50 mg Ongentys®. Samples were analysed Day: 1 pre-dose, Day 6: pre-dose and Day 12: pre-dose; 1, 2, 4, 6, 12, 24, 36 and 48 h post-dose.
9. There was a washout period of at least 14 days between the last dose of treatment period 1 and the first dose of treatment period 2.
10. Follow-up assessments were conducted 7-14 days after subjects have been discharged from their final treatment period (or as soon as practically possible if early termination occurred).
AE = adverse events, BMI = body mass index, ECG = electrocardiogram, FSH = follicle stimulating hormone, h = hour(s), ICF = informed consent form, min(s) = minute(s), OPC = opicapone, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, SAH = S-adenosylhomocysteine, SAM = S-adenolsylmethionine, S-COMT = soluble catechol-O-methyltransferase, tHcy = total homocysteine

IMP = 治験薬；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；SAM = S-アデノシルメチオニン；SAH = S-アデノシルホモシステイン；tHcy = 総ホモシステイン；ICF = 同意文書及び説明文書；BMI = 体格指数；FSH = 卵胞刺激ホルモン；ECG = 心電図；PK = 薬物動態；PD = 薬力学；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 9.5.1］

2.7.6.8.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 141 名中 72 名［グループ 1（50 mg）及びグループ 2（25 mg）に各 36 名］が治験に組み入れられた．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 69 名が治験を完了し，残り 3 名が治験を中止した．3 名の中止理由は被験者からの申し出が 2 名（いずれもグループ 1）及び治験担当医師の判断が 1 名（グループ 2）であり，グループ 1 の 1 名は投与期 2 の Day 6 投与後に，他の 2 名は投与期 2 の治験薬投与前に治験を中止した．

本治験では，薬物動態用検体の重複採取が 3 名（すべてグループ 1）に認められ，いずれも重大な治験実施計画書からの逸脱の定義に該当した．しかし，これらの逸脱は薬物動態の評価に影響を与えるものではないと判断され，いずれの被験者も Pharmacokinetic set（PK set）の対象として採用された．本治験で認められたこれら 3 名以外の逸脱はすべて軽微な逸脱であった．

Safety set は，無作為化され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，本治験に組み入れられたすべての被験者 72 名（各グループ 36 名）が採用された．

PK set は，特定の用量の治験薬が投与された被験者のうち，以下の基準を満たす被験者とし，治験薬の製剤別に被験者を採用した．

- 血漿中濃度プロファイルの信頼性に影響を及ぼすような嘔吐（すなわち，Tmax の中央値の 2 倍の期間が経過する前に嘔吐が発現）又は高度の下痢の発現がない．
- 血漿中濃度プロファイルの信頼性に影響を及ぼすような併用薬の使用がない．
- 治験薬投与前の血漿中濃度が当該治験薬投与後に得られる Cmax の 5%以下である．
- Cmax，Tmax 及び AUClast を算出するための評価可能な濃度データを 1 点以上有する．なお，評価可能な濃度データの前後には評価可能なより低濃度のデータを有すること（すなわち，評価可能な血漿中濃度データが合計 3 点以上）．
- 薬物動態の結果を無効にする又は薬物動態の結果に偏りを生じさせる可能性がある重大な治験実施計画書からの逸脱がない．

Pharmacodynamic set（PD set）は，特定の用量の治験薬が投与された被験者のうち，以下の基準を満たす被験者とし，治験薬の製剤別に被験者を採用した．

- S-COMT 活性プロファイルの信頼性に影響を及ぼすような嘔吐（すなわち，Tmax の中央値の 2 倍の期間が経過する前に嘔吐が発現）又は高度の下痢の発現がない．
- S-COMT 活性プロファイルの信頼性に影響を及ぼすような併用薬の使用がない．
- 薬力学の結果を無効にする又は薬力学の結果に偏りを生じさせる可能性がある重大な治験実施計画書からの逸脱がない．

PK set 及び PD set には，両製剤とも 71 名を採用した．各グループの製剤別の内訳は，グループ 1 では BIA 9-1067 が 36 名及び Ongentys®が 35 名，グループ 2 では BIA 9-1067 が 35 名及び Ongentys®が 36 名であった．

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 2.7.6.8-3 に示した．

表 2.7.6.8-3 人口統計学的特性（BIA-91067-131 試験）

解析対象集団：Safety set

Parameter	Statistic	Group 1 (50 mg) (N=36)	Group 2 (25 mg) (N=36)	Overall (N=72)
Age (yrs)	Mean SD	32.3 9.12	32.6 8.66	32.4 8.83
Height (m)	Mean SD	1.759 0.0576	1.753 0.0877	1.756 0.0737
Weight (kg)	Mean SD	76.06 11.170	76.10 11.586	76.08 11.299
BMI (kg/m^2)	Mean SD	24.51 2.814	24.65 2.321	24.58 2.562
Race: White Other	 n (%) n (%)	 33 (91.7) 3 (8.3)	 29 (80.6) 7 (19.4)	 62 (86.1) 10 (13.9)
Gender: Male Female	 n (%) n (%)	 33 (91.7) 3 (8.3)	 29 (80.6) 7 (19.4)	 62 (86.1) 10 (13.9)

Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
BMI = 体格指数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.2.1］

3） 治験薬の投与状況

各グループの治験薬の投与状況を表 2.7.6.8-4 に示した．

治験薬は各投与期の Day 1 の朝及び Day 3～Day 12 の朝に経口投与された．

グループ 1（50 mg）では，1 名が投与期 1 終了後に治験を中止したため，投与期 2 の Ongentys®の投与を受けなかった．したがって，グループ 1 の製剤別のオピカポン投与被験者数は BIA 9-1067 が 36 名，Ongentys®が 35 名であった．

グループ 2（25 mg）では，1 名が投与期 1 終了後に治験を中止したため，投与期 2 の BIA 9-1067 の投与を受けなかった．したがって，グループ 2 の製剤別のオピカポン投与被験者数は BIA 9-1067 が 35 名，Ongentys®が 36 名であった．

表 2.7.6.8-4　治験薬の投与状況（BIA-91067-131 試験）

	Number of Subjects		
	Group 1 (50 mg) (N=36)	Group 2 (25 mg) (N=36)	Overall (N=72)
Number Dosed:			
BIA 9-1067	36	35	71
Ongentys®	35	36	71

Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 12.1.1］

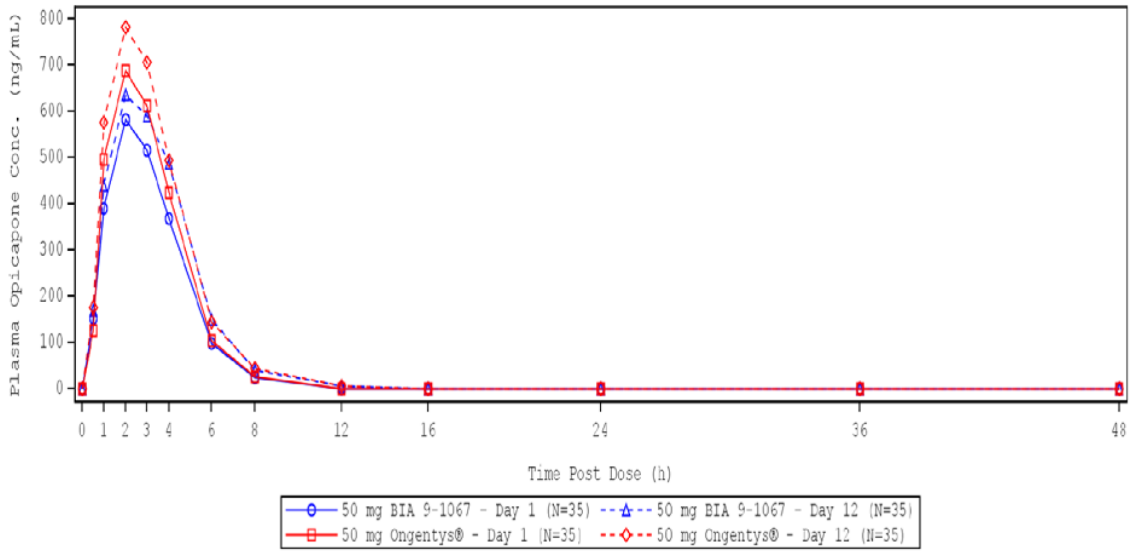
2.7.6.8.3　　薬物動態及び薬力学の結果

1）　薬物動態

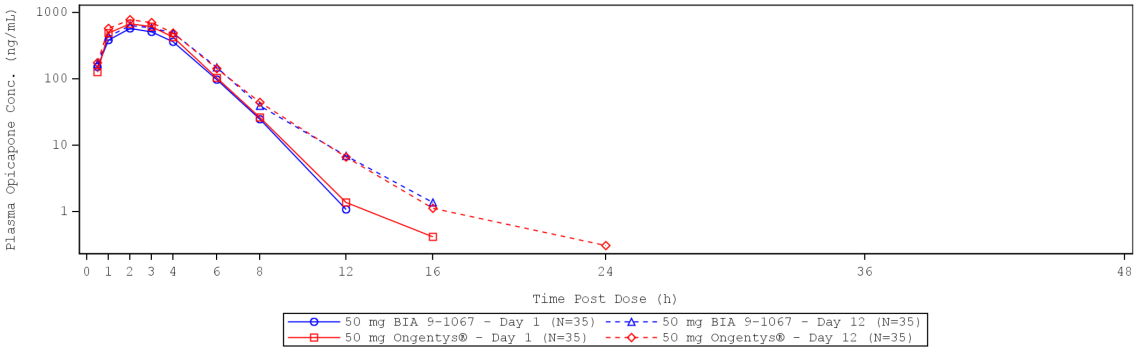
健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®の 2 つの異なる製剤を 50 又は 25 mg の用量で Day 1 に単回経口投与並びに Day 3～Day 12 に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の平均血漿中オピカポン濃度の推移を用量別に図 2.7.6.8-1 及び図 2.7.6.8-2 に示した.

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）

解析対象集団：PK set（グループ 1　50 mg）



Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Lower Limit of Quantitation - 10 ng/mL.

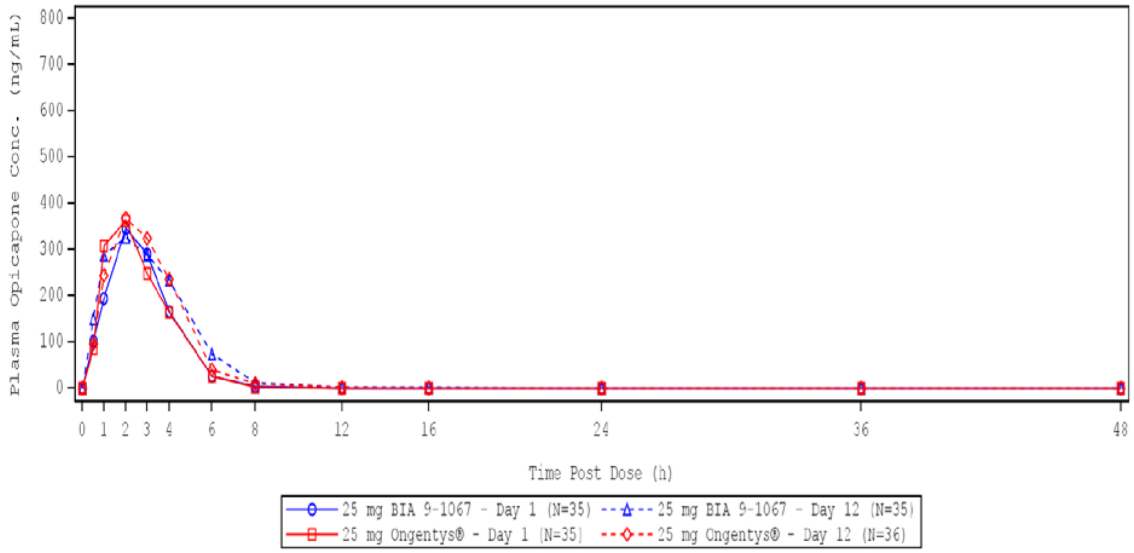


Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Lower Limit of Quantitation - 10 ng/mL.

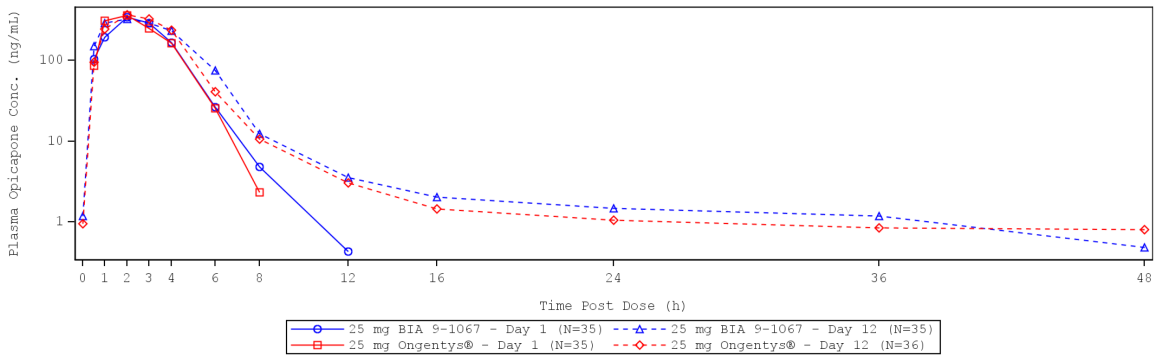
算術平均値
上図：実数軸，下図：対数軸
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Figure 11.4.1, Figure 14.4.1.4］

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）

解析対象集団：PK set（グループ 2　25 mg）



Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design
Lower Limit of Quantitation - 10 ng/mL.



Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Lower Limit of Quantitation - 10 ng/mL.

算術平均値
上図：実数軸，下図：対数軸
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Figure 11.4.2, Figure 14.4.1.4］

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを用量別にそれぞれ表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示した.

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）

解析対象集団：PK set（グループ 1　50 mg）

PK Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N=36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N=35)	Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N=36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N=35)
$C_{max}/C_{max\ ss}$[1] (ng/mL)	n Geo. Mean CV%	35 692 33.1	35 845 32.7	35 778 33.3	35 959 32.8
$T_{max}/T_{max\ ss}$[1] (h)	n Median Min-Max	35 2.00 1.00 - 4.02	35 2.00 1.00 - 4.00	35 2.00 1.00 – 4.00	35 2.00 1.00 – 4.00
$AUC_{0\text{-}tau}$[1] (h*ng/mL)	n Geo. Mean CV%	NC	NC	35 2650 45.0	35 3010 41.1
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	n Geo. Mean CV%	35 2120 33.5	35 2470 40.6	35 2600 45.4	35 2960 42.1
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	n Geo. Mean CV%	29 2310 30.9	27 2530 43.9	30 2760 45.0	33 3090 40.4
$AUC_{\%extrap}$ (%)	n Geo. Mean CV%	29 1.35 89.5	27 1.07 124.0	30 1.25 75.6	33 1.01 145.8
K_{el} (1/h)	n Geo. Mean CV%	29 0.733 28.1	27 0.717 25.5	30 0.576 25.6	33 0.588 31.5
$t_{1/2}$ (h)	n Geo. Mean CV%	29 0.945 30.7	27 0.967 33.2	30 1.20 28.2	33 1.18 39.0

Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
[1] C_{max} and T_{max} on Day 1, $C_{max\ ss}$, $T_{max\ ss}$ and $AUC_{0\text{-}tau}$ on Day 12.

IMP = 治験薬；C_{max} = Cmax；$C_{max\ ss}$ = Cmax,ss；T_{max} = Tmax；$T_{max\ ss}$ = Tmax,ss；$AUC_{0\text{-}tau}$ = AUCtau；$AUC_{0\text{-}t}$ = AUClast；$AUC_{0\text{-}inf}$ = AUCinf；$AUC_{\%extrap}$ = AUC%extrap；K_{el} = Kel；$t_{1/2}$ = T1/2；PK = 薬物動態；Geo. Mean = 幾何平均値；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値；NC = 算出不能.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.1］

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）

解析対象集団：PK set（グループ 2　25 mg）

PK Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N=35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N=36)	Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N=35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N=36)
$C_{max}/C_{max\ ss}$[1] (ng/mL)	n Geo.Mean CV%	35 409 37.2	35 463 38.4	35 439 39.9	36 465 35.3
$T_{max}/T_{max\ ss}$[1] (h)	n Median Min-Max	35 2.00 0.50 – 4.00	35 2.00 0.50 – 6.00	35 2.00 0.50 – 4.00	36 2.00 1.00 – 4.00
$AUC_{0\text{-}tau}$[1] (h*ng/mL)	n Geo. Mean CV%	NC	NC	35 1360 41.5	36 1330 36.8
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	n Geo. Mean CV%	35 1040 37.8	35 1080 35.5	35 1320 44.6	36 1290 42.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	n Geo. Mean CV%	23 1170 35.5	19 1270 32.6	19 1450 34.8	21 1400 27.0
$AUC_{\%extrap}$ (%)	n Geo. Mean CV%	23 2.35 73.7	19 2.27 94.6	19 2.41 112.3	21 2.53 148.5
K_{el} (1/h)	n Geo. Mean CV%	23 0.764 29.2	19 0.876 23.0	19 0.491 45.5	21 0.600 37.8
$t_{1/2}$ (h)	n Geo. Mean CV%	23 0.908 42.0	19 0.791 22.4	19 1.41 171.7	21 1.16 163.4

Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
[1] C_{max} and T_{max} on Day 1, $C_{max\ ss}$, $T_{max\ ss}$ and $AUC_{0\text{-}tau}$ on Day 12.

IMP = 治験薬；C_{max} = Cmax；$C_{max\ ss}$ = Cmax,ss；T_{max} = Tmax；$T_{max\ ss}$ = Tmax,ss；$AUC_{0\text{-}tau}$ = AUCtau；$AUC_{0\text{-}t}$ = AUClast；$AUC_{0\text{-}inf}$ = AUCinf；$AUC_{\%extrap}$ = AUC%extrap；K_{el} = Kel；$t_{1/2}$ = T1/2；PK = 薬物動態；Geo. Mean = 幾何平均値；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値；NC = 算出不能.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.4］

血漿中オピカポンの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）及びその 90%信頼区間を用量別に表 2.7.6.8-7 及び表 2.7.6.8-8 に示した.

グループ 1（50 mg）の単回投与では，Cmax 及び AUC の Ongentys®に対する BIA 9-1067 の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域内（Cmax：74.62%～134.02%，AUC：80.00%～125.00%）に含まれず，両製剤の生物学的同等性は示されなかった．一方，反復投与では，Cmax,ss 及び AUCtau の幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の許容域内（Cmax,ss：74.62%～134.02%，AUCtau：80.00%～125.00%）にあり，両製剤の生物学的同等性が示された.

グループ 2（25 mg）の単回投与での Cmax 及び AUClast 並びに反復投与での Cmax,ss 及び AUCtau は，幾何平均値の比（BIA 9-1067／Ongentys®）の 90%信頼区間がいずれも生物学的同等性の許容域内にあり，両製剤の生物学的同等性が示された.

50 mg 及び 25 mg のいずれの用量でも，単回投与での Tmax 及び反復投与での Tmax,ss の中央値はいずれの製剤も 2.0 時間であり，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，いずれの用量でも Tmax 及び Tmax,ss に統計学的に有意な製剤間の差は認められなかった.

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）

解析対象集団：PK set（グループ 1　50 mg）

Day	Parameter	Number in Comparison	Geometric LSmeans 50 mg BIA 9-1067 (N=36)	Geometric LSmeans 50 mg Ongentys® (N=35)	Geometric LSmean Ratio (90% CI) BIA 9-1067/Ongentys®	Within Subject CV% from ANOVA
Day 1	C_{max} (ng/mL)	34	689	869	79.30 (70.28 - 89.47)	30.0
	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	34	2120	2520	83.94 (77.30 - 91.14)	20.2
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	25	2300	2670	86.00 (78.49 - 94.23)	18.6
Day 12	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	34	784	951	82.52 (74.76 - 91.09)	24.4
	AUC_{0-tau} (h*ng/mL)	34	2660	2990	88.91 (82.52 - 95.78)	18.3

Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Results obtained using an ANOVA with fixed effects of treatment, period, sequence and subject within sequence.

C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；$C_{max,ss}$ = Cmax,ss；AUC_{0-tau} = AUCtau；LSmean = 最小二乗平均；CI = 信頼区間；CV% = 変動係数（%）；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.2］

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）

解析対象集団：PK set（グループ 2　25 mg）

Day	Parameter	Number in Comparison	Geometric LSmeans 25 mg BIA 9-1067 (N=35)	Geometric LSmeans 25 mg Ongentys® (N=36)	Geometric LSmean Ratio (90% CI) BIA 9-1067/Ongentys®	Within Subject CV% from ANOVA
Day 1	C_{max} (ng/mL)	34	409	467	87.49 (76.96 - 99.47)	31.9
	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	34	1040	1090	95.02 (86.12 – 104.84)	24.2
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	12	1090	1370	79.91 (69.90 – 91.35)	18.0
Day 12	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	35	440	472	93.09 (82.98 – 104.43)	29.0
	AUC_{0-tau} (h*ng/mL)	35	1360	1350	100.93 (90.56 – 112.49)	27.3

Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Results obtained using an ANOVA with fixed effects of treatment, period, sequence and subject within sequence.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；$C_{max,ss}$ = Cmax,ss；AUC_{0-tau} = AUCtau；LSmean = 最小二乗平均；CI = 信頼区間；CV% = 変動係数（%）；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.5］

2）　薬力学

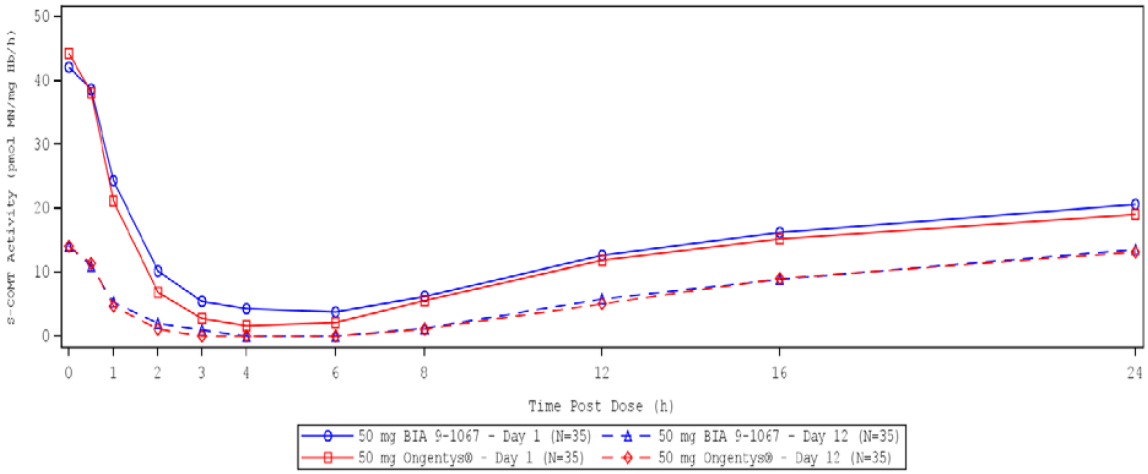
健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®の 2 つの異なる製剤を 50 又は 25 mg の用量で Day 1 に単回経口投与，並びに Day 3～Day 12 に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の S-COMT 活性及び S-COMT 活性阻害率の推移を用量別に図 2.7.6.8-3 及び図 2.7.6.8-4 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータ（Emax%，TEmax，AUEC24h%及び AUEC24h）の要約統計量を用量別に表 2.7.6.8-9 及び表 2.7.6.8-10 に示した．また，S-COMT 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%信頼区間を用量別に表 2.7.6.8-11 及び表 2.7.6.8-12 に示した．

50 mg 及び 25 mg のいずれの用量でも，単回投与及び反復投与ともに，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®）の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の許容域内（すべて 80.00%～125.00%）にあり，S-COMT 活性及び S-COMT 活性阻害率は BIA 9-1067 及び Ongentys®の両製剤で同程度であった．また，両製剤の TEmax の中央値はいずれも約 1.00～3.00 時間であった．

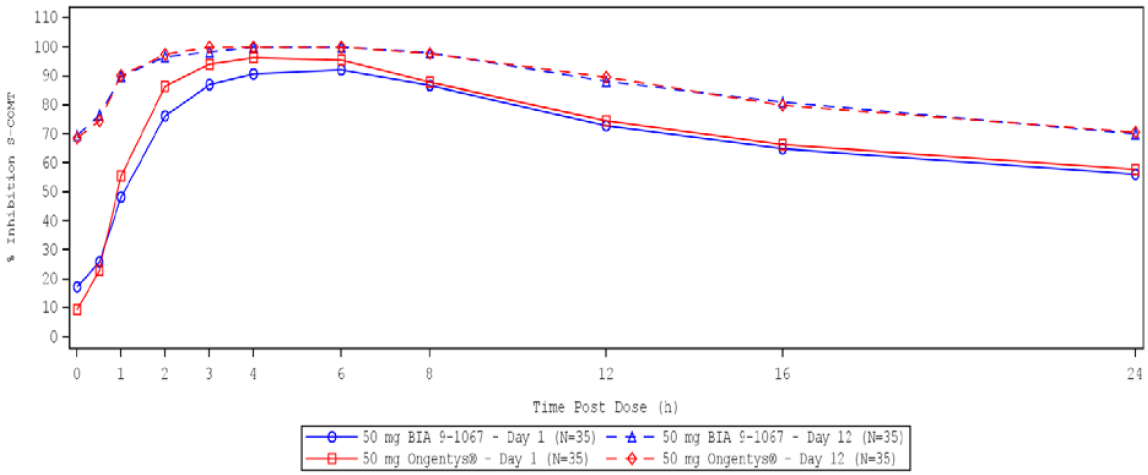
図 2.7.6.8-3　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 mg を単回経口投与，並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の S-COMT 活性及び S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-131 試験）

解析対象集団：PD set（グループ 1　50 mg）

Mean S-COMT Activity:



% S-COMT Inhibition:

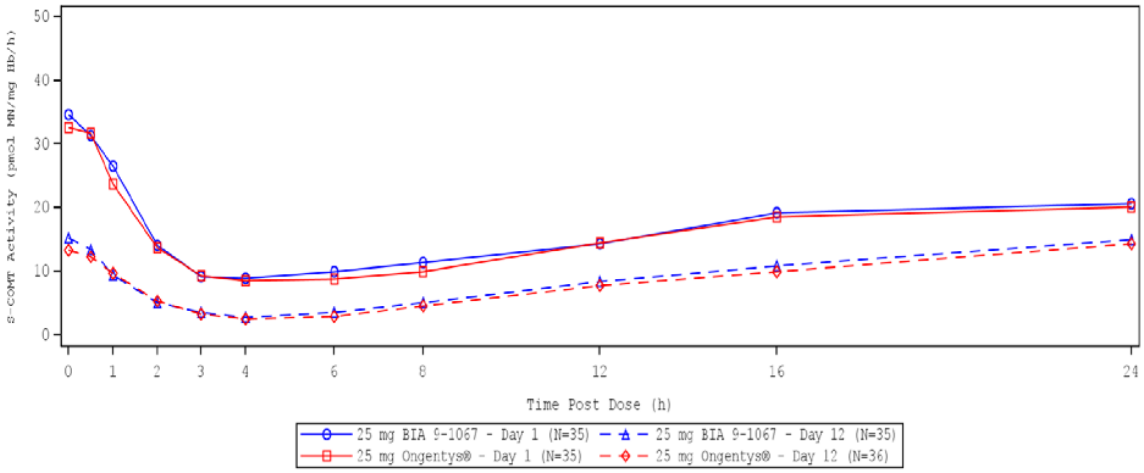


Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
% inhibition derived in relation to treatment period 1 Day 1 pre-dose results, where positive inhibition indicates a reduction.
算術平均値
上図：S-COMT 活性（実数軸），下図：S-COMT 活性阻害率（実数軸）
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Figure 11.4.3］

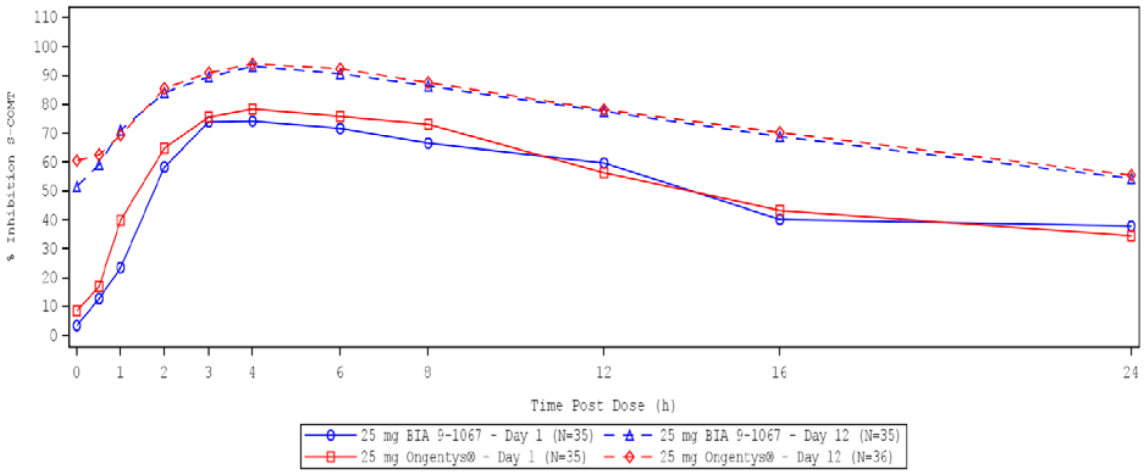
図 2.7.6.8-4　健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 25 mg を単回経口投与，並びに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 12 の S-COMT 活性及び S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-131 試験）

解析対象集団：PD set（グループ 2　25 mg）

Mean S-COMT Activity:



% S-COMT Inhibition:



Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design % inhibition derived in relation to treatment period 1 Day 1 pre-dose results, where positive inhibition indicates a reduction.
算術平均値
上図：S-COMT 活性（実数軸），下図：S-COMT 活性阻害率（実数軸）
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 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Figure 11.4.4］

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 S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-131 試験）

解析対象集団：PD set（グループ 1　50 mg）

PD Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N=36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N=35)	Test IMP 50 mg BIA 9-1067 (N=36)	Reference IMP 50 mg Ongentys® (N=35)
E_{max} (%)	n	35	35	35	35
	Geo. Mean	95.13	97.31	100.00	100.00
	CV%	10.7	7.5	0.00	0.00
tE_{max} (h)	n	35	35	35	35
	Median	3.00	2.00	1.00	1.00
	Min-Max	1.00 – 8.02	0.50 – 8.00	0.00 – 4.00	0.50 – 3.00
$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h)	n	35	35	35	35
	Geo. Mean	1670	1750	2080	2080
	CV%	18.0	13.0	7.5	7.3
$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h)	n	35	35	35	35
	Geo. Mean	299	279	131	130
	CV%	42.1	31.9	46.1	40.2

Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
E_{max}, tE_{max} and $AUEC_{24}$(COMT inhib) derived from % inhibition data, with any negative values set to 0.
% inhibition derived in relation to treatment period 1 Day 1 pre-dose results, where a positive inhibition indicates a reduction. $AUEC_{24}$(COMT activ) derived from S-COMT activity-time profile.

IMP = 治験薬；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} (%) = Emax%；tE_{max} = TEmax；$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h) = AUEC24h%；$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h) = AUEC24h (pmol MN/mg Hb)；PD = 薬力学；Geo. Mean = 幾何平均値；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.7］

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 S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量（BIA-91067-131 試験）

解析対象集団：PD set（グループ 2　25 mg）

PD Parameter	Statistic	Day 1		Day 12	
		Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N=35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N=36)	Test IMP 25 mg BIA 9-1067 (N=35)	Reference IMP 25 mg Ongentys® (N=36)
E_{max} (%)	n	35	35	35	36
	Geo. Mean	79.92	84.04	94.53	94.66
	CV%	21.6	20.2	10.9	10.1
tE_{max} (h)	n	35	35	35	36
	Median	3.02	3.00	2.00	2.00
	Min-Max	2.00 – 24.00	0.50 – 24.00	0.00 – 6.00	0.00 – 6.00
$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h)	n	35	35	35	36
	Geo. Mean	1160	1230	1760	1790
	CV%	34.3	32.2	19.4	18.9
$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h)	n	35	35	35	36
	Geo. Mean	332	312	171	180
	CV%	47.7	52.5	61.7	63.6

Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
E_{max}, $_tE_{max}$ and $AUEC_{24}$(COMT inhib) derived from % inhibition data, with any negative values set to 0.
% inhibition derived in relation to treatment period 1 Day 1 pre-dose results, where a positive inhibition indicates a reduction. $AUEC_{24}$(COMT activ) derived from S-COMT activity-time profile.

IMP = 治験薬；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} (%) = Emax%；tE_{max} = TEmax；$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h) = AUEC24h%；$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h) = AUEC24h (pmol MN/mg Hb)；PD = 薬力学；Geo. Mean = 幾何平均値；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.9］

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 S-COMT 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）

解析対象集団：PD set（グループ 1　50 mg）

Day	Parameter	Number in Comparison	Geometric LSmean 50 mg BIA 9-1067 (N=36)	Geometric LSmean 50 mg Ongentys® (N=35)	Geometric LSmean Ratio (90% CI) BIA 9-1067/Ongentys®	Within Subject CV% from ANOVA
Day 1	E_{max} (%)	34	95.2	97.7	97.40 (95.26 - 99.60)	5.4
	$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h)	34	1660	1750	94.76 (90.98 - 98.70)	9.9
	$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h)	34	298	278	107.20 (99.98 - 114.94)	17.1
Day 12	E_{max} (%)	34	100	100	100.00 (NC - NC)	0.0
	$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h)	34	2080	2080	99.98 (98.16 - 101.84)	4.5
	$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h)	34	128	130	98.51 (87.12 - 111.40)	30.6

Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
E_{max}, $_tE_{max}$ and $AUEC_{24}$(COMT inhib) derived from % inhibition data, with any negative values set to 0.
% inhibition derived in relation to treatment period 1 Day 1 pre-dose results, where a positive inhibition indicates a reduction. $AUEC_{24}$(COMT activ) derived from S-COMT activity-time profile.

E_{max} (%) = Emax%；$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h) = AUEC24h%；$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h) = AUEC24h (pmol MN/mg Hb)；LSmean = 最小二乗平均；CI = 信頼区間；NC = 算出不能；CV% = 変動係数（%）；ANOVA = 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.8］

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 S-COMT 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）

解析対象集団：PD set（グループ 2　25 mg）

Day	Parameter	Number in Comparison	Geometric LSmeans 25 mg BIA 9-1067 (N=35)	Geometric LSmeans 25 mg Ongentys® (N=36)	Geometric LSmean Ratio (90% CI) BIA 9-1067/Ongentys®	Within Subject CV% from ANOVA
Day 1	E_{max} (%)	34	79.4	83.8	94.67 (89.18 - 100.50)	14.6
	$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h)	34	1150	1210	95.34 (89.75 - 101.29)	14.8
	$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h)	34	331	319	103.98 (97.59 - 110.79)	15.5
Day 12	E_{max} (%)	35	94.5	94.5	99.99 (96.62 - 103.47)	8.5
	$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h)	35	1760	1770	99.12 (95.71 - 102.64)	8.7
	$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h)	32	173	166	103.93 (91.09 - 118.59)	31.9

Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
E_{max}, $_tE_{max}$ and $AUEC_{24}$(COMT inhib) derived from % inhibition data, with any negative values set to 0.
% inhibition derived in relation to treatment period 1 Day 1 pre-dose results, where a positive inhibition indicates a reduction. $AUEC_{24}$(COMT activ) derived from S-COMT activity-time profile.

E_{max} (%) = Emax%；$AUEC_{24}$(COMT inhib) (%.h) = AUEC24h%；$AUEC_{24}$(COMT activ) ((pmol MN/mg Hb/h).h) = AUEC24h (pmol MN/mg Hb)；LSmean = 最小二乗平均；CI = 信頼区間；CV% = 変動係数（%）；ANOVA = 分散分析.

出典［総括報告書 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 11.4.10］

2.7.6.8.4　　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（投与期終了時に有害事象が持続している被験者では，回復又は治験担当医師によって許容される程度で安定しており，臨床的に重要ではないと判断されるまで）とした.

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 21.0 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 related）」，「関連ないともいえない（Possibly related）」，「多分関連あり（Probably related）」，「明らかに関連あり（Definite related）」の 5 段階で評価した.

（1） 有害事象の要約

治験薬投与開始前にグループ 1（50 mg）の 1 名に 1 件の有害事象（頭痛）が発現した．本治験期間中に発現した有害事象は，上記の頭痛以外はすべて TEAE であり，すべての被験者が本治験期間中に回復した．50 mg 及び 25 mg 投与をあわせた全体で 32/72 名（44.4%）に 78 件の TEAE が発現した．死亡及びその他の重篤な有害事象はなく，治験中止に至った有害事象もなかった．発現した TEAE はいずれも軽度から中等度であり，高度の事象は報告されなかった．

グループ 1（50 mg）

50 mg 投与では，16/36 名（44.4%）に 36 件の TEAE が発現し，程度別では軽度が 11/36 名（30.6%），中等度が 5/36 名（13.9%）であった．製剤別では，BIA 9-1067 投与で 13/36 名（36.1%）に 25 件，Ongentys®投与で 6/35 名（17.1%）に 11 件の TEAE が発現した．

グループ 2（25 mg）

25 mg 投与では，16/36 名（44.4%）に 42 件の TEAE が発現し，程度別では軽度が 10/36 名（27.8%），中等度が 6/36 名（16.7%）であった．製剤別では，BIA 9-1067 投与で 10/35 名（28.6%）に 15 件，Ongentys®投与で 15/36 名（41.7%）に 27 件の TEAE が発現した．

（2） 有害事象の分析

TEAE の SOC・PT 別発現頻度を用量別に表 2.7.6.8-13 に示した．

50 mg 及び 25 mg 投与をあわせた全体で発現頻度が高かった TEAE は頭痛 11.1%（8/72 名）であり，次いで異常な夢 8.3%（6/72 名）であったが，いずれの事象も発現した被験者の割合は低かった．頭痛の製剤別の発現頻度（BIA 9-1067 vs Ongentys®）は，50 mg 投与で 8.3% vs 2.9%，25 mg 投与で 5.7% vs 8.3%，異常な夢の製剤別の発現頻度（BIA 9-1067 vs Ongentys®）は，50 mg 投与で 2.8% vs 5.7%，25 mg 投与で 5.7% vs 5.6%であった．

TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合を製剤間で比較した結果，50 mg では Ongentys®投与（17.1%）より BIA 9-1067 投与（36.1%）で高く，25 mg では BIA 9-1067 投与（28.6%）より Ongentys®投与（41.7%）で高い傾向が認められた．

しかし，TEAE の発現頻度を PT 別に BIA 9-1067 投与と Ongentys®投与で比較した結果，50 及び 25 mg のいずれの用量でも明らかな傾向は認められず，用量別及び製剤別で 4 名以上の被験者に発現した TEAE はなく，いずれの事象も発現頻度は低かった．

表 2.7.6.8-13　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-131 試験）

解析対象集団：Safety set

System Organ Class Preferred Term	Number of Events / Subjects (%)						
	Group 1			Group 2			
	50 mg BIA 9-1067 (N=36)	50 mg Ongentys® (N=35)	All (N=36)	25 mg BIA 9-1067 (N=35)	25 mg Ongentys® (N=36)	All (N=36)	Overall (N=72)
耳および迷路障害	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
耳垢栓塞	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
眼障害	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	2 / 2 (5.6)	3 / 3 (8.3)	3 / 3 (4.2)
眼刺激	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
霧視	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
視力障害	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
胃腸障害	3 / 3 (8.3)	0 / 0 (0.0)	3 / 3 (8.3)	0 / 0 (0.0)	4 / 3 (8.3)	4 / 3 (8.3)	7 / 6 (8.3)
腹痛	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
下腹部痛	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
上腹部痛	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
便秘	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (5.6)	2 / 2 (5.6)	2 / 2 (2.8)
直腸出血	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
歯痛	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 / 0 (0.0)	2 / 1 (2.9)	2 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	3 / 2 (2.8)
疲労	0 / 0 (0.0)	2 / 1 (2.9)	2 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	2 / 1 (1.4)
疼痛	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
免疫系障害	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
季節性アレルギー	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
感染症および寄生虫症	3 / 3 (8.3)	2 / 2 (5.7)	5 / 5 (13.9)	1 / 1 (2.9)	1 / 1 (2.8)	2 / 2 (5.6)	7 / 7 (9.7)
上咽頭炎	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
口腔ヘルペス	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.9)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	2 / 2 (2.8)
上気道感染	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.9)	2 / 2 (5.6)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	3 / 3 (4.2)
ウイルス性上気道感染	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 / 1 (2.8)	2 / 2 (5.7)	4 / 3 (8.3)	2 / 2 (5.7)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (5.6)	6 / 5 (6.9)
動物咬傷	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
挫傷	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (5.7)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (5.6)	2 / 2 (2.8)
裂傷	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
皮膚擦過傷	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)

表 2.7.6.8-13　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-131 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety set

System Organ Class Preferred Term	Number of Events / Subjects (%)						
	Group 1			Group 2			
	50 mg BIA 9-1067 (N=36)	50 mg Ongentys® (N=35)	All (N=36)	25 mg BIA 9-1067 (N=35)	25 mg Ongentys® (N=36)	All (N=36)	Overall (N=72)
傷害、中毒および処置合併症（続き）							
熱傷	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 / 3 (8.3)	0 / 0 (0.0)	4 / 3 (8.3)	0 / 0 (0.0)	3 / 3 (8.3)	3 / 3 (8.3)	7 / 6 (8.3)
関節痛	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	2 / 2 (2.8)
四肢不快感	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
筋痙縮	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	2 / 2 (2.8)
筋肉痛	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	2 / 2 (2.8)
神経系障害	7 / 4 (11.1)	1 / 1 (2.9)	8 / 4 (11.1)	3 / 2 (5.7)	7 / 4 (11.1)	10 / 5 (13.9)	18 / 9 (12.5)
頭痛	5 / 3 (8.3)	1 / 1 (2.9)	6 / 3 (8.3)	3 / 2 (5.7)	5 / 3 (8.3)	8 / 5 (13.9)	14 / 8 (11.1)
錯感覚	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (5.6)	2 / 2 (5.6)	2 / 2 (2.8)
失神寸前の状態	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
傾眠	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
精神障害	1 / 1 (2.8)	2 / 2 (5.7)	3 / 2 (5.6)	3 / 2 (5.7)	2 / 2 (5.6)	5 / 4 (11.1)	8 / 6 (8.3)
異常な夢	1 / 1 (2.8)	2 / 2 (5.7)	3 / 2 (5.6)	2 / 2 (5.7)	2 / 2 (5.6)	4 / 4 (11.1)	7 / 6 (8.3)
不眠症	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
生殖系および乳房障害	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	5 / 4 (11.4)	2 / 2 (5.6)	7 / 4 (11.1)	7 / 4 (5.6)
月経困難症	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	3 / 3 (8.6)	2 / 2 (5.6)	5 / 3 (8.3)	5 / 3 (4.2)
自発陰茎勃起	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	2 / 1 (2.9)	0 / 0 (0.0)	2 / 1 (2.8)	2 / 1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 / 4 (11.1)	1 / 1 (2.9)	5 / 5 (13.9)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	6 / 6 (8.3)
呼吸困難	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)
鼻出血	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
しゃっくり	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
鼻閉	2 / 2 (5.6)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (5.6)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (2.8)
副鼻腔痛	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	3 / 3 (8.3)	3 / 3 (8.3)	3 / 3 (4.2)
そう痒症	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	2 / 2 (5.6)	2 / 2 (5.6)	2 / 2 (2.8)
全身性そう痒症	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (2.8)	1 / 1 (1.4)

表 2.7.6.8-13　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-131 試験）（続き 2）

解析対象集団：Safety set

System Organ Class Preferred Term	Number of Events / Subjects (%)						
	Group 1			Group 2			
	50 mg BIA 9-1067 (N=36)	50 mg Ongentys® (N=35)	All (N=36)	25 mg BIA 9-1067 (N=35)	25 mg Ongentys® (N=36)	All (N=36)	Overall (N=72)
血管障害	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)
潮紅	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (2.9)	1 / 1 (2.8)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	0 / 0 (0.0)	1 / 1 (1.4)

Group 1 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 50 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
Group 2 = Single (Day 1) and multiple (Day 3-12) doses of 25 mg BIA 9-1067/Ongentys® in a 2-way crossover design.
A subject is counted only once per system organ class and preferred term within a treatment/group/overall, as appropriate.
事象名：MedDRA/J ver 21.0
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 5.3.1.2-5（BIA-91067-131 試験）Table 14.3.1.2］

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，治験中止に至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，血液凝固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．理学的検査の結果，臨床的に重要な所見はなかった．また，治験期間を通してすべての妊娠検査の結果は陰性であった．

2.7.6.8.5 結論

健康成人を対象に，BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 及び 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，以下の結果が得られた．

オピカポン 50 mg 単回投与（Cmax 及び AUC）では，BIA 9-1067 の Ongentys®に対する生物学的同等性は示されなかったが，反復投与（Cmax,ss 及び AUCtau）では，幾何平均値の比の 90%信頼区間が治験実施計画書で規定した生物学的同等性の許容域内（Cmax,ss：74.62%～134.02%，AUCtau：80.00%～125.00%）にあり，BIA 9-1067 の Ongentys®に対する生物学的同等性が示された．

オピカポン 25 mg 投与では，単回投与（Cmax 及び AUClast）及び反復投与（Cmax,ss 及び AUCtau）ともに，BIA 9-1067 の Ongentys®に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間は治験実施計画書で規定した生物学的同等性の許容域内（Cmax：74.62%～134.02%，AUC：80.00%～125.00%）にあり，BIA 9-1067 の Ongentys®に対する生物学的同等性が示された．

オピカポン 50 及び 25 mg を単回及び反復投与したとき，S-COMT 活性及び S-COMT 活性阻害率は BIA 9-1067 及び Ongentys®の両製剤で同程度であった．

BIA 9-1067 及び Ongentys®を用いてオピカポン 50 及び 25 mg を投与した結果，安全性の問題は認められなかった．オピカポン 50 及び 25 mg を投与したときの安全性プロファイルはいずれの製剤でも良好であり，TEAE，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に関して，臨床的に重要な製剤間の差は認められなかった．

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）

2.7.6.9.1 試験方法の概要

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BIA-91067-101 試験）

治験の標題	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
治験実施計画書番号	BIA-91067-101
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	Almeida L, Rocha JF, Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-*O*-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2013;52(2):139-51.
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2007 年 10 月 9 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2007 年 12 月 21 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ BIA 9-1067（以下，オピカポン）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する． 副次目的： ・ オピカポンを単回経口投与したときのオピカポン及びその代謝物の血漿中及び尿中濃度を測定し，その薬物動態を評価する． ・ オピカポンを単回経口投与したとき，赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性に及ぼすオピカポンの影響を検討し，オピカポンの薬力学を評価する．
試験デザイン	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
治験方法	本治験では，逐次的に治験薬を投与する 8 つのグループで，各グループ 8 名の健康成人男性をオピカポン群 6 名又はプラセボ群 2 名に無作為割付し，オピカポン又はプラセボを単回経口投与した．各被験者はいずれか 1 グループでのみ治験に参加し，治験薬を 1 回のみ投与された． オピカポンの開始用量（第 1 グループの用量）は 10 mg とした．次グループでの治験薬投与は前グループで安全性及び忍容性が確認された場合にのみ開始可能とした．オピカポンの用量は，第 1 グループから第 2 グループで 2.5 倍とし，その後のグループでは約 2 倍ずつ増量し，最高用量は 1200 mg（第 8 グループ）であった． 本治験は，スクリーニング期［治験薬投与 28 日前（Day -28）～Day -2］，入所期（Day -1～Day 4）及び事後検査（Day 7～Day 10）で構成した． 入所期： 被験者は Day -1 に入所した．Day 1 に無作為割付された治験薬を単回経口投与された．投与 72 時間後の観察・検査を受け，Day 4 に退所した． 事後検査： 被験者は Day 7～Day 10 に来所し，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：64 名［8 名（オピカポン群 6 名，プラセボ群 2 名）×8 グループ］ 解析時：64 名 オピカポン 10，25，50，100，200，400，800 及び 1200 mg 群，各 6 名 プラセボ群 16 名

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（BIA-91067-101 試験）（続き 1）

対象	健康成人男性
主な組入れ基準	・　年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性被験者 ・　健康成人（既往歴，理学的検査，臨床検査結果，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に基づき，治験担当医師が判断） ・　非喫煙者又は 1 日の喫煙本数が 10 本未満であった過去喫煙者かつ入所期間中の禁煙が可能な者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： 5，25 及び 100 mg カプセル バッチ番号 [redacted]（5 mg），[redacted]（25 mg），[redacted]（100 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル バッチ番号 [redacted]
投与方法	第 1 グループ：オピカポン 10 mg 又はプラセボ単回投与 第 2 グループ：オピカポン 25 mg 又はプラセボ単回投与 第 3 グループ：オピカポン 50 mg 又はプラセボ単回投与 第 4 グループ：オピカポン 100 mg 又はプラセボ単回投与 第 5 グループ：オピカポン 200 mg 又はプラセボ単回投与 第 6 グループ：オピカポン 400 mg 又はプラセボ単回投与 第 7 グループ：オピカポン 800 mg 又はプラセボ単回投与 第 8 グループ：オピカポン 1200 mg 又はプラセボ単回投与 治験薬は，10 時間の絶食下で朝 8:00～10:00 に，250 mL の水とともに経口投与した．治験薬投与 4 時間後の薬物動態用の検体採取まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の 250 mL の水を除き，治験薬投与前後 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 2.7.6.9-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験薬投与前 30 日以内の処方箋薬の使用を禁止した． 1 日 6 杯（又は相当量）を超えるカフェインを含有する製品の摂取及び Day 1 前 24 時間以内のグレープフルーツ，グレープフルーツ含有製品又はアルコール飲料の摂取を禁止した．治験薬投与前 7 日以内のハーブサプリメントを含む市販薬（アセトアミノフェン，アスピリン及び 1 日許容量以下のビタミン剤の頓用を除く）の使用を禁止した． 治験期間を通して併用療法を禁止した．有害事象に対する治療など，薬剤が投与された場合，治験依頼者のメディカルモニターに直ちに連絡し，当該被験者の治験継続の適否を評価することとした． 喫煙並びにグレープフルーツジュース，アルコール及びキサンチン類を含有する刺激性飲料（コーヒー，茶，チョコレート又はコーラの類）の摂取は，治験薬投与 3 日前から投与 72 時間後まで禁止した．
評価基準	安全性： 有害事象，理学的検査（神経学的検査を含む），心モニタリング，バイタルサイン，12 誘導心電図及び臨床検査結果 薬物動態： オピカポン及びその代謝物について，血漿中濃度を測定した．個々の被験者の血漿中の経時推移から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf 及び T1/2 また，オピカポン及びその代謝物の尿中排泄量及び%REC を算出した． 薬力学： 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 及び AUEC%

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（BIA-91067-101 試験）（続き 2）

統計的手法	データは以下の投与群別に整理した： プラセボ群（8 つのグループの各プラセボ群をプールしたすべての被験者集団），オピカポン 10 mg 群，オピカポン 25 mg 群，オピカポン 50 mg 群，オピカポン 100 mg 群，オピカポン 200 mg 群，オピカポン 400 mg 群，オピカポン 800 mg 群，オピカポン 1200 mg 群. 統計学的な検定は，第一種過誤（αエラー）を 5%とする両側検定とした. 安全性： データの特性に応じて以下の要約統計量を示した. 定量値：サンプル数，平均値，標準偏差，標準誤差，最小値及び最大値（必要に応じて，中央値，四分位値，変動係数，臨床的に問題となる可能性がある基準値範囲外の値を示すフラグ） 定性値：分類ごとの該当被験者数及び被験者割合 薬物動態： 血漿中薬物動態パラメータ（必要に応じて投与量補正又は対数変換した値）を，投与量を固定効果とする一元配置分散分析を用いて用量群間で比較した．Cmax と AUC の用量比例性（線形性）の評価には，非線形性の程度を算出する指数回帰モデルを用いた. 薬力学： Emax%と AUEC%は，投与量を固定効果とする一元配置分散分析を用いて用量群間で比較した．全体的な投与量の効果が統計学的に有意であった場合，Dunnett 検定を用いて，オピカポンの各用量群とプラセボ群とを比較（多重比較）した．オピカポンの各用量群とプラセボ群との差の推定値，標準誤差及び 95%信頼区間を算出した.

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（BIA-91067-101 試験）

	Screening	Hospitalization																					End of Study
Period / Visit		**Inclusion**	**Treatment Period**																				
Day	**D-28 to D-2**	**D-1**	**D1**																**D2**		**D3**		**D4**	**D7 to D10**
Hour		**Afternoon**	**Pre-dose**	**H0**	**0.25**	**0.5**	**0.75**	**1**	**1.5**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**	**12**	**16**	**H24**	**36**	**H48**	**60**	**H72**	
Procedures and assessments																								
Inclusion / Exclusion criteria	X																							
ICF signed	X																							
Randomisation			X																					
Fasting period		←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	→												
Treatment administration				X																				
Physical examination, weight	X	X																	X				X	X
Body temperature	X	X																	X				X	X
Demography, height, serology	X																							
Drug screen, alcohol breath test	X	X																						
Laboratory safety	X	X																	X				X	X
Vital signs (BP and HR)	X	X	X[1,2]					X		X[2]	X	X[2]		X	X[2]		X		X[2]		X		X[2]	X
ECG	X		X[1]					X		X	X	X		X	X		X		X		X		X	X
Continuous cardiac monitoring			←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	→								
AE		←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	→
Prior and concomitant treatments		←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	→
Blood samples for PK and PD assay (erythrocyte S-COMT activity)[3]			←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	
PK Urine collection[4]			X	←	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	

[1] For baseline: 3 measurements.
[2] Also standing measurements
[3] pre-dose then post-dose. H0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 60 and 72 hours post dose (when sampling time was close to meal time, the samples had to be taken **before the meal**)
[4] Urine collection post dosing: H0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-60 and 60-72 h post-dose.

S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ICF = 同意文書；BP = 血圧；HR = 心拍数；ECG = 心電図；AE = 有害事象；PK = 薬物動態；PD = 薬力学.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Flow-chart 1］

2.7.6.9.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 112 名のうち 64 名が，1 グループ 8 名から成る 8 つの逐次グループに組み入れられ，64 名のすべての被験者が無作為割付された．すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．組入れ後に治験を中止した被験者はいなかった．

治験実施計画書からの逸脱として，組入れ時の逸脱は 1 名を除いて認められなかった．当該被験者 1 名は選択基準に抵触（紙タバコ 10 本／日の喫煙者）したが，入所期を通して禁煙可能であり，治験依頼者により許容されて治験に組み入れられた．治験期間中の逸脱は，全体として 6/64 名（9.4%）に認められた．これらの逸脱はすべて，治験の目的に影響を及ぼさない軽微な逸脱と判断された．

Included set は治験に組み入れられたすべての被験者とし，64 名が採用された．

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，64 名が採用された．

Safety set は治験に組み入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，64 名が採用された．

Per Protocol set は治験に組み入れられ，無作為割付された被験者のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく治験を完了したすべての被験者とし，64 名が採用された．

Pharmacokinetic set（PK set）は治験に組み入れられ，無作為割付された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく薬物動態データが得られたすべての被験者とし，8 つのグループのオピカポンの各用量群のすべての被験者 48 名が薬物動態の解析対象とされた．

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 2.7.6.9-3 に示した．

表 2.7.6.9-3　人口統計学的特性（BIA-91067-101 試験）

解析対象集団：Randomised set

PARAMETER (unit)	STATISTICS / CATEGORY	BIA 9-1067 10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)	800 mg (N=6)	1200 mg (N=6)	Placebo (N=16)	Overall (N=64)
AGE (YEARS)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	16	64
	Mean	33.2	35.0	30.0	30.8	35.3	28.0	35.3	30.8	30.6	31.9
	SD	4.0	4.4	6.6	7.5	9.6	5.4	7.7	5.0	7.4	6.8
	SEM	1.6	1.8	2.7	3.1	3.9	2.2	3.1	2.0	1.9	0.8
	Min	27	29	21	20	23	19	23	23	21	19
	Median	33.5	35.0	30.0	33.0	38.5	30.0	36.0	32.5	31.5	32.0
	Max	38	41	38	38	45	33	45	37	45	45
HEIGHT (CM)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	16	64
	Mean	177.0	178.7	183.0	179.3	176.5	176.8	176.8	172.0	177.3	177.5
	SD	4.9	4.2	3.5	4.7	5.9	7.1	7.2	5.9	5.3	5.7
	SEM	2.0	1.7	1.4	1.9	2.4	2.9	2.9	2.4	1.3	0.7
	Min	173	175	177	174	170	166	166	165	169	165
	Median	175.0	177.0	183.5	178.5	176.5	177.0	180.0	172.0	177.5	177.0
	Max	185	186	186	188	187	188	183	180	187	188
BMI (KG/M²)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	16	64
	Mean	25.32	24.05	22.98	24.43	24.00	23.73	26.57	23.67	23.24	24.07
	SD	2.82	2.23	2.63	1.32	2.05	3.07	2.48	2.65	2.87	2.62
	SEM	1.15	0.91	1.07	0.54	0.84	1.25	1.01	1.08	0.72	0.33
	Min	21.7	21.6	19.2	22.7	20.9	19.9	23.4	19.8	19.1	19.1
	Median	25.25	23.65	22.75	24.55	24.85	23.85	27.85	23.25	22.75	23.90
	Max	28.8	27.9	26.4	25.9	26.0	28.2	28.5	27.4	29.7	29.7
SEX	MALE (N,%)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	16 (100)	64 (100)
RACE	CAUCASIAN (N,%)	6 (100)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	14 (87.5)	53 (82.8)
	BLACK (N,%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.8)
	OTHER (N,%)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	6 (9.4)

BIA 9-1067 = オピカポン；BMI = 体格指数；SD = 標準偏差；SEM = 標準誤差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 5］

3)　治験薬の投与状況

治験実施計画書の規定どおり，各グループ 8 名の被験者のうち 6 名にオピカポン，2 名にプラセボが Day 1 の朝に単回経口投与された．

したがって，オピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回投与された被験者は各 6 名であり，プラセボを単回投与された被験者は計 16 名であった．

2.7.6.9.3　薬物動態及び薬力学の結果

1)　薬物動態

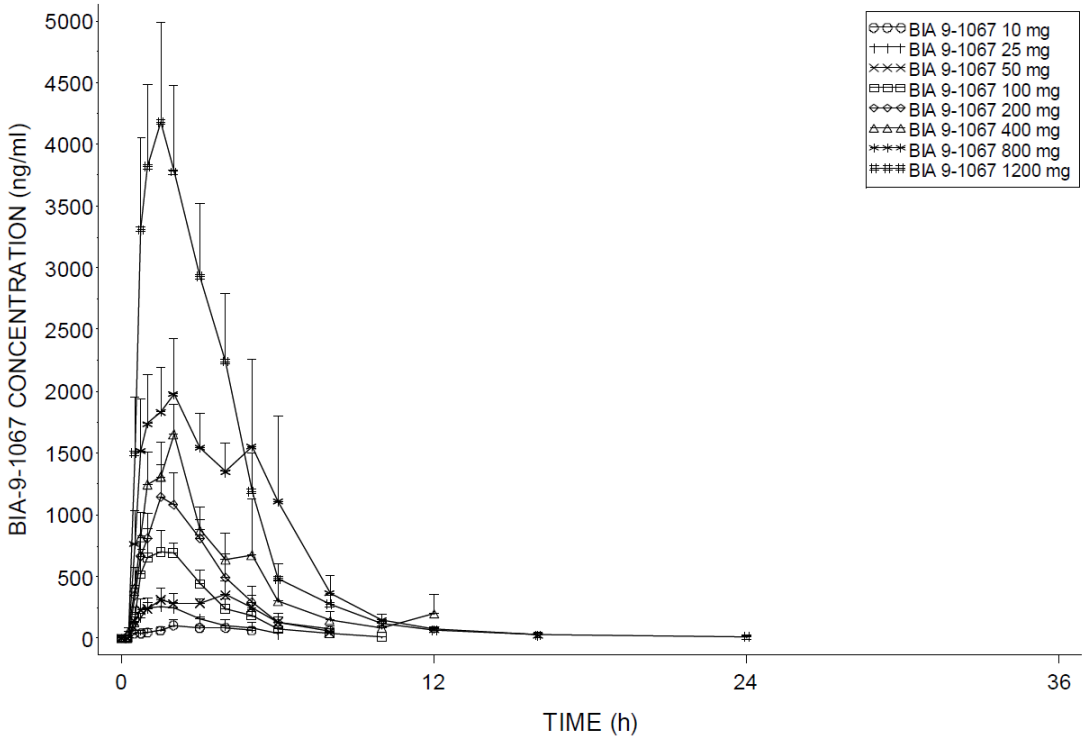
(1)　血漿中薬物動態

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を図 2.7.6.9-1 及び図 2.7.6.9-2 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-4 に示した．

オピカポンの Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）は 130.7±68.0 ng/mL から 4883.3±1501.5 ng/mL へと用量比を下回って増加し，AUCinf は 497.0±121.2 ng·h/mL から 15028.0±7200.3 ng·h/mL へと増加した．それぞれのパラメータの被験者間のばらつきは大きく，各用量群の変動係数は，Cmax が 30～52%，AUCinf が 19～58%であった．オピカポンの Tmax（各用量群の中央値）は 1.5～3.5 時間であり，T1/2（各用量群の平均値）は 0.8 時間（オピカポン 50 mg 群）～3.2 時間（オピカポン 1200 mg 群）であった．

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）

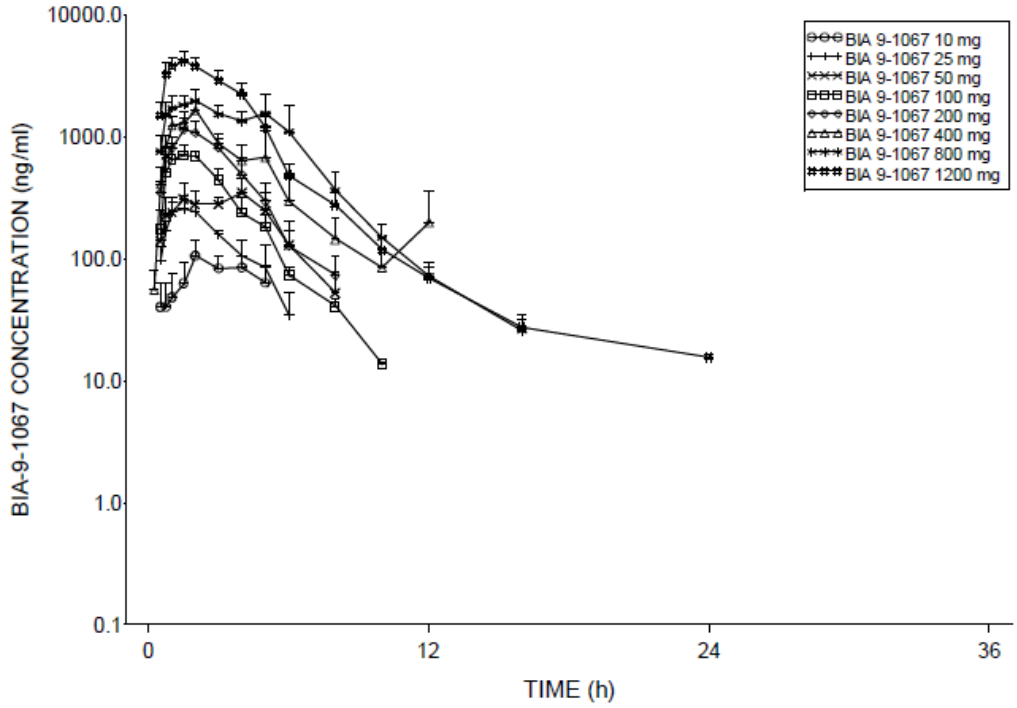
解析対象集団：PK set



各用量群 N = 6.
実数軸：平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Figure 5］

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）

解析対象集団：PK set



各用量群 N = 6.
対数軸：平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Figure 6］

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）

解析対象集団：PK set

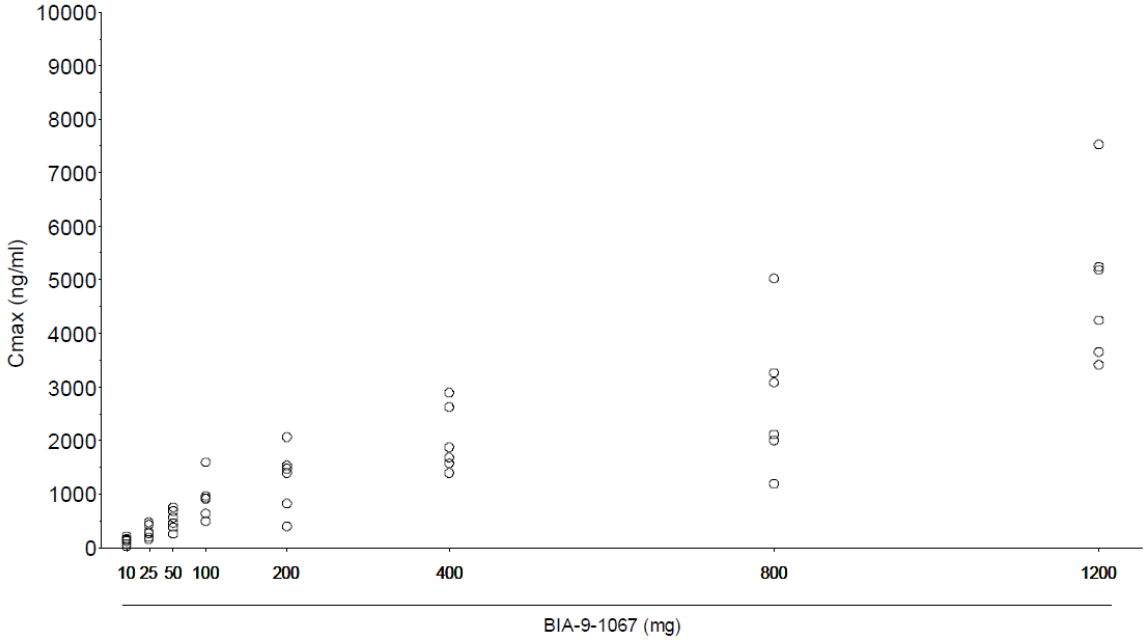
	BIA 9-1067 Dose (mg)							
	10	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
C_{max} (ng/mL)	130.7	308.5	522.2	927.2	1287.5	2013.3	2786.7	4883.3
SD	68.0	128.1	186.7	378.9	585.6	608.7	1335.9	1501.5
CV (%)	52	42	36	41	45	30	48	31
t_{max} (h)	2.5	1.5	3.5	1.8	2.0	2.0	2.5	1.5
min-max	(2.0-4.0)	(1.0-4.0)	(1.5-4.0)	(1.0-3.0)	(1.0-3.0)	(1.5-5.0)	(0.8-5.3)	(1.0-3.0)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	351.0	805.8	1631.0	2343.3	3872.7	6301.5	11089.3	15899.0
SD	175.0	233.0	673.6	435.9	2002.4	3092.0	6401.3	6829.1
CV (%)	50	29	41	19	52	49	58	43
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	497.0	858.0	1657.0	2372.7	3937.2	6328.6	11159.2	15028.0
SD	121.2	237.9	681.1	442.9	2020.2	3456.6	6423.7	7200.3
CV (%)	24	28	41	19	51	55	58	48
$t_{1/2}$ (h)	1.1	1.0	0.8	1.2	1.3	2.0	2.5	3.2
SD	0.4	0.2	0.3	0.3	0.7	0.7	1.0	1.3
CV (%)	36	21	34	21	48	34	43	40

t_{max} values are median with range of values in parenthesis
CV – Coefficient of variation, %; SD – Standard deviation; C_{max} – Maximum plasma concentration; t_{max} – time to C_{max}; AUC_{0-t} - area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ – AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ – Apparent elimination half-life
各用量群 N = 6.
平均値，標準偏差及び変動係数（%）を表示（Tmax を除く）.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 10］

個々の被験者のオピカポンの Cmax 及び AUClast の用量に対する散布図をそれぞれ図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に示した.

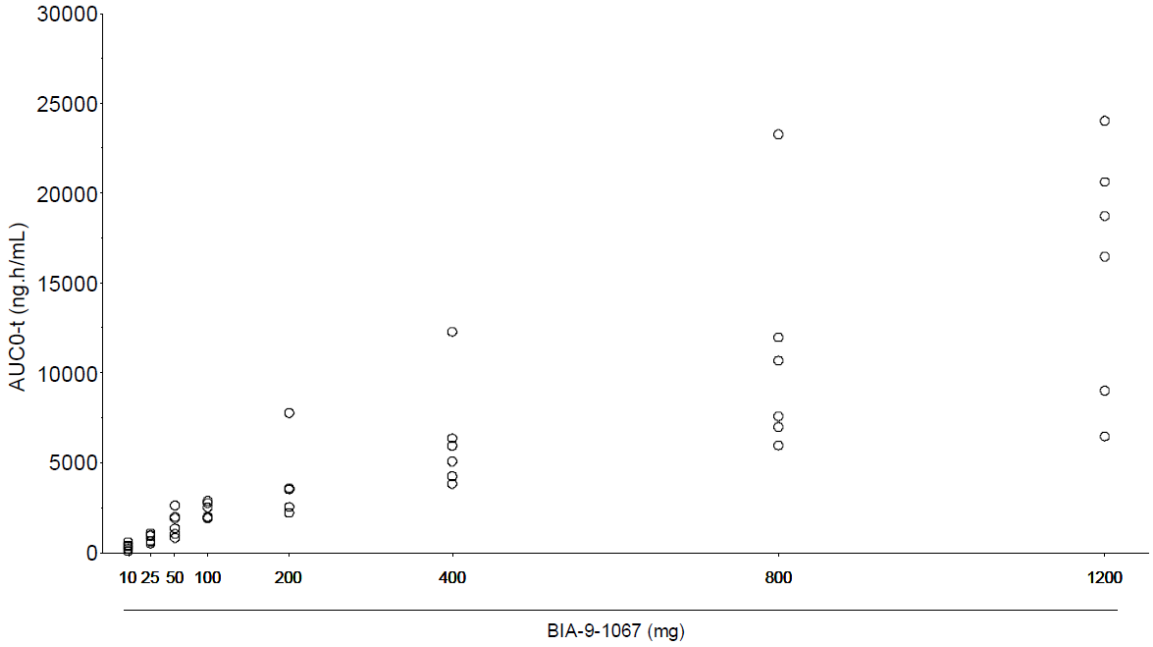
図 2.7.6.9-3　健康成人男性を対象にオピカポン 10，25，50，100，200，400，800 又は 1200 mg を単回経口投与したときの個々の被験者のオピカポンの Cmax の用量に対する散布図（BIA-91067-101 試験）

解析対象集団：PK set



各用量群 N = 6.
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Figure 7］

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）
解析対象集団：PK set



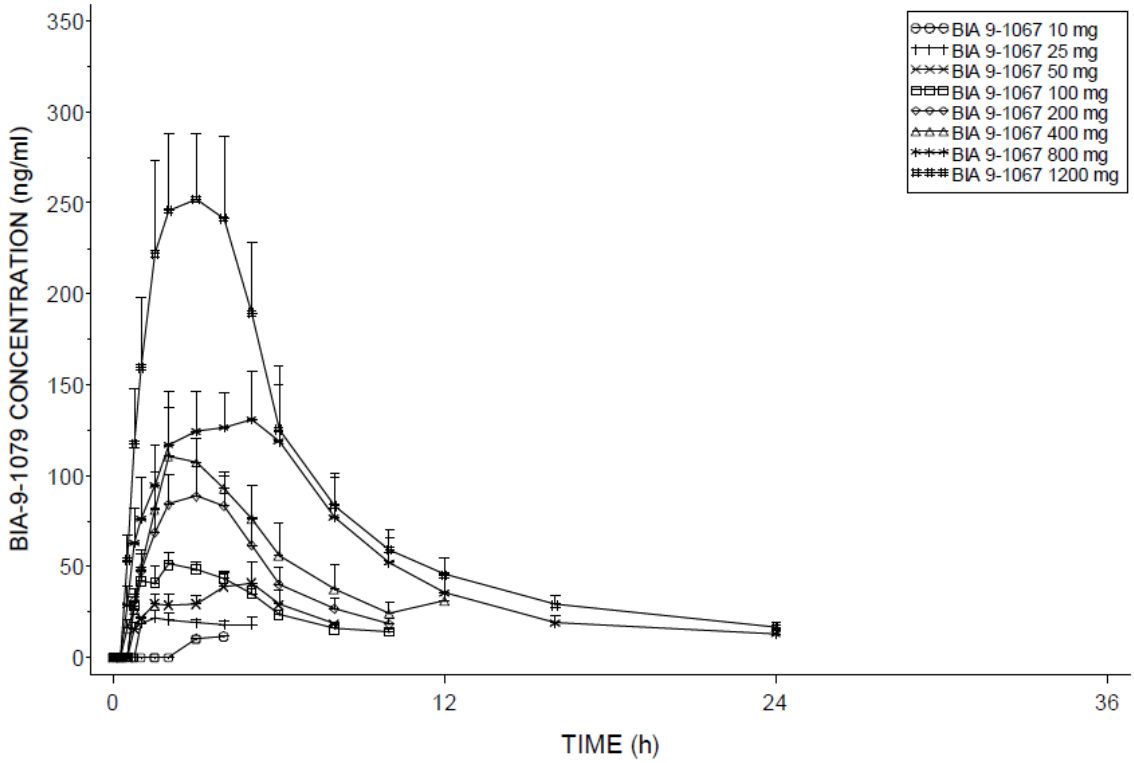
各用量群 N = 6.
BIA 9-1067 = オピカポン；$AUC_{0\text{-}t}$ = AUClast.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Figure 8］

BIA 9-1079 は非臨床試験でオピカポンの活性代謝物として報告されている．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 濃度の推移を図 2.7.6.9-5 に，血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-5 に示した．

BIA 9-1079 の Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）は 13.4±2.9 ng/mL（オピカポン 10 mg 群）～279.2±102.7 ng/mL（オピカポン 1200 mg 群），AUCinf は 224.6±90.2 ng·h/mL（オピカポン 50 mg 群）～2006.6±887.5 ng·h/mL（オピカポン 1200 mg 群）であった．BIA 9-1079 の Tmax（各用量群の中央値）は 2.5～4 時間であり，T1/2（各用量群の平均値）は比較的短く 1.8～5.9 時間であった．

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）

解析対象集団：PK set



各用量群 N = 6.
実数軸：平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Figure 9］

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）

解析対象集団：PK set

	BIA 9-1067 Dose (mg)							
	10	**25**	**50**	**100**	**200**	**400**	**800**	**1200**
C_{max} (ng/mL)	13.4	23.3	50.5	60.5	104.7	139.3	180.4	279.2
SD	2.9	7.0	19.7	10.6	38.6	45.6	84.7	102.7
CV (%)	22	30	39	18	37	33	47	37
t_{max} (h)	4.0	3.0	4.0	2.5	3.5	2.5	4.0	3.0
min-max	(2.0-5.0)	(1.5-5.0)	(2.0-5.0)	(1.5-5.0)	(1.5-4.0)	(2.0-5.0)	(2.0-6.0)	(1.5-4.0)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	22.1	60.1	188.6	263.7	492.9	712.3	1221.3	1862.0
SD	4.6	37.9	88.6	46.1	242.9	355.2	555.8	868.1
CV (%)	21	63	47	17	49	50	46	47
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	#1	#1	224.6	320.8	559.4	778.3	1323.7	2006.6
SD	#1	#1	90.2	56.7	230.6	381.0	562.1	887.5
CV (%)	#1	#1	40	18	41	49	42	44
$t_{1/2}$ (h)	#1	#1	1.8	2.8	3.0	3.2	5.5	5.9
SD	#1	#1	0.5	0.7	1.7	1.3	1.4	1.8
CV (%)	#1	#1	26	23	57	42	26	31

t_{max} values are median with range of values in parenthesis
CV – Coefficient of variation, %; SD – Standard deviation; C_{max} – Maximum plasma concentration; t_{max} – time to C_{max}; AUC_{0-t} - area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ – AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ – Apparent elimination half-life
#1: No descriptive statistics computes as at least ½ of the values are missing
各用量群 N = 6.
平均値，標準偏差及び変動係数（%）を表示（Tmax を除く）.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 11］

BIA 9-1103，BIA 9-1106，BIA 9-1100 及び BIA 9-1101 は，オピカポンの不活性代謝物である．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，BIA 9-1106 及び BIA 9-1100 濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.9-6，図 2.7.6.9-7 及び図 2.7.6.9-8 に示した．

BIA 9-1103 は，検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）でオピカポンを経口投与したときの主要代謝物であった．BIA 9-1103 の Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）は 25.2±12.4 ng/mL から 776.7±296.6 ng/mL へ，AUClast は 626.8±665.7 ng·h/mL から 30373.0±11226.8 ng·h/mL へと増加した．Tmax（各用量群の中央値）は 5.0～8.0 時間であり，T1/2（各用量群の平均値）は 39.9～67.2 時間と比較的長かった．

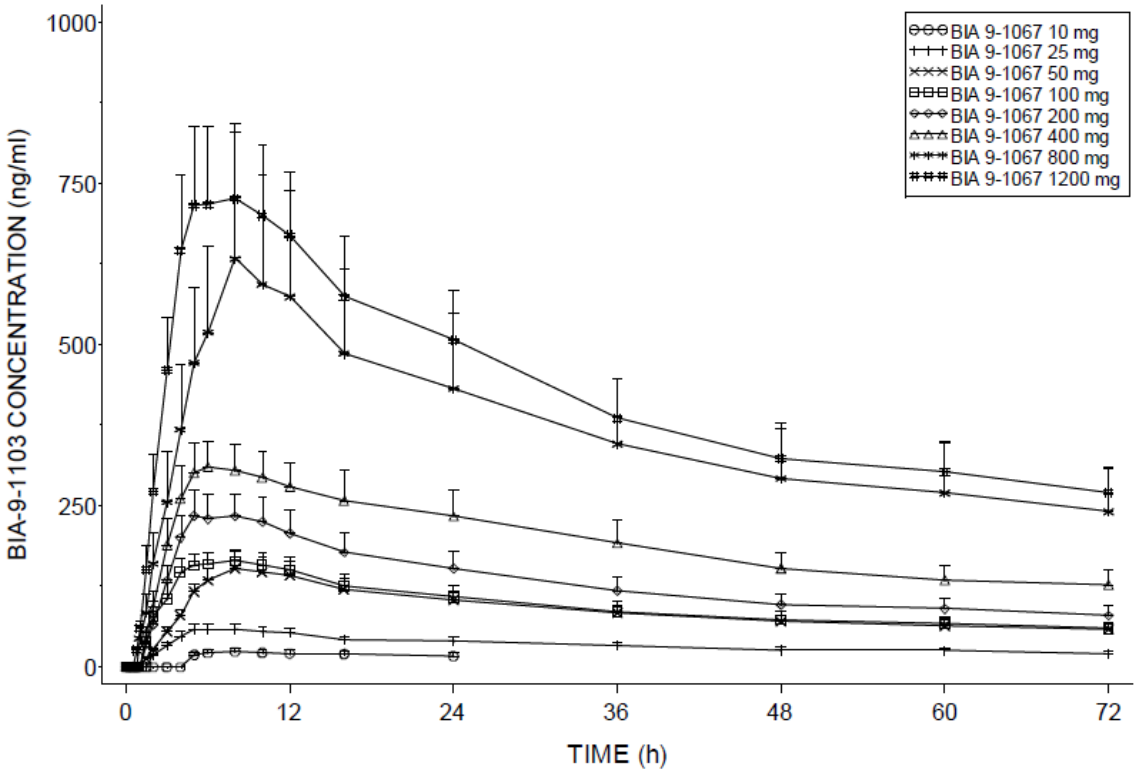
BIA 9-1106 の Cmax は 19.9±7.2 ng/mL（オピカポン 25 mg 群）～331.5±151.9 ng/mL（オピカポン 1200 mg 群），AUClast は 32.1±24.8 ng·h/mL（オピカポン 25 mg 群）～1081.9±586.2 ng·h/mL（オピカポン 1200 mg 群）であった．Tmax（各用量群の中央値）は 1.8～3.5 時間であり，T1/2（各用量群の平均値）は 1.0～1.6 時間と比較的短かった．

BIA 9-1100 は，オピカポン 100 mg 以上を投与した場合にのみ半数以上の被験者で血漿中濃度が定量下限を上回り，薬物動態パラメータの要約統計量の算出が可能であった．BIA 9-1100 の AUClast は 142.5 ± 130.3 ng·h/mL（オピカポン 200 mg 群）～295.2 ± 156.7 ng·h/mL（オピカポン 1200 mg 群）であった．

BIA 9-1101 は，検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）でのオピカポン投与後のすべての評価時点で血漿中濃度が定量下限未満であったため，薬物動態パラメータを算出できなかった．

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）

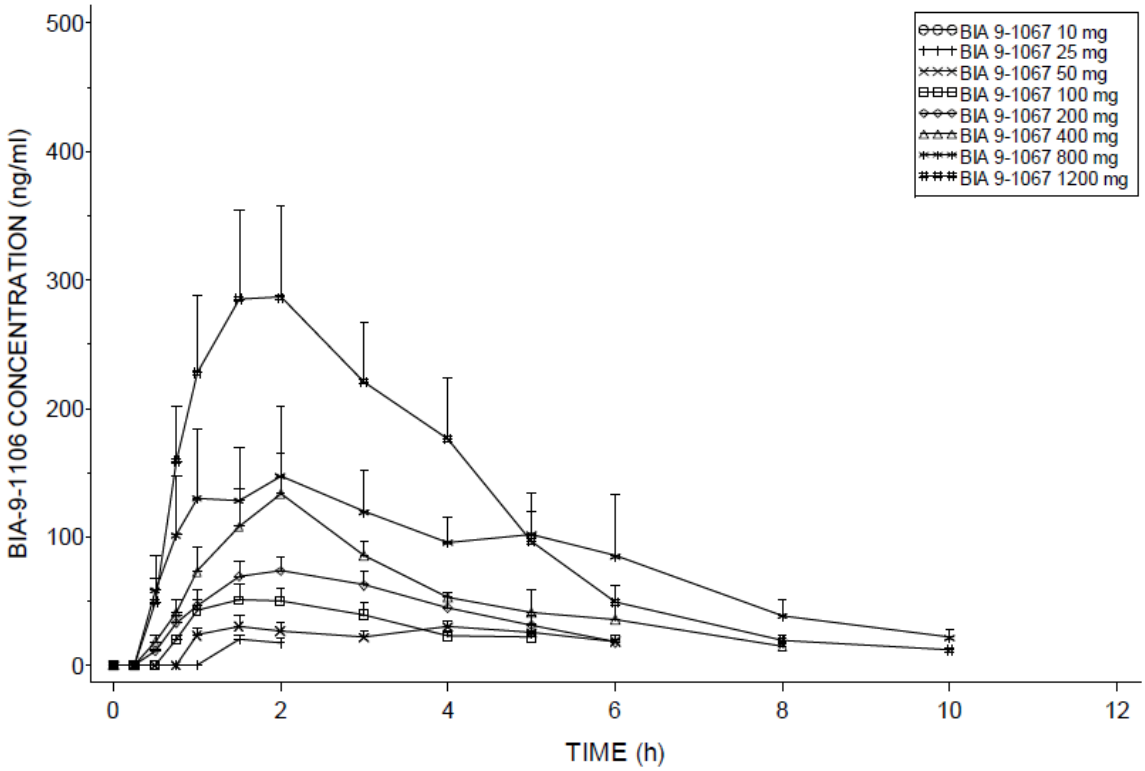
解析対象集団：PK set



各用量群 N = 6.
実数軸：平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Section 14.2.1.2 Page 156］

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）

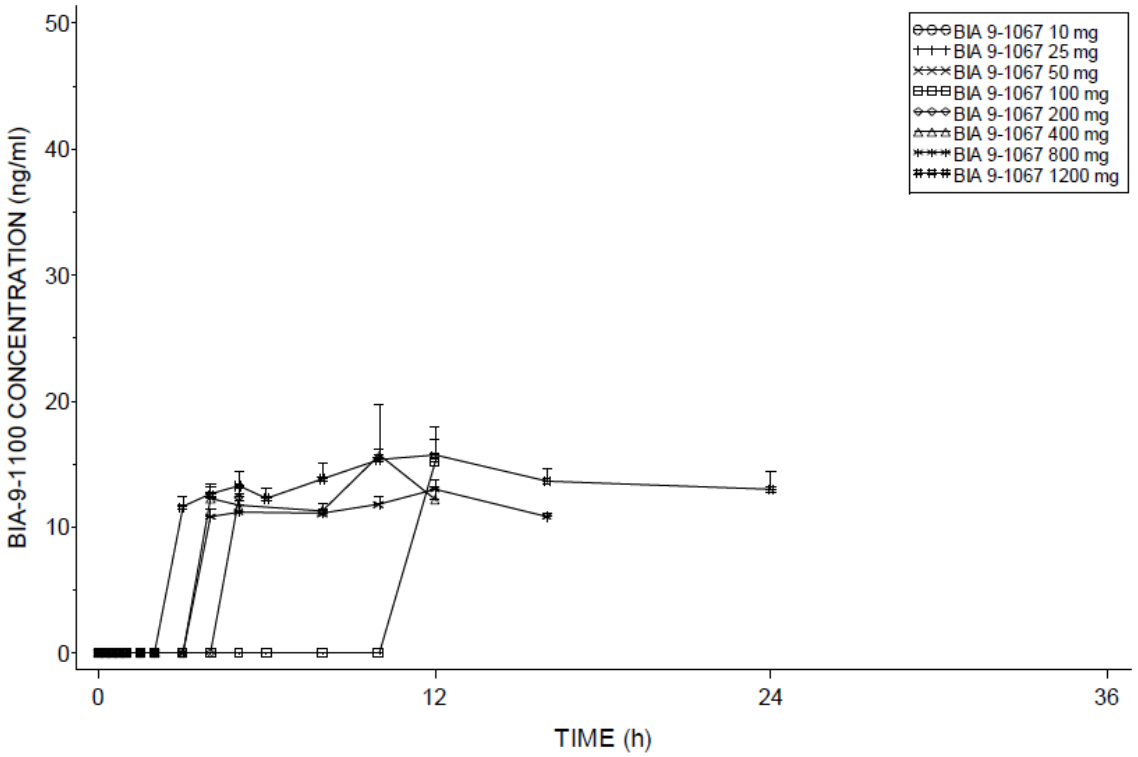
解析対象集団：PK set



各用量群 N = 6.
実数軸：平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Section 14.2.1.2 Page 158］

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）

解析対象集団：PK set



各用量群 N = 6.
実数軸：平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Section 14.2.1.2 Page 154］

血漿中薬物動態パラメータについて用量比例性を解析した結果，オピカポン 10～1200 mg を単回経口投与したときのオピカポン並びにその代謝物 BIA 9-1079，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 の Cmax 及び AUCinf の増加は用量比を下回った.

（2）　尿中薬物動態

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，BIA 9-1106 はすべての被験者の尿中に検出された唯一のオピカポンの代謝物であった．検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）で，BIA 9-1106 の尿中排泄量がオピカポン投与量に占める割合（%REC）は 2%未満（各用量群の平均値：0.68～1.86%）であった.

検討した用量範囲で，オピカポンの尿中濃度は一部の被験者の少数の評価時点を除いて定量下限未満であり，代謝物 BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101 及び BIA 9-1103 の尿中濃度はすべての被験者で評価時点を通して定量下限未満であった.

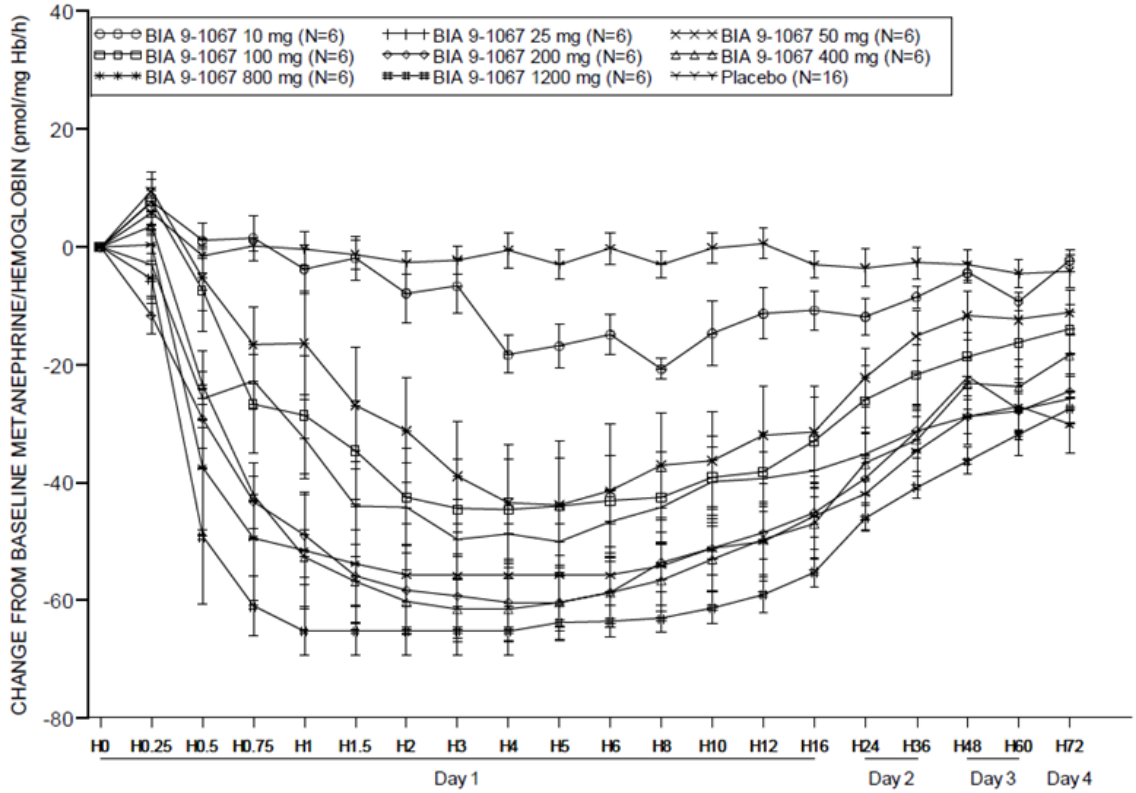
以上の結果から，腎臓はオピカポンの主要排泄経路ではないと結論付けることができる.

2） 薬力学

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（メタネフリン生成量として表示）のベースライン（Day 1 投与前）に対する平均変化量の推移を図 2.7.6.9-9 に示した.

用量依存的かつ長時間持続性の S-COMT 活性阻害作用が，検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）でオピカポンを単回経口投与したときに認められた.

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）
解析対象集団：Per Protocol set



平均値±標準誤差
S-COMT 活性はメタネフリン生成量として表示.
BIA 9-1067 = 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；H = hour（H0：オピカポン投与前）.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Figure 1］

オピカポン又はプラセボ単回経口投与 24 時間後及び 72 時間後の S-COMT 活性阻害率を表 2.7.6.9-6 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.9-7 に示した．また，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%）の比較結果を表 2.7.6.9-8 に示した.

最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）（各用量群の平均値）は 0.7～6.2 時間，Emax%（各用量群の平均値，以下同様）は 34.5%（オピカポン 10 mg 群）～100%（オピカポン 200 mg 以上の用量群）であった．中間用量のオピカポン 25，50 及び 100 mg 群の Emax%は，それぞれ 71.7%，93.8%及び 96.3%であった.

S-COMT 活性阻害作用は長時間持続し，オピカポン投与 72 時間後での S-COMT 活性阻害率は 5.9%（オピカポン 10 mg 群）～54.6%（オピカポン 800 mg 群）であった.

プラセボ群と比べて，オピカポン 25 mg 以上の用量群の Emax%は統計学的に有意に高く（いずれも p≤0.0001），10 mg 群でも高い傾向が認められた（p=0.0149）．

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 S-COMT 活性阻害率（BIA-91067-101 試験）

解析対象集団：Per Protocol set

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

N = 64（オピカポンの各用量群 N = 6，プラセボ群 N = 16）．
BIA 9-1067 = 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；SEM = 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 6］

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）

解析対象集団：Per Protocol set

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

N = 64（オピカポンの各用量群 N = 6，プラセボ群 N = 16）．
BIA 9-1067 = 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；SEM = 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 7］

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）

解析対象集団：Per Protocol set

PARAMETER	P VALUE	TREATMENT	ESTIMATE OF THE DIFFERENCE BETWEEN DOSE GROUP AND PLACEBO	STANDARD ERROR	-------CI 95%-------- LOWER	UPPER	P VALUE FOR EACH DOSE GROUP VERSUS PLACEBO
S-COMT activity inhibition - Emax (%)	<.0001	BIA 9-1067 10 mg	36.15	11.12	4.95	67.34	BIA 9-1067 10 mg vs Placebo: p=0.0149
		BIA 9-1067 25 mg	73.44	11.12	42.24	104.64	BIA 9-1067 25 mg vs Placebo: p=<.0001
		BIA 9-1067 50 mg	95.50	11.12	64.30	126.70	BIA 9-1067 50 mg vs Placebo: p=<.0001
		BIA 9-1067 100 mg	98.02	11.12	66.82	129.22	BIA 9-1067 100 mg vs Placebo: p=<.0001
		BIA 9-1067 200 mg	101.70	11.12	70.50	132.90	BIA 9-1067 200 mg vs Placebo: p=<.0001
		BIA 9-1067 400 mg	101.70	11.12	70.50	132.90	BIA 9-1067 400 mg vs Placebo: p=<.0001
		BIA 9-1067 800 mg	101.70	11.12	70.50	132.90	BIA 9-1067 800 mg vs Placebo: p=<.0001
		BIA 9-1067 1200 mg	101.70	11.12	70.50	132.90	BIA 9-1067 1200 mg vs Placebo: p=<.0001

投与量を固定効果とする一元配置分散分析による用量群間の比較及び Dunnett 検定によるオピカポンの各用量群とプラセボ群との比較（多重比較）の結果を要約した．
N = 64（オピカポンの各用量群 N = 6，プラセボ群 N = 16）．
BIA 9-1067 = 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%；CI = 信頼区間．
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 8］

2.7.6.9.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集は，Day -1 から事後検査までに発現したすべての有害事象を対象とした．

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 10.1 を用いて読み替えた．

治験薬投与前には発現しておらず，治験薬投与後 72 時間以内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 72 時間以内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，集計した．

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

（1） 有害事象の要約

全体で TEAE は 4 名に 4 件発現した．用量群別では，オピカポン 50 mg 群の 1 名に 1 件，オピカポン 400 mg 群の 1 名に 1 件，プラセボ群の 2 名に 2 件発現した．TEAE の程度はすべて軽度であり，後遺症なく回復した．TEAE の発現件数及び程度とオピカポンの投与量との間に，明らかな関連性は認められなかった．

重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 名に 1 件（痙性対麻痺）認められ，治験薬との因果関係は「明らかに関連なし」と判定された．なお，当該事象の発現日は Day 5 であり，当該事象は TEAE ではなかった．治験中止の原因となった有害事象はなかった．

（2） 有害事象の分析

TEAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.9-9 に示した．

オピカポン 10，25，100，200，800 及び 1200 mg 群では，TEAE の発現はなかった．

オピカポン 50 mg 群では，1 名に意識消失を伴わない軽度の血管迷走神経性失神が 1 件，Day 1 の治験薬投与 8 時間後の立位血圧測定中に発現した．被験者は臥位血圧測定中に眠っており，その後すぐに立ち上がったところ，青ざめてベッドに倒れた．立位血圧は測定できず，処置として，被験者には足を高くして仰臥する姿勢を取らせた．治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された．

オピカポン 400 mg 群では，1 名に軽度の鼻出血が 1 件発現し，自然回復した．

プラセボ群では，1 名にウイルス感染による軽度の咽頭炎が発現した．また，別の 1 名に，Day 1 の治験薬投与 2 時間後の立位血圧測定時に中等度の立ちくらみの症状が認められ，意識消失を伴わない軽度の起立性低血圧 1 件が TEAE として報告された．

表 2.7.6.9-9　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-101 試験）

解析対象集団：Safety set

		BIA 9-1067									
		10 mg (N=6)		25 mg (N=6)		50 mg (N=6)		100 mg (N=6)		200 mg (N=6)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae
ALL	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	咽頭炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
神経系障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	血管迷走神経性失神	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	鼻出血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血管障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	起立性低血圧	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

For treatment emergence, adverse events occurred either in the 72 hours after dosing or were present prior to dosing but exacerbated within 72 hours after dosing.
N = number of subjects exposed,
n and (%) = number and percentage of subjects with at least one TEAE
ae = number of occurrences of a preferred term (AEs)

事象名：MedDRA/J ver 10.1

BIA 9-1067 = オピカポン；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 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 13］

表 2.7.6.9-9　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-101 試験）（続き）

解析対象集団：Safety set

		BIA 9-1067							
		400 mg (N=6)		800 mg (N=6)		1200 mg (N=6)		Placebo (N=16)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae
ALL	ALL	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (12.5)	2
感染症および寄生虫症	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1
	咽頭炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1
神経系障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	血管迷走神経性失神	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	ALL	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	鼻出血	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血管障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1
	起立性低血圧	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (6.3)	1

For treatment emergence, adverse events occurred either in the 72 hours after dosing or were present prior to dosing but exacerbated within 72 hours after dosing.
N = number of subjects exposed,
n and (%) = number and percentage of subjects with at least one TEAE
ae = number of occurrences of a preferred term (AEs)

事象名：MedDRA/J ver 10.1

BIA 9-1067 = オピカポン；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 5.3.3.1-1（BIA-91067-101 試験）Table 13］

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，死亡は認められなかった．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現はなかった．

治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象はプラセボ群の 1 名に 1 件発現した．当該事象（高度の痙性対麻痺）の発現日は Day 5 であり，当該事象は TEAE ではなかった．当該被験者は，経過観察のために 24 時間入院した後，回復が確認されて退院した．

上記 1 件以外の重篤な有害事象又は治験中止の原因となった有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査で，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項目

バイタルサイン及び心電図検査で，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．

2.7.6.9.5 結論

単回経口投与により検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）のすべての用量で，オピカポンの忍容性は良好であった．オピカポンの単回経口投与は用量 1200 mg まで安全性に問題がなく，オピカポンの最大耐量は，本治験で検討した最高用量 1200 mg よりも高用量であると考えられた．

血漿中薬物動態パラメータについて用量比例性を解析した結果，オピカポン 10～1200 mg を単回経口投与したときのオピカポン並びにその代謝物 BIA 9-1079，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 の Cmax 及び AUCinf の増加は用量比を下回った．

BIA 9-1079（非臨床試験にて判明した活性代謝物）はオピカポンの主要代謝物ではないため（オピカポンの全身曝露量の 15%未満），オピカポンを経口投与したときの臨床効果に対する BIA 9-1079 の寄与の臨床的意義は小さいと考えられた．BIA 9-1103（オピカポンの硫酸抱合により生成される不活性代謝物）が主要代謝物であることから，オピカポンの主要代謝経路が硫酸抱合であることが示唆された．

検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）で，代謝物 BIA 9-1106 の%REC は 2%未満とわずかであり，オピカポン，BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101 及び BIA 9-1103 の尿中濃度は概ね評価時点を通して定量下限未満であった．これらの結果から，オピカポン及びそ

の代謝物の主要排泄経路は腎臓ではないと結論付けることができ，胆汁排泄が主な排泄経路である可能性が考えられた.

検討した用量範囲（オピカポン 10～1200 mg）でオピカポンを単回経口投与したとき，用量依存的かつ長時間持続性の S-COMT 活性阻害作用が認められた.