2.7.6.10 A double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising dose regimens of BIA 9-1067 in healthy male volunteers（BIA-91067-102 試験）（参考資料）

2.7.6.10.1 試験方法の概要

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（BIA-91067-102 試験）

治験の標題	A double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising dose regimens of BIA 9-1067 in healthy male volunteers
治験実施計画書番号	BIA-91067-102
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	Rocha JF, Almeida L, Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-*O*-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(5):763-75.
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2008 年 4 月 24 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2008 年 9 月 19 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）を反復漸増投与したときの忍容性を評価する． 副次目的： ・ 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，定常状態での薬物動態プロファイルを明らかにする．また，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反復投与の影響を検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増反復投与
治験方法	本治験では，逐次的に治験薬を投与する 4 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 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した．各被験者はいずれか 1 グループでのみ治験に参加した． オピカポンの開始用量（第 1 グループの 1 日投与量）は 5 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 1 日投与量は 4 つのグループでそれぞれ 5，10，20 及び 30 mg とした． 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］，入所期［Day -1～Day 14（治験薬投与は Day 1～Day 8）］及び事後検査（Day 18～Day 23）で構成した． 入所期： Day -1： 被験者は入所し，規定の観察・検査を受けた． Day 1 及び Day 8： 被験者は，Day 1 に無作為割付された治験薬を，10 時間以上の絶食後に投与された．投与後 4 時間は絶食とした． Day 2～Day 7： 被験者は，Day 1 に無作為割付された治験薬を，8 時間以上の絶食後に投与された．投与後 2 時間は絶食とした．

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（BIA-91067-102 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	Day 9～Day 14： 被験者は，Day 8 での治験薬最終投与から 144 時間後まで規定の観察・検査を受け，Day 14 に退所した． 事後検査： 被験者は Day 18～Day 23 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：32 名［8 名（オピカポン群 6 名，プラセボ群 2 名）×4 グループ］ 解析時：34 名 オピカポン 5 mg 群 6 名 オピカポン 10 mg 群 6 名 オピカポン 20 mg 群 6 名 オピカポン 30 mg 群 7 名（うち，早期脱落 1 名） プラセボ群 9 名（うち，早期脱落 1 名）
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 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
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 5 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 8 日間投与 第 2 グループ：オピカポン 10 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 8 日間投与 第 3 グループ：オピカポン 20 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 8 日間投与 第 4 グループ：オピカポン 30 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 8 日間投与 治験薬は，朝 8:00～10:00 に，250 mL の水とともに経口投与した． Day 1 及び Day 8： 治験薬は，10 時間以上の絶食下で投与した．治験薬投与 4 時間後の薬物動態評価時点まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，治験薬投与前後 2 時間の飲水は不可とした． Day 2～Day 7： 治験薬は，8 時間以上の絶食下で投与した．治験薬投与 2 時間後まで絶食（飲水は含まない）とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.10-2 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 72 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，治験薬初回投与 3 日前から最終投与 144 時間後まで禁止した．

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（BIA-91067-102 試験）（続き 2）

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），体重，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濃度の経時推移から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，AUCinf 及び Robs 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%
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（4 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 5 mg 群，オピカポン 10 mg 群，オピカポン 20 mg 群，オピカポン 30 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：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，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 要約統計量は用量群別に算出した． 薬物動態： オピカポンの用量群ごとに，Day 2～Day 8 のオピカポン投与前（トラフ）のオピカポン及びその代謝物の血漿中濃度（比較可能な場合）を，対応のある t 検定を用いて比較し，定常状態を評価した． 薬力学： 薬力学パラメータについて用量群別に要約した． Day 1 及び Day 8 の Emax%及び TEmax は要約統計量を用いて，投与群別に要約した．Day 1 及び Day 8 の Day ごとに，Emax%及び AUEC%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．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 2.7.6.10-2　治験スケジュール（BIA-91067-102 試験）

		Hospitalisation period														End of study
Period / Visit	**Screening**	**Inclusion**													**Discharge**	
Day	**D-28 to D-2**	**D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**	**D11**	**D12**	**D13**	**D14**	**D18 to D23**
Procedures and assessments																	
Hours																	
Inclusion / Exclusion criteria	X	X															
Medical & surgical history	X																
ICF signed	X																
Randomisation			X														
Treatment administration			X	X	X	X	X	X	X	X							
Safety assessments																	
Physical examination (including neurological examination)	X	X														X	X
Body temperature	X															X	X
Weight	X	X														X	X
Height	X																
Serology	X																
Drug screen	X	X															
Alcohol breath test	X	X															
Laboratory safety including coagulation	X	X														X	X
Vital signs (BP and HR)	X	X	X[1]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X	X
ECG	X	X	X[1]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X	X
AE		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
Prior and concomitant treatments	X	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

[1] D1 pre-dose (3 measures for baseline), then H1, 2, 3, 4, 6, 8, 12. On D8 pre-dose (3 measures for baseline), then H1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 and D14 before discharge. Standing measurements of vital signs were to be made at screening and D1 pre-dose and H2, 4, 8, 24, and D8 pre-dose and H2, 4, 8, 24 and D14 before discharge.

[2] From D2 to D7: pre-dose only.

ICF = 同意文書；BP = 血圧；HR = 心拍数；ECG = 心電図；AE = 有害事象；H = hour.

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Flow chart 1］

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（BIA-91067-102 試験）（続き）

		Hospitalisation period														End of study
Period / Visit	**Screening**	**Inclusion**													**Discharge**	
Day	**D-28 to D-2**	**D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**	**D11**	**D12**	**D13**	**D14**	**D18 to D23**
Procedures and assessments																	
Hours																	
Pharmacokinetic samples																	
Blood sample			X[3]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	
Urine collection			X[6]							X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	
Pharmacodynamy assessments erythrocyte COMT activity			X[8]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[10]	X[10]	X[10]	X[10]	X[10]	X[10]	X[10]	

[3] Plasma sample on D1: pre-dose then post-dose at H0.25, 0.5, 0,75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 16 h post-first dose period.
[4] Plasma sample from D2 to D7: Pre-dose only.
[5] Plasma sample on D8 pre-dose then post-dose at H0.25, 0.5, 0,75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120 and 144 h post-last dose period.
[6] Urine collection over the following intervals: pre-dose; and 0-4, 4-8, 8-12 and 12-24 h post-first dose
[7] Urine collection over the following intervals: pre-last dose; and 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-60, 60-72, 72-84, 84-96, 96-108, 108-120, 120-132 and 132-144 h post-last dose.
[8] Washed erythrocytes obtained using the PK samples collected on D1 pre-dose then H0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 16 and 24 h post first dose.
[9] Washed erythrocytes obtained using the PK samples collected on D2 to D7: Pre-dose only.
[10] Washed erythrocytes obtained using the PK samples collected on D8 pre-dose then H0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120 and 144 h post last dose.
COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；PK = 薬物動態；H = hour.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Flow chart 1］

2.7.6.10.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 77 名のうち 34 名が，1 グループ 8 名として計画した 4 つの逐次グループに組み入れられ，無作為割付されて治験薬を 1 回以上投与された．34 名のうち 2 名は治験を中止して予備被験者と交代しており，治験を完了した被験者は 32 名であった．治験中止の理由は，1 名（プラセボ群）が有害事象（治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象）であり，もう 1 名（オピカポン 30 mg 群）が治験中止の申し出であった．

治験実施計画書からの逸脱として，組入れ時の逸脱は認められず，治験期間中の逸脱は全体として 20/34 名（58.8%）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，34 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，34 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，34 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，32 名が採用された．なお，薬力学解析は，Per protocol set の 32 名を対象として実施する計画であったが，プラセボ群の 1 名の検体について S-COMT 活性が測定されなかったため，当該被験者を除く 31 名を対象として実施した．

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，34 名が採用された．なお，薬物動態解析は，オピカポンを 8 日間投与された被験者 24 名を対象とした．オピカポン 30 mg 群の 1 名が治験中止の申し出により治験を中止したのは Day 2 であり，要約統計量の算出には当該被験者の Day 1 のデータを含めた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included set の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-3 に示した．

表 2.7.6.10-3　人口統計学的特性（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：Included set

		BIA 9-1067					
PARAMETER (unit)	STATISTICS / CATEGORY	5 mg (N=6)	10 mg (N=6)	20 mg (N=6)	30 mg (N=7)	Placebo (N=9)	Overall (N=34)
AGE (YEARS)	N	6	6	6	7	9	34
	Mean	33.8	32.0	28.3	35.7	33.7	32.9
	SD	5.9	6.0	5.9	8.3	8.7	7.3
	SEM	2.4	2.4	2.4	3.1	2.9	1.2
	Min	28	23	21	20	20	20
	Median	33.0	33.5	29.5	37.0	36.0	34.0
	Max	45	39	34	45	45	45
HEIGHT (CM)	N	6	6	6	7	9	34
	Mean	176.0	177.7	178.3	174.1	173.7	175.7
	SD	5.4	9.8	5.8	6.5	5.5	6.5
	SEM	2.2	4.0	2.3	2.5	1.8	1.1
	Min	170	163	172	167	166	163
	Median	176.5	180.5	177.0	173.0	176.0	176.0
	Max	184	189	189	187	182	189
BMI (KG/M²)	N	6	6	6	7	9	34
	Mean	25.15	22.63	25.37	23.51	24.84	24.33
	SD	2.41	1.86	2.63	2.67	2.43	2.50
	SEM	0.98	0.76	1.08	1.01	0.81	0.43
	Min	23.1	20.8	22.5	19.3	21.1	19.3
	Median	24.05	22.00	25.10	23.40	25.10	24.05
	Max	29.4	25.5	28.8	27.0	29.1	29.4
SEX	MALE (N,%)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	7 (100)	9 (100)	34 (100)
RACE	CAUCASIAN (N,%)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (85.7)	7 (77.8)	21 (61.8)
	BLACK (N,%)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (11.1)	7 (20.6)
	ASIAN (N,%)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
	OTHER (N,%)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (11.8)

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 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 5］

3)　治験薬の投与状況

計画被験者数どおりの各グループ 8 名（オピカポン群 6 名，プラセボ群 2 名）×4 グループの計 32 名の被験者に対して，治験実施計画書の規定どおり，治験薬が 1 日 1 回朝に 8 日間（Day 1～Day 8）反復経口投与された．また，治験を中止した 2 名の被験者に対して治験薬が 1 日 1 回朝に経口投与されたのは，オピカポン 30 mg 群の 1 名では Day 1 及び Day 2 の 2 日間，プラセボ群の 1 名では Day 1～Day 6 の 6 日間であった．

したがって，オピカポン 5，10，20 及び 30 mg 群の被験者数はそれぞれ 6，6，6 及び 7 名であり，オピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間投与された被験者は各 6 名，オピカポン 30 mg を 1 日 1 回 2 日間投与された被験者は 1 名であった．また，プラセボ群の被験者数は 4 つのグループから計 9 名であり，プラセボを 1 日 1 回 8 日間投与された被験者は計 8 名，プラセボを 1 日 1 回 6 日間投与された被験者は 1 名であった．

2.7.6.10.3　　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

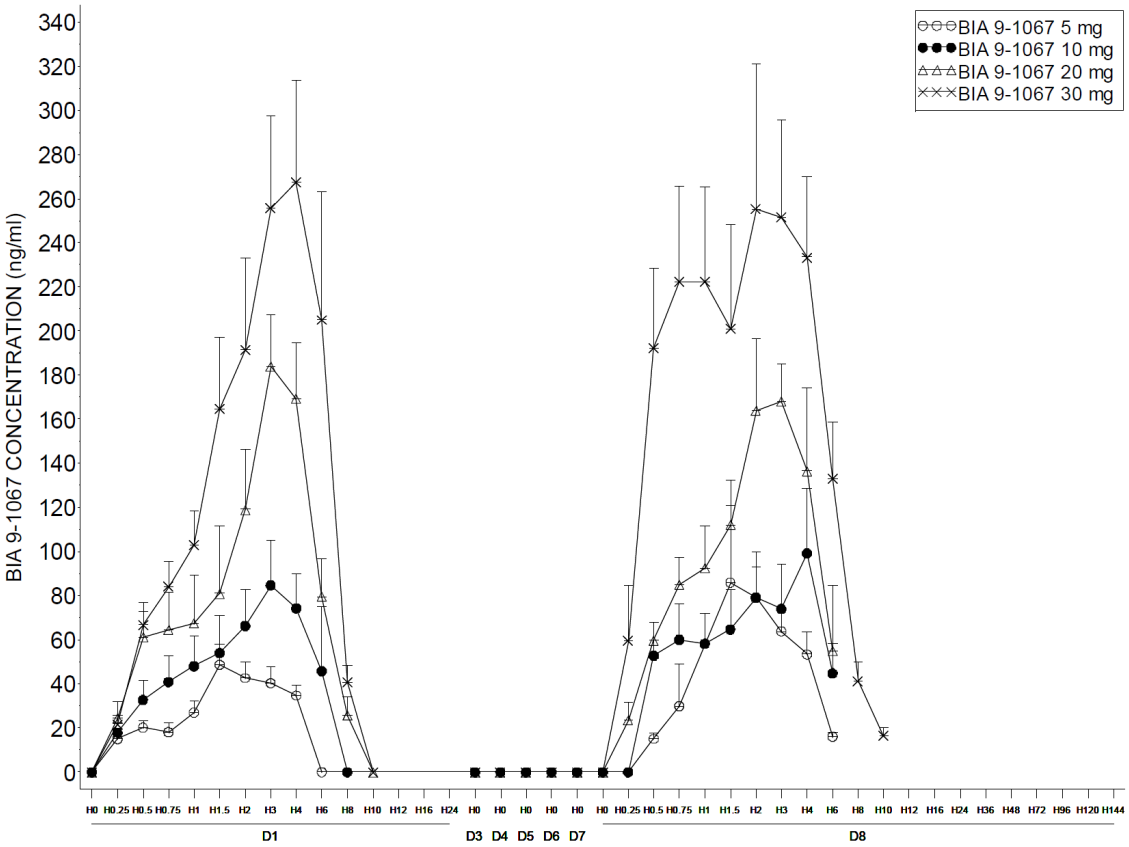
健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間（Day 1～Day 8）反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.10-1 及び図 2.7.6.10-2 に，Day 1 及び Day 8 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に示した．

オピカポン 5～30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1（オピカポン初回投与後）のオピカポンの Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）は 57.5±16.4～343.1±128.6 ng/mL，AUClast は 123.5±33.8～1432.4±437.2 ng·h/mL であった．オピカポンの Tmax（各用量群の中央値）は 2.0～4.0 時間，T1/2（各用量群の平均値）は 1.2 時間（オピカポン 10 mg 群）～1.4 時間（オピカポン 30 mg 群）であった．Cmax 及び AUClast の被験者間のばらつきは中程度であり，変動係数はそれぞれ 19～37%及び 27～31%であった．

Day 8（オピカポン最終投与後）のオピカポンの Cmax は 95.1±23.5～301.3±116.3 ng/mL，AUClast は 237.7 ± 84.3 ～ 1441.4 ± 574.2 ng·h/mL，AUCinf は 295.2 ± 122.6 ～ 1481.2 ± 578.0 ng·h/mL であった．オピカポンの Tmax（各用量群の中央値）は 2.0～2.5 時間，T1/2（各用量群の平均値）は 1.0 時間（オピカポン 10 mg 群）～1.4 時間（オピカポン 30 mg 群）であった．Cmax 及び AUCinf の被験者間のばらつきは中程度であり，変動係数はそれぞれ 22～39%及び 27～52%であった．

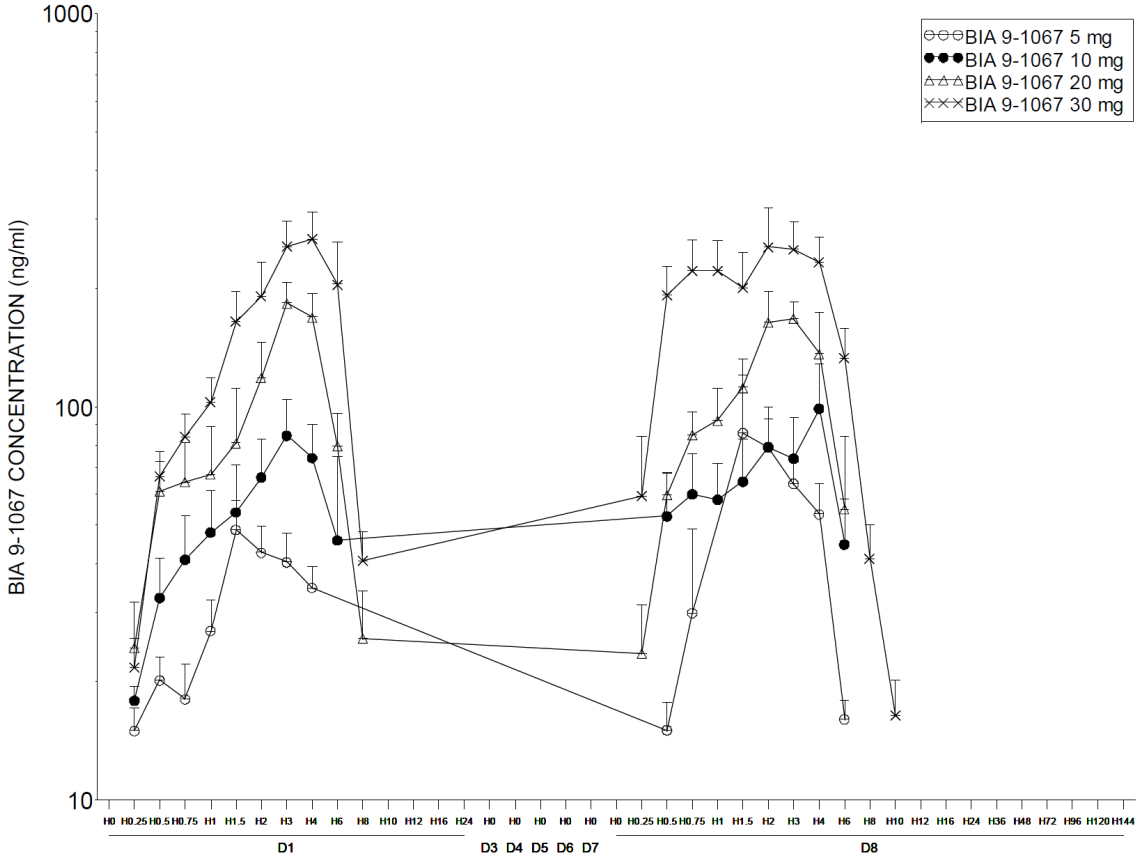
トラフ時の血漿中オピカポン濃度（Day 2～Day 8）はすべての被験者で定量下限未満であったため，定常状態についての統計学的評価は実施できなかった．

図 2.7.6.10-1　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-102 試験）
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；H = hour（H0：オピカポン投与前）；D = Day.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Figure 18］

図 2.7.6.10-2　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-102 試験）
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；H = hour（H0：オピカポン投与前）；D = Day.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Figure 19］

表 2.7.6.10-4　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：PK set

BIA 9-1067 Dose (mg)	Day	C_{max} (SD) CV(%) (ng/mL)	t_{max} (min-max) (h)	AUC_{0-t} (SD) CV(%) (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (SD) CV(%) (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (SD) CV(%) (h)	R_0 (SD) CV(%)
5	1	57.5 (16.4) 29	2.0 (1.5-4.0)	123.5 (33.8) 27		#1	
	8	95.1 (23.5) 25	2.5 (1.5-4.0)	237.7 (84.3) 35	295.2 (122.6) 42	1.1 (0.4) 33	#1 #1 #1
10	1	127.3 (23.6) 19	3.0 (1.5-6.0)	376.6 (110.5) 29		1.2 (0.2) 17	
	8	148.5 (32.3) 22	2.5 (1.5-4.0)	432.7 (111.4) 26	464.2 (126.2) 27	1.0 (0.2) 16	#1 #1 #1
20	1	206.5 (62.1) 30	3.0 (1.5-4.0)	772.6 (240.0) 31		1.3 (0.4) 32	
	8	216.0 (74.9) 35	2.5 (1.1-4.0)	745.4 (368.1) 49	790.1 (412.0) 52	1.2 (0.2) 19	0.983 (0.210) 21
30	1	343.1 (128.6) 37	4.0 (2.0-6.0)	1432.4 (437.2) 31		1.4 (0.7) 48	
	8	301.3 (116.3) 39	2.0 (0.8-4.0)	1441.4 (574.2) 40	1481.2 (578.0) 39	1.4 (0.4) 32	0.913 (0.213) 23

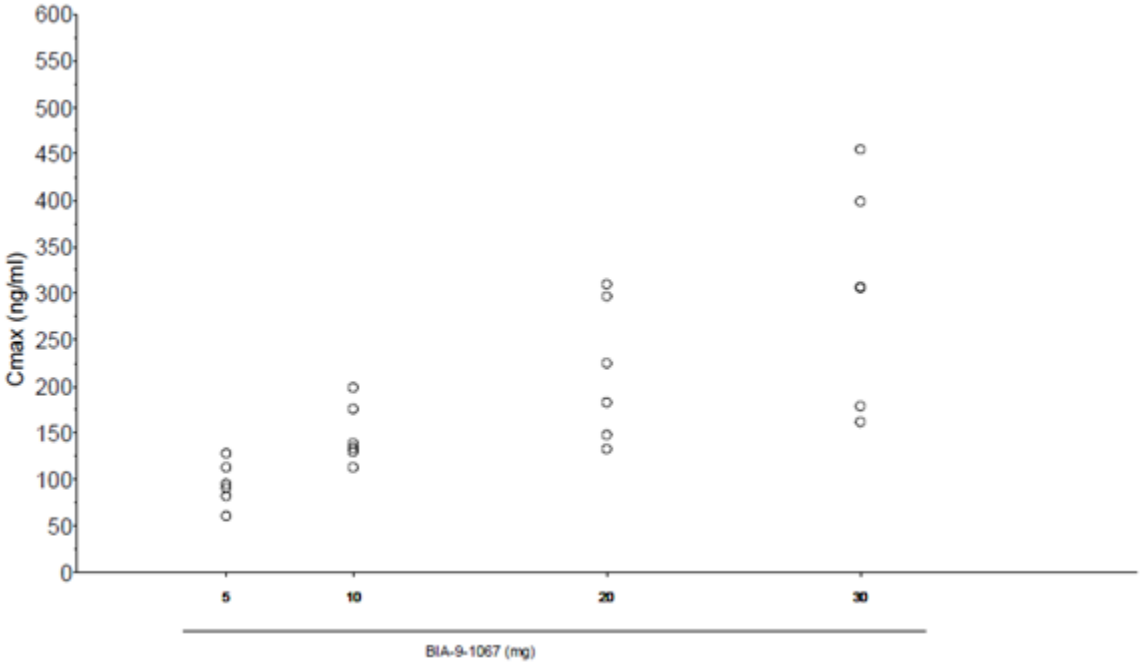
t_{max} values are median with range of values in parenthesis
CV – Coefficient of variation, %; SD – Standard deviation; C_{max} – Maximum plasma concentration; t_{max} – time to C_{max}; AUC_{0-t} - area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ – AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ – Apparent elimination half-life; Ro – Observed Accumulation Ratio;
#1: No descriptive statistics were computed as at least ½ of the values were 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；R_0 = Robs；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 14］

オピカポンの平均曝露量は，AUClast（表 2.7.6.10-4）から確認できるとおり，Day 1 ではオピカポンの用量 5～30 mg に対して 123.5±33.8 ng·h/mL から 1432.4±437.2 ng·h/mL へと増加し，用量比を上回って増加したと考えられた．一方で，Day 8 ではオピカポンの用量 5～30 mg に対して 237.7±84.3 ng·h/mL から 1441.4±574.2 ng·h/mL へと増加し，用量比例的に増加したと考えられた．

Day 8 における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 2.7.6.10-3 及び図 2.7.6.10-4 に示した.

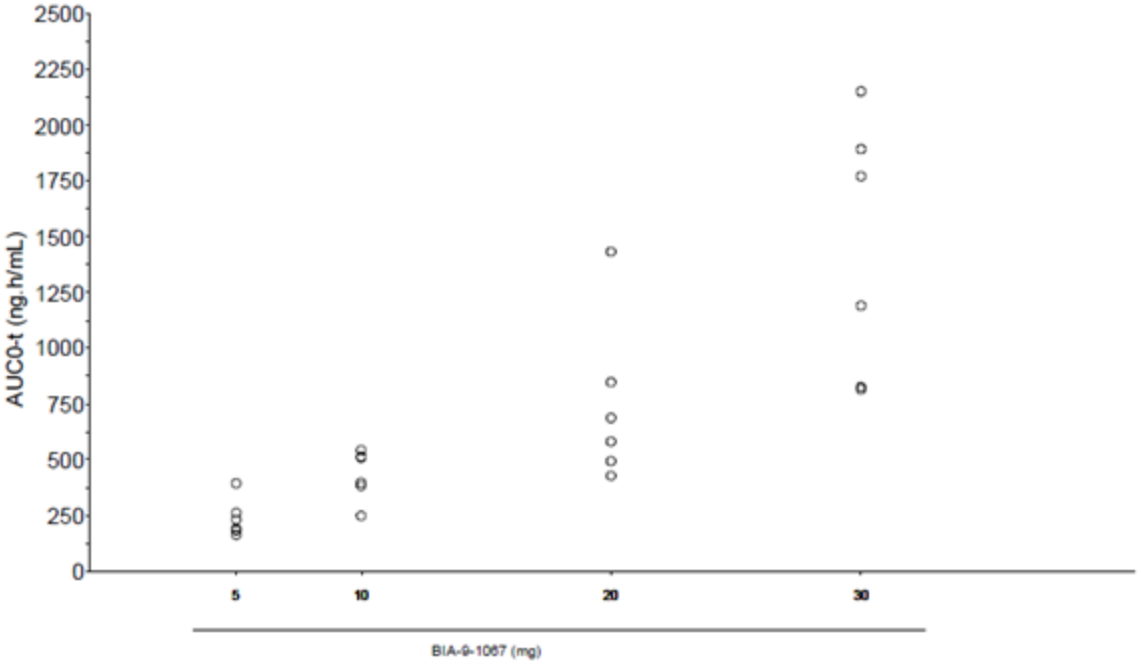
オピカポンの主要な薬物動態パラメータは，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）で，ほぼ用量比例的に分布することが示された.

図 2.7.6.10-3　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 8 における個々の被験者のオピカポンの Cmax の用量に対する散布図（BIA-91067-102 試験）
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 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Figure 20］

図 2.7.6.10-4　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 8 における個々の被験者のオピカポンの AUClast の用量に対する散布図（BIA-91067-102 試験）
解析対象集団：PK set



各用量群 n = 6.
BIA 9-1067 = オピカポン；AUC0-t = AUClast.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Figure 21］

健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間（Day 1～Day 8）反復経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移を図 2.7.6.10-5 に，Day 1 及び Day 8 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-5 に示した．

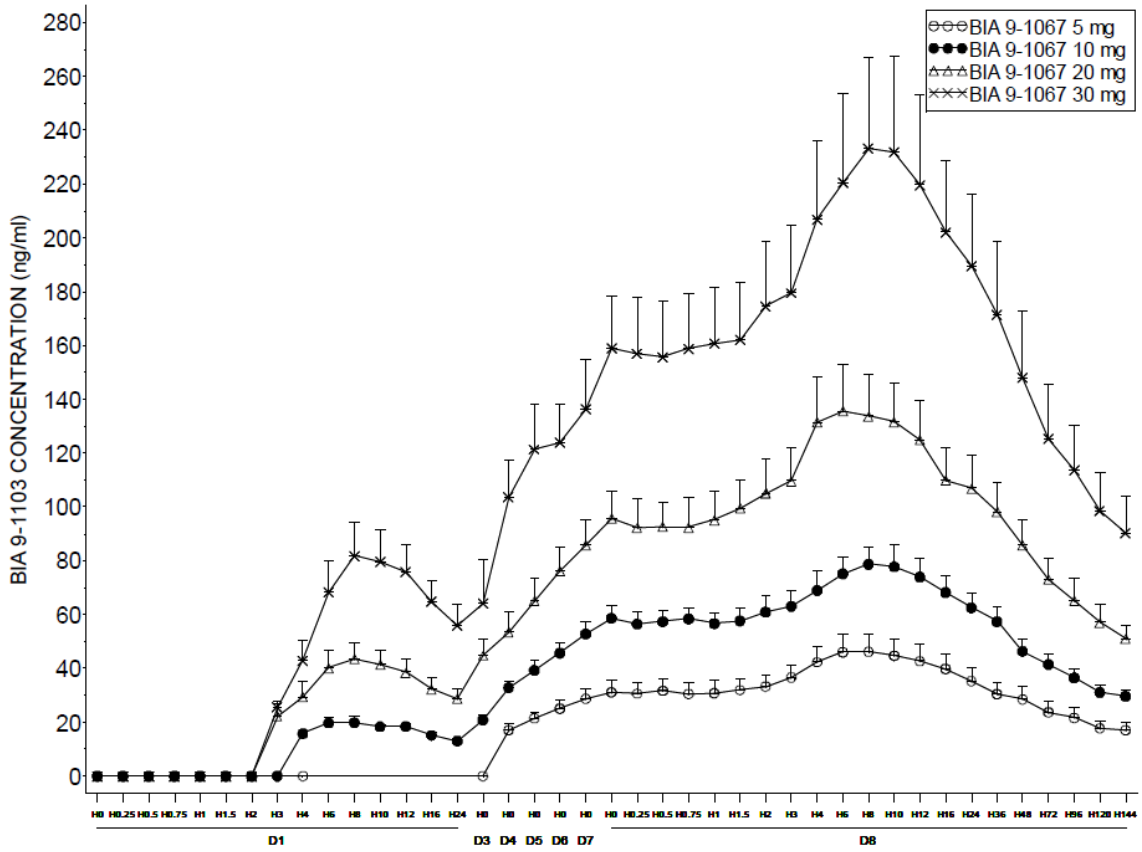
BIA 9-1103 はオピカポンを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの血漿中主要代謝物であった．

オピカポン 10～30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1（オピカポン初回投与後）の BIA 9-1103 の Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）は 21.0±4.7～82.7±32.0 ng/mL，AUClast は 320.0±63.0～1368.3±512.5 ng·h/mL であった．BIA 9-1103 の Tmax（各用量群の中央値）は 8.0～9.0 時間，T1/2（各用量群の平均値）は 25.1 時間（オピカポン 10 mg 群）～26.9 時間（オピカポン 30 mg 群）であった．Cmax 及び AUClast の被験者間のばらつきは中程度であり，変動係数はそれぞれ 22～39%及び 20～37%であった．

オピカポン 5～30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 8（オピカポン最終投与後）の BIA 9-1103 の Cmax は 47.2±16.4～236.2±85.2 ng/mL，AUClast は 3714.5±1466.3～19939.6±7352.1 ng·h/mL，AUCinf は 6034.1±2547.5～33924.7±13276.8 ng·h/mL であった．

BIA 9-1103 の Tmax（各用量群の中央値）は 6.0～9.0 時間，T1/2 は 98.5 時間（オピカポン 5 mg 群）～112.2 時間（オピカポン 20 mg 群）であった．被験者間のばらつきは，Cmax では中程度で変動係数は 21～36%，AUCinf では中程度から高度で変動係数は 23～42%であった．

図 2.7.6.10-5　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-102 試験）
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；H = hour（H0：オピカポン投与前）；D = Day.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Section 14.2.1.2 page 194］

表 2.7.6.10-5　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：PK set

BIA 9-1067 Dose (mg)	Day	C_{max} (SD) CV(%) (ng/mL)	t_{max} (min-max) (h)	AUC_{0-t} (SD) CV(%) (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (SD) CV(%) (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (SD) CV(%) (h)	R_0 (SD) CV(%)
5	1	#1	#1	#1		#1	
	8	47.2 (16.4) 35	7.0 (4.0-10.0)	3714.5 (1466.3) 39	6034.1 (2547.5) 42	98.5 (10.7) 11	#1
10	1	21.0 (4.7) 22	9.0 (6.0-12.0)	320.0 (63.0) 20		25.1 (2.9) 11	
	8	80.5 (16.8) 21	9.0 (4.0-10.0)	6532.4 (1369.7) 21	11166.0 (2567.7) 23	106.6 (9.8 9	5.19 (0.58) 11
20	1	45.1 (15.7) 35	8.0 (6.0-10.0)	720.6 (255.9) 36		26.2 (3.6) 14	
	8	139.6 (42.1) 30	6.0 (4.0-10.0)	11480.6 (3145.7) 27	19717.7 (4981.6) 25	112.2 (7.9 7	4.00 (0.40) 10
30	1	82.7 (32.0) 39	8.0 (8.0-12.0)	1368.3 (512.5) 37		26.9 (5.0) 19	
	8	236.2 (85.2) 36	8.0 (8.0-12.0)	19939.6 (7352.1) 37	33924.7 (13276.8) 39	105.9 (6.7 6	3.85 (0.87) 23

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 – Ro – Observed Accumulation Ratio; #1: No descriptive statistics were computed as at least ½ of the values were 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；R_0 = Robs；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 16］

健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間（Day 1～Day 8）反復経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1079 濃度の推移を図 2.7.6.10-6 に，Day 1 及び Day 8 の血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-6 に示した.

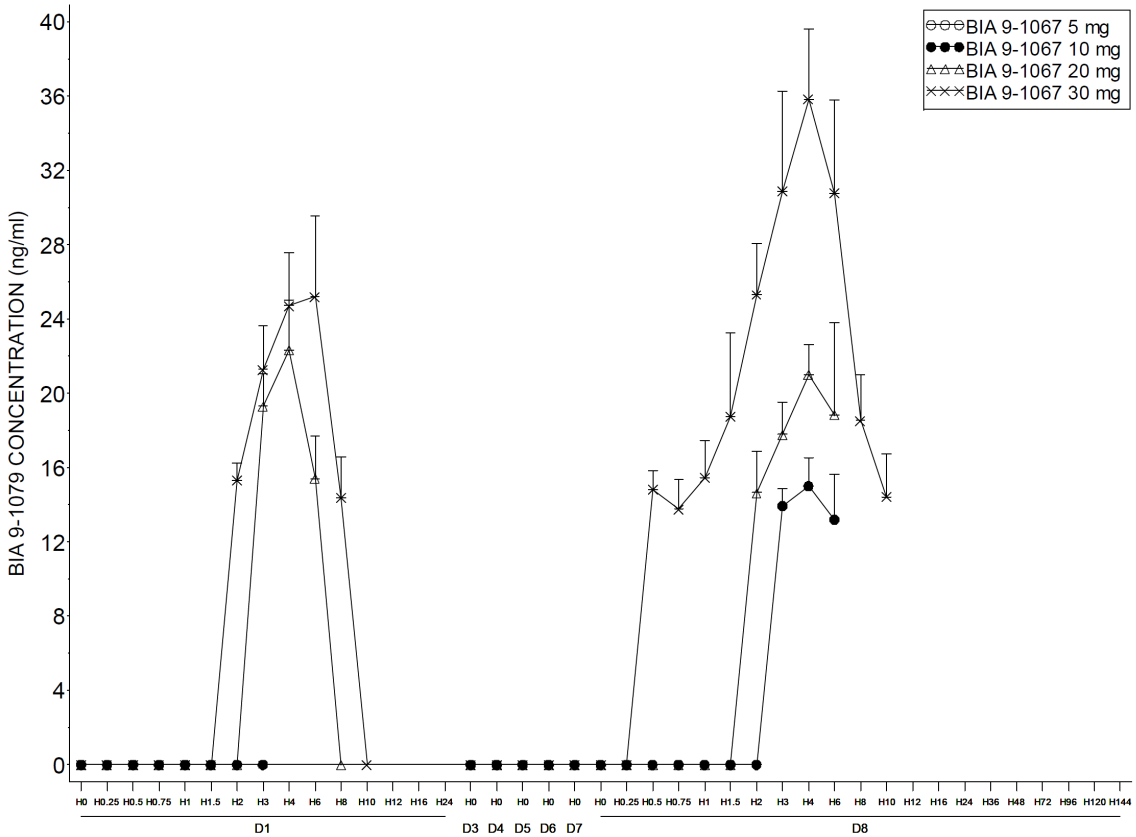
血漿中 BIA 9-1079 濃度は，オピカポン 5 mg 群の Day 1（オピカポン初回投与後）及び Day 8（オピカポン最終投与後）のいずれでもすべての被験者のほぼすべての評価時点で定量下限未満であり，オピカポン 10 mg 群の Day 1 ではいずれの被験者でも定量下限未満となった評価時点が多く，ほとんど検出されなかった.

オピカポン 10～30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 の BIA 9-1079 の Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）は 13.2±3.2～30.0±8.6 ng/mL，AUClast は 22.0±20.0～122.4±55.5 ng·h/mL であった．BIA 9-1079 の Tmax（各用量群の中央値）は 3.5～4.0 時間であった．

オピカポン 10～30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 8 の BIA 9-1079 の Cmax は 15.3±3.4～36.4±8.9 ng/mL，AUClast は 37.7±28.7～231.3±105.4 ng·h/mL であった．

被験者間のばらつきは，Cmax では中程度で変動係数は 22～29%，AUClast では高度で変動係数は 42～91%であった．BIA 9-1079 の AUCinf 及び T1/2 の要約統計量は，半数以上の被験者でこれらのパラメータが欠測値となったために算出できなかった．

図 2.7.6.10-6　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの平均血漿中 BIA 9-1079 濃度の推移（BIA-91067-102 試験）
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；H = hour（H0：オピカポン投与前）；D = Day.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Section 14.2.1.2 page 187］

表 2.7.6.10-6　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：PK set

BIA 9-1067 Dose (mg)	Day	C_{max} (SD) CV(%) (ng/mL)	t_{max} (min-max) (h)	AUC_{0-t} (SD) CV(%) (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (SD) CV(%) (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (SD) CV(%) (h)	R_0 (SD) CV(%)
5	1	#1	#1	#1		#1	
	8	#1	#1	#1	#1	#1	#1
10	1	13.2 (3.2) 24	3.5 (2.0-6.0)	22.0 (20.0) 91		#1	
	8	15.3 (3.4) 22	4.0 (4.0-6.0)	37.7 (28.7) 76	#1	#1	#1
20	1	23.6 (5.9) 25	4.0 (3.0-4.1)	71.8 (30.0) 42		#1	
	8	22.1 (4.9) 22	4.0 (2.0-6.0)	76.4 (56.0) 73	#1	#1	#1
30	1	30.0 (8.6) 29	4.0 (4.0-6.0)	122.4 (55.5) 45		#1	
	8	36.4 (8.9) 24	4.0 (3.0-4.0)	231.3 (105.4) 46	#1	#1	#1

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 – Ro – Observed Accumulation Ratio;
#1: No descriptive statistics were computed as at least ½ of the values were 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；R_0 = Robs；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 15］

血漿中 BIA 9-1100 濃度及び血漿中 BIA 9-1101 濃度は，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）で，オピカポン投与後のいずれの評価時点でもすべての被験者で定量下限未満であった.

また，血漿中 BIA 9-1106 濃度は，オピカポン 5 及び 10 mg 群では，すべての被験者のほぼすべての評価時点で定量下限未満であり，ほとんど検出されなかった．オピカポン 20 及び 30 mg 群で血漿中 BIA 9-1106 濃度を定量できたのは，Day 1 及び Day 8 のいずれでも少数の評価時点のみであった.

（2） 尿中薬物動態

健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 又は 30 mg を 1 日 1 回 8 日間（Day 1～Day 8）反復経口投与したとき，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）で，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，ほぼ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．一方，BIA 9-1106 はすべての被験者の尿中に検出された唯一の代謝物であり，検討した用量範囲で尿中排泄量の大部分がオピカポン投与から 12 時間後までに排泄され，その尿中排泄量の総量は投与されたオピカポン総量の 3%未満であった．

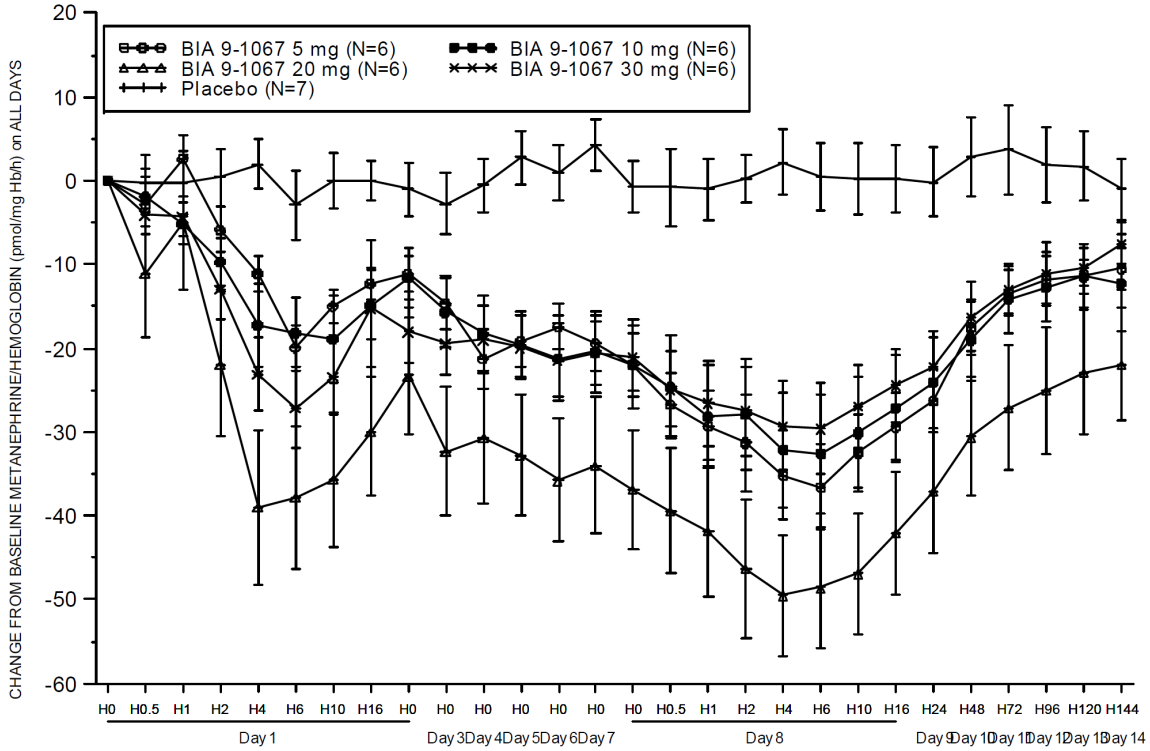
2） 薬力学

健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間（Day 1～Day 8）反復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 2.7.6.10-7 に示した．

長時間持続性かつ用量依存的な S-COMT 活性阻害作用が，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）でオピカポンを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときに認められた．

図 2.7.6.10-7　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する平均変化量の推移（BIA-91067-102 試験）

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 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Figure 2］

Day 1 及び Day 8 の S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.10-7 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 2.7.6.10-8 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 Day 1（治験薬初回投与後）で 3.8～7.7 時間，Day 8（治験薬最終投与後）で 3.7～5.3 時間であり，S-COMT 活性の Emax%（各用量群の平均値，以下同様）は Day 1 で 33.5%（オピカポン 5 mg 群）～53.0%（オピカポン 30 mg 群），Day 8 で 60.0%（オピカポン 5 mg 群）～88.1%（オピカポン 30 mg 群）であった．中間用量のオピカポン 10 及び 20 mg 群の Emax%は，Day 1 でそれぞれ 44.0%及び 48.0%，Day 8 でそれぞれ 72.8%及び 80.0%であった．Day 8 の Emax%は，検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）のすべての用量で，プラセボを投与したときと比べて統計学的に有意に高かった（すべて $p \leq 0.0001$）.

表 2.7.6.10-7　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 の S-COMT 活性の薬力学パラメータ（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：Per protocol set

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

N = 31（オピカポンの各用量群 n = 6，プラセボ群 n = 7）.
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 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 7］

表 2.7.6.10-8　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 8 のオピカポンの各用量群とプラセボ群の S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の比較結果（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：Per protocol set

PARAMETER	VISIT	P VALUE	TREATMENT	P VALUE FOR EACH DOSE GROUP VERSUS PLACEBO
S-COMT activity inhibition - Emax (%)	DAY 1	0.1536	BIA 9-1067 5 mg	
			BIA 9-1067 10 mg	
			BIA 9-1067 20 mg	
			BIA 9-1067 30 mg	
	DAY 8	<.0001	BIA 9-1067 5 mg	BIA 9-1067 5 mg vs Placebo : p=<.0001
			BIA 9-1067 10 mg	BIA 9-1067 10 mg vs Placebo : p=<.0001
			BIA 9-1067 20 mg	BIA 9-1067 20 mg vs Placebo : p=<.0001
			BIA 9-1067 30 mg	BIA 9-1067 30 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（一元配置分散分析の結果が統計学的に有意であった場合に Dunnett 検定を実施）．

N = 31（オピカポンの各用量群 n = 6，プラセボ群 n = 7）．

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；Emax (%) = Emax%.

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 9］

オピカポン又はプラセボ最終投与（Day 8）24 時間後及び 144 時間後の S-COMT 活性阻害率を表 2.7.6.10-9 に示した.

S-COMT 活性阻害作用は長時間持続し，オピカポン投与 144 時間後の S-COMT 活性阻害率は 16.33%（オピカポン 5 mg 群）～31.35%（オピカポン 20 mg 群）であった.

表 2.7.6.10-9　健康成人男性を対象にオピカポン 5，10，20 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの治験薬最終投与 24 時間後及び 144 時間後の S-COMT 活性阻害率（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：Per protocol set

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

N = 31（オピカポンの各用量群 n = 6，プラセボ群 n = 7）.
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 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 6］

2.7.6.10.4　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 11.0 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 8 名に 8 件発現した．用量群別では，オピカポン 5 mg 群の 3 名に 3 件，オピカポン 10 mg 群の 1 名に 1 件，オピカポン 20 mg 群の 1 名に 1 件，オピカポン 30 mg 群の 2 名に 2 件，プラセボ群の 1 名に 1 件発現した．TEAE の程度は軽度（7 件）又は中等度（1 件，プラセボ群）であった．すべての被験者で TEAE は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．治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象が 1 件（不全片麻痺）発現し，当該事象によりプラセボ群の 1 名が治験を中止した．

（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 2.7.6.10-10 に示した．

オピカポン 5 mg 群では 3 名に軽度の頭痛が各 1 件（計 3 件）発現し，いずれの事象も治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された．被験者はいずれも自然回復した．

オピカポン 10 mg 群では 1 名に軽度の嘔吐が 1 件発現し，治験薬との因果関係は「明らかに関連なし」と判定された．被験者は自然回復した．

オピカポン 20 mg 群では 1 名に軽度の起立性低血圧が 1 件発現し，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．被験者は自然回復した．

オピカポン 30 mg 群では 1 名に軽度の嘔吐が 1 件発現し，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．また，別の 1 名に軽度の筋痙縮が 1 件発現し，治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された．被験者はいずれも自然回復した．

プラセボ群では 1 名に中等度の不全片麻痺が 1 件発現し，治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された．当該事象は治験中止の原因となった重篤な有害事象であった．被験者は当該事象に対する治療を受け回復した．

表 2.7.6.10-10　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-102 試験）

解析対象集団：Safety set

		BIA 9-1067									
		5 mg (N=6)		10 mg (N=6)		20 mg (N=6)		30 mg (N=7)		Placebo (N=9)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae
ALL	ALL	3 (50.0)	3	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (28.6)	2	1 (11.1)	1
胃腸障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
	嘔吐	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
	筋痙縮	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	ALL	3 (50.0)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
	頭痛	3 (50.0)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	不全片麻痺	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
血管障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	起立性低血圧	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

事象名：MedDRA/J ver 11.0
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；n＝ 発現被験者数；ae＝ 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（BIA-91067-102 試験）Table 18］

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（中等度の不全片麻痺）は治験中止の原因となった有害事象であった．当該事象の発現日は Day 5 であり，被験者は Day 6 の治験薬投与後に治験を中止した．Day 7 に，当該事象に対する精査及び治療のために入院し，発現日の 15 日後に回復が確認された．

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．

2.7.6.10.5 結論

反復経口投与により検討した用量範囲（オピカポン 5～30 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．オピカポンの反復経口投与は用量 30 mg の 1 日 1 回 8 日間投与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 30 mg の 1 日 1 回 8 日間投与よりも高用量であると考えられた．

オピカポンの Cmax 及び AUC について概ね用量比例性が認められた．

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．したがって，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．BIA 9-1103 の終末相の消失半減期は 98.5～112.2 時間と長かった．

検討した用量範囲（オピカポン 5～30 mg）で，オピカポン，BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101 及び BIA 9-1103 の尿中濃度が概ね評価時点を通して定量下限未満であったことから，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．

2.7.6 個々の試験のまとめ
オピカポン

検討した用量範囲（オピカポン 5〜30 mg）でオピカポンを 1 日 1 回反復経口投与したとき，用量依存的かつ長時間持続性の S-COMT 活性阻害作用が認められた.

2.7.6.11 An open-label study in healthy male subjects to assess the absorption, distribution, metabolism and excretion of [^{14}C]-labelled BIA 9-1067 and metabolites following a single-dose oral administration（BIA-91067-122 試験）（参考資料）

2.7.6.11.1 試験方法の概要

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（BIA-91067-122 試験）

治験の標題	An open-label study in healthy male subjects to assess the absorption, distribution, metabolism and excretion of [^{14}C]-labelled BIA 9-1067 and metabolites following a single-dose oral administration
治験実施計画書番号	BIA-91067-122
治験実施施設	[redacted]（オランダ，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）：2011 年 3 月 25 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2011 年 7 月 18 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ BIA 9-1067（OPC；以下，オピカポン）を単回経口投与したときの排泄率及び排泄経路を検討し，尿中，糞中及び呼気中排泄を測定しマスバランスを検討する． ・ 血漿中及び全血中総放射能の動態を検討する． ・ 血漿中オピカポン及びその代謝物の動態を検討する． 副次目的： ・ 血漿中，尿中及び糞中のオピカポンの代謝物を同定及び定量する． ・ ヒトにおけるオピカポンの代謝経路を確認する． ・ オピカポンの吸収を評価する． ・ 3.3 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの忍容性を評価する．
試験デザイン	単一施設，非盲検，単回投与
治験方法	本治験は，健康成人男性 6 名を対象としたオピカポンの吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）試験であり，3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg をカプセル剤として単回経口投与した． 本治験は，スクリーニング期［治験薬投与 21 日前（Day -21）～Day -1］，投与期［入所期（Day -1～Day 11）及びその後 6 回の 24 時間入所］及び事後検査で構成した． 投与期： 入所期（Day -1～Day 11）： 被験者は Day -1 に入所した．Day 1 に，治験薬を単回投与された．Day 11 に，投与 240 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した． 24 時間入所： Day 14/15，Day 21/22（±1 日），Day 28/29（±1 日），Day 42/43（±2 日），Day 56/57（±2 日）及び Day 77/78（±3 日）の計 6 回入所し，規定の観察・検査を終了後に退所した．なお，各入所前 24 時間以内に自宅で排便した被験者は，排便時間を記録するとともにその糞便を回収し，入所時に持参することとした（24 時間入所中に排便がなく糞便が回収できず，その入所時に持参した糞便がある場合には，持参した糞便を分析に使用することとした）．

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（BIA-91067-122 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	事後検査： 被験者は，最終の 24 時間入所での退所後又は早期中止後に 14 日間以上あけて来所した．規定の観察・検査を受け，全スケジュールを完了した．
被験者数	計画時：6 名 登録時：6 名 解析時：薬物動態解析 6 名，安全性解析 6 名
対象	健康成人男性
主な組入れ基準	・　年齢 18 歳以上 55 歳以下 ・　体格指数 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： ^{14}C-オピカポンカプセル［^{14}C-オピカポン 0.63 mg（放射能 3.39 MBq）を溶解した 1.5 mL Labrasol®溶液を 3 等分して充填したカプセル］ バッチ番号 [redacted] ^{14}C-オピカポンカプセルは投与前 26 時間以内に調製した． オピカポン 100 mg カプセル（非標識のオピカポン原薬 100 mg を Labrasol®に溶解せずに直接充填したカプセル） バッチ番号 [redacted] オピカポン 100 mg カプセルは投与前 48 時間以内に調製した．
投与方法	3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg をカプセル剤として単回経口投与 Day 1： 終夜（10 時間以上）絶食した後，朝 8:00～9:00 に，治験薬 4 カプセル（オピカポン 100 mg カプセルを 1 カプセル及び ^{14}C-オピカポンカプセルを 3 カプセル）を 240 mL の水道水とともに経口投与した．治験薬投与 4 時間後まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与 2 時間前から投与 1 時間後まで飲水は不可とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示した．
前治療及び併用療法	アセトアミノフェン（パラセタモール）の使用は入所 3 日前まで許容したが，それ以外の併用薬の使用は禁止した．マルチビタミン剤及びビタミン C の使用は，入所 7 日前まで許容した．他のすべての薬剤（市販薬，健康サプリメント及びセイヨウオトギリソウ抽出物などのハーブ療法を含む）は，入所 14 日以上前に中止することとした． 上記の期限以降及び治験期間中は，頭痛又はその他の疼痛などの有害事象の治療を目的とした，限られた用量でのアセトアミノフェンの使用は，治験担当医師の判断で許可できるものとした．それ以外の薬剤を有害事象の治療を目的として処方する場合は，緊急の場合を除き，治験依頼者に事前に相談することとした． メチルキサンチンを含有する飲料又は食品（コーヒー，茶，コーラ，チョコレート，“powerdrinks”），グレープフルーツ（ジュース）及びアルコールの摂取は，入所 48 時間（2 日）前から退所時まで禁止した． 喫煙及び他のタバコ製品の使用は，治験薬投与 60 日前から事後検査まで禁止した．
評価基準	薬物動態： ・　血漿中及び全血中放射能から，以下のパラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，AUC%，T1/2，λz 及び全血／血漿比 ・　尿中，糞中及び呼気中放射能から，以下のパラメータを算出した． Ae_{urine}，$Ae_{t1\text{-}t2(urine)}$，fe_{urine}，Ae_{faeces}，$Ae_{t1\text{-}t2(faeces)}$，$fe_{faeces}$，$Ae_{air}$，$Ae_{t1\text{-}t2(air)}$，$fe_{air}$ 及び Ae_{total} ・　血漿中オピカポン及びその代謝物から，以下のパラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，AUC%，T1/2，λz，CL/F（未変化体のみ）及び Vz/F（未変化体のみ）

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（BIA-91067-122 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	・　尿中オピカポン及びその代謝物から，以下のパラメータを算出した． Ae_{urine}，fe_{urine}，CLr 及び $T1/2_{urine}$［dAe/dt（排泄速度）から算出可能な場合］ 安全性： 有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査及び理学的検査
統計的手法	薬物動態： 濃度データについて，評価時点別に要約統計量を示した．パラメータについて，要約統計量を示した． 安全性： 有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査及び理学的検査の結果を，一覧表で示した． バイタルサインの結果について，評価時点別に要約統計量を示した．

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（BIA-91067-122 試験）

Visit	Screening	Admission												Discharge	24-hour hospitalizations	Follow-up visit
Study Day	**-21 to -1**	**-1**	**1 (Pre-dose)**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**See footnote 1**	**See footnote 2**
Confinement[3]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Outpatient	X													X		X
Informed consent and medical history	X															
Demographics	X															
Physical examination (including neurological examination)	X													X		X
Height	X															
Weight	X													X		X
Vital signs[4]	X	X		X	X		X				X		X	X		X
ECG[5]	X	X												X		X
Clinical laboratory[6]	X	X			X									X		X
Drug and alcohol screen	X	X														
HBsAg, HCV and HIV tests	X															
Eligibility check	X	X	X													
Study drug administration				X												
Blood sampling for total radioactivity, for OPC and its metabolites, and for metabolic profiling in plasma[7]			X	X	X	X	X		X		X			X	X	
Blood sampling for total radioactivity in whole blood[8]			X	X	X	X	X		X		X					
Urine collection for total radioactivity, for OPC and its metabolites, and for metabolic profiling[9]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Faeces collection for total radioactivity and for metabolic profiling[10]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Expired air sampling for total radioactivity[11]			X	X	X	X	X		X		X			X		
Vomitus sampling[12]				X[12]	X[12]	X[12]										
Previous and concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1	Six 24-hour hospitalizations on Days 14/15, 21/22 (+/- 1 day), 28/29 (+/- 1 day), 42/43 (+/- 2 days), 56/57 (+/- 2 days) and 77/78 (+/- 3 days).
2	At least 14 days after discharge from last 24-hour hospitalization or early discontinuation.
3	Subjects resided in the clinical unit from the afternoon prior to the day of drug administration (Day -1; Day 1 was the day of drug administration) up to Day 11 (discharge), followed by six 24-hour hospitalizations on Days 14/15, 21/22, 28/29, 42/43, 56/57 and 77/78, and a follow up visit at least 14 days after discharge from last 24-hour hospitalization or early discontinuation.
4	Vital signs (including supine systolic and diastolic blood pressure, pulse rate and oral body temperature): screening, admission, 2, 4 and 12 hours post-dose, once in the morning of Days 2, 4, 8 and 10, discharge and follow-up visit.
5	12-lead ECG: screening, admission, discharge and follow-up visit.
6	Clinical laboratory (including clinical chemistry, haematology and urinalysis): screening, admission, once in the morning of Day 2 (only clinical chemistry and hematology, no urinalysis), discharge and follow-up visit.
7	Blood sampling for total radioactivity, for OPC and its metabolites, and for metabolic profiling* in plasma: pre-dose and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 120, 168, 240, 336, 504, 672, 1008, 1344, and 1848 hours post-dose. * Metabolic profiling plasma samples were selected based on total radioactivity results.
8	Blood sampling for total radioactivity in whole blood: pre-dose and 1, 4, 12, 24, 48, 72, 120 and 168 hours post-dose.
9	Urine collection for total radioactivity, for OPC and its metabolites, and for metabolic profiling*: pre-dose (collected within 24 hours prior to drug administration) and at collection intervals of 0-6, 6-12, 12-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168, 168-192, 192-216 and 216-240 hours post-dose; 24-hour collections on Days 14/15, 21/22, 28/29, 42/43, 56/57 and 77/78. * Metabolic profiling urine samples were selected based on total radioactivity results.
10	Faeces collection for total radioactivity and for metabolic profiling*: pre-dose (collected within 48 hours prior to drug administration) and at collection intervals of 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168, 168-192, 192-216 and 216-240 hours post-dose; 24-hour collections on Days 14/15, 21/22, 28/29, 42/43, 56/57 and 77/78 (before the subjects returned to the clinic for the 24-hour collections, they also collected the stools at home for 24 hours before admission to the clinic and recorded the time of collection). * Metabolic profiling faeces samples were selected based on total radioactivity results.
11	Expired air sampling for total radioactivity: pre-dose and 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168 and 240 hours post-dose and between 480-504 hours post-dose.
12	Vomitus was to be collected, if produced within the time period from dose administration to 48 hours post-dose, and analysed for total radioactivity.

OPC = オピカポン；ECG = 心電図；HBs = B 型肝炎表面；Ag = 抗原；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 試験）Table 1］

2.7.6.11.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 14 名のうち 6 名が治験に組み入れられ，治験薬を投与された．6 名すべての被験者が，治験実施計画書からの逸脱なく，治験を完了した．

PK population は，治験薬を投与され，当該被験者から得られた主要な薬物動態データが十分かつ解釈可能と判断されたすべての被験者とし，6 名すべての被験者が採用された．

Safety population は，治験薬を投与されたすべての被験者とし，6 名すべての被験者が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety population の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-3 に示した．

6 名はすべて男性で，白人であり，民族的にヒスパニック系又はラテン系ではなかった．

表 2.7.6.11-3 人口統計学的特性（BIA-91067-122 試験）
解析対象集団：Safety population

Statistic	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m^2)
mean ± SD	29 ± 12	183 ± 6	76.7 ± 7.7	23.0 ± 2.6
min - max	19 - 45	174 - 191	68.1 – 87.5	19.5 – 26.4

(N = 6)
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 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 試験）Table 3］

3） 治験薬の投与状況

6 名の健康成人男性被験者に対して，3.39 MBq（0.95 mSv）の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg が，カプセル剤として朝に単回経口投与された．計画された放射能活性の投与量は 3.3 MBq（推定実効被ばく線量 0.92 mSv）であったが，実際の投与量は 3.39 MBq（推定実効被ばく線量 0.95 mSv）であった．これらの推定実効被ばく線量は，少数の健康成人を対象とした生物医学研究に対する上限値 1.0 mSv 未満であり，健康成人被験者に対して何ら健康被害を及ぼすことはなかった．

2.7.6.11.3 薬物動態の結果

非標識体に比べて，^{14}C-オピカポンの吸収の速度は早く，吸収の程度は大きかった．この結果を解釈する上での留意点として，^{14}C-オピカポンは Labrasol®（カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド）溶液としてカプセルに充填されたが，非標識のオピカポン 100 mg は

Labrasol®溶液ではなく原薬（粉末）としてカプセルに充填されたことから，投与された製剤の違いが吸収に影響した可能性がある．

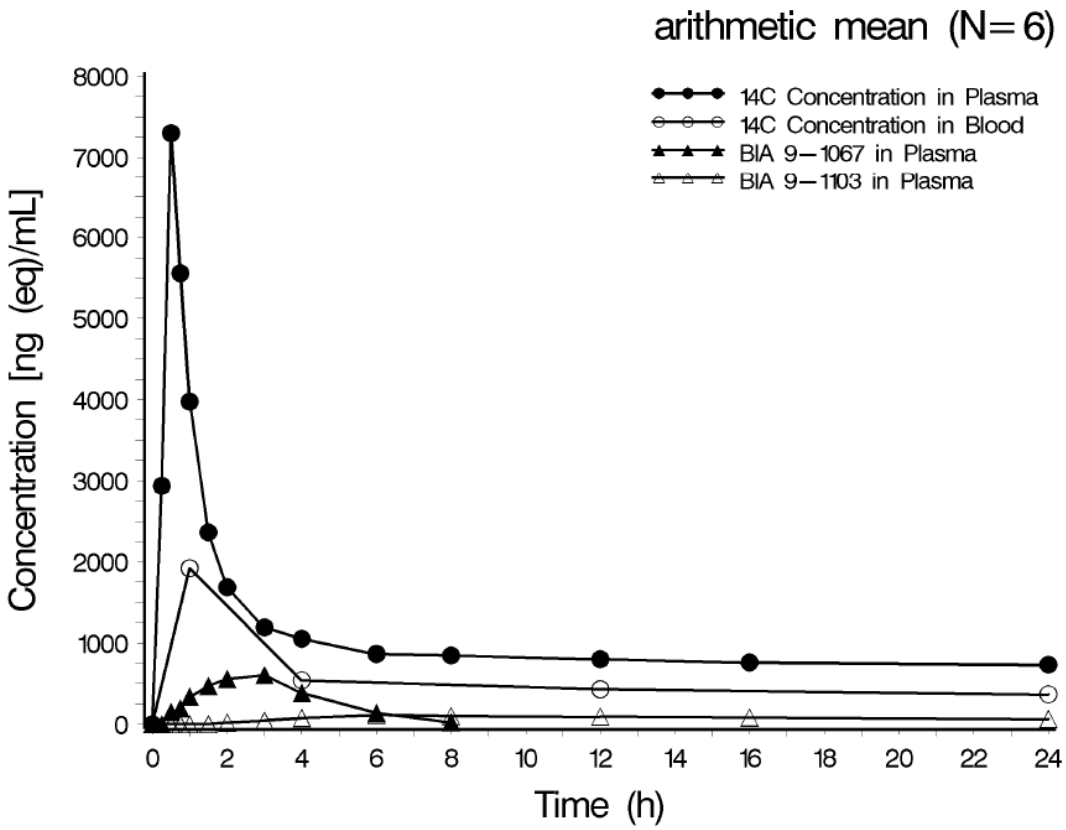
健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1103 並びに血漿中及び全血中放射能の投与 24 時間後及び投与 1848 時間後までの濃度推移を図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2 に，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.11-4 に示した．

オピカポンは消化管から迅速に吸収され，血漿中オピカポン（未変化体）の Tmax の中央値（最小値～最大値）は 2.51 時間（1.02～4.00 時間），血漿中及び全血中放射能の Tmax の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 0.51 時間（0.50～0.52 時間）及び 1.00 時間（1.00～1.02 時間）であった．

赤血球中放射能はわずかであり，血漿中放射能濃度に対する全血中放射能濃度の比の算術平均値は投与後 168 時間までで 0.48～0.54 の範囲であった．

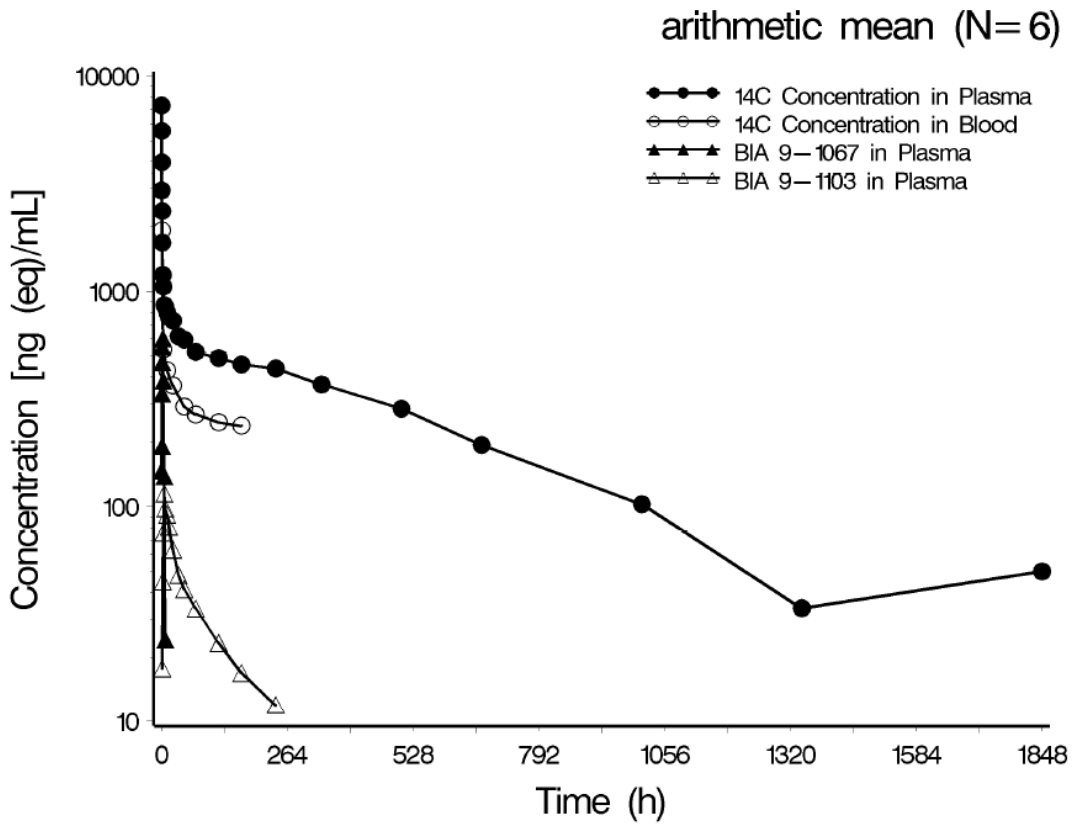
オピカポンの代謝物である BIA 9-1079（オピカポンの *N*-オキシド還元体），BIA 9-1100（オピカポンの 3-*O*-メチル化体），BIA 9-1101（BIA 9-1079 の 3-*O*-メチル化体），BIA 9-1104（オピカポンの 4-*O*-メチル化体）及び BIA 9-1106（オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度は，ほぼすべてが定量下限（LLOQ）未満であった．BIA 9-1103（オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体）は，薬物動態パラメータが算出可能な血漿中濃度（LLOQ 超）を示した．血漿中 BIA 9-1103 の Tmax の中央値（最小値～最大値）は 7.00 時間（6.00～16.00 時間）であり，T1/2 の算術平均値は 151 時間であった．BIA 9-1103 の AUClast 及び AUCinf の平均値は，それぞれオピカポンの 3.2 倍及び 4.2 倍であった．

図 2.7.6.11-1　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1103 並びに血漿中及び全血中放射能の投与 24 時間後までの濃度推移（BIA-91067-122 試験）
解析対象集団：PK population



実数軸
BIA 9-1067 = オピカポン（未変化体）；BIA 9-1103 = オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 試験）Figure 2］

図 2.7.6.11-2　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1103 並びに血漿中及び全血中放射能の投与 1848 時間後までの濃度推移（BIA-91067-122 試験）
解析対象集団：PK population



対数軸
BIA 9-1067＝ オピカポン（未変化体）；BIA 9-1103＝ オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 試験）Figure 3］

表 2.7.6.11-4　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1103 並びに血漿中及び全血中放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（BIA-91067-122 試験）

解析対象集団：PK population

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

OPC = オピカポン（未変化体）；BIA 9-1103 = オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{inf} = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；SD = 標準偏差；CV% = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 試験）Table 5］

健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能回収率の要約統計量を表 2.7.6.11-5 に示した.

尿中，糞中及び呼気中放射能回収率の合計は，算術平均値が 95.9%であり，個々の被験者の値が 85.7～108.6%であった．主な放射能の排泄経路は糞中排泄であり，糞中放射能回収率の算術平均値は 67.2%であった．残りの放射能は尿中及び呼気中に排泄され，それぞれの放射能回収率の算術平均値は 12.8%及び 15.9%であった．

表 2.7.6.11-5　健康成人男性を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能回収率の要約統計量（BIA-91067-122 試験）

解析対象集団：PK population

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

(N=6)
SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 試験）Table 6］

尿中オピカポン及び代謝物濃度が LLOQ（50 ng/mL）超となった検体はほとんどなく，薬物動態パラメータを算出できなかった．尿中排泄量の算出が可能であったのは，投与後 0～6 時間及び 6～12 時間の蓄尿時点での BIA 9-1106 のみであった．個々の被験者の BIA 9-1106 の排泄量は，オピカポン投与量の 1.5～2.8%であった．

2.7.6.11.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，投与期開始時から事後検査時までとした．

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 14.0 を用いて読み替えた．

治験薬投与前には認められなかった有害事象又は治験薬投与前に認められたが，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．「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

（1） 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.11-6 に示した.

有害事象は，治験全体で 5/6 名に 7 件発現した．うち 1 件は治験薬投与前に発現した有害事象であったため，TEAE は 6 件であり，5 名に認められた.

治験中止の原因となった TEAE はなかった．治験中に死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった．TEAE の程度は，6 件すべてで軽度であった．6 件のうち 2 件は，治験担当医師により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，残り 4 件は「多分関連なし」又は「関連なし」と判定された.

表 2.7.6.11-6 TEAE の要約（BIA-91067-122 試験）
解析対象集団：Safety population

	Total (all AEs were mild in severity)								
	Related			Not related			All		
	E	n	%	E	n	%	E	n	%
[^{14}C]-OPC (N=6)	2	2	(33%)	4	4	(67%)	6	5	(83%)

N = number of subjects exposed
n = number of subjects that experienced the AEs
E = number of times the AE occurred
The number of subjects given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects per treatment
A relationship to the study drug of 'possible' or 'probable' was considered to be related
No moderate or severe AEs were recorded.
AEs were classified according to MedDRA Version 14.0.
Subjects were counted once for multiple occurrences of a specific MedDRA PT term.
Related AEs are AEs with relationship 'possible' or 'probable' as judged by the MI; all related AEs were possibly related.
Not Related AEs are AEs with relationship 'unlikely' or 'not related' as judged by the MI
OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象；PT = 基本語；MI = 治験担当医師.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 試験）Table 8］

（2） 有害事象の分析

被験者ごとの TEAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）による要約を表 2.7.6.11-7 に示した.

TEAE の内訳は，傾眠が 2 件，頭痛，創傷，多汗症及び排便回数増加がそれぞれ 1 件であった．2 件の傾眠はいずれも，治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され，その他の事象はすべて，治験薬との因果関係は否定できると判断された.

6 件の TEAE のうち，多汗症 1 件以外の事象はいずれも一過性であり，事後検査時までに後遺症なしに回復した．処置又は併用治療を必要とした TEAE は創傷 1 件であり，当該事象を発現した 1 名は破傷風ワクチンの接種を必要とした．

表 2.7.6.11-7　被験者ごとの TEAE の SOC・PT による要約（BIA-91067-122 試験）
解析対象集団：Safety population

Subject number	SYSTEM ORGAN CLASS preferred term	Severity	Relation to test drug
[redacted]	神経系障害		
	頭痛	Mild	Unlikely
[redacted]	神経系障害		
	傾眠	Mild	Possible
	傷害、中毒および処置合併症		
	創傷	Mild	Not related
[redacted]	皮膚および皮下組織障害		
	多汗症	Mild	Not related
[redacted]	胃腸障害		
	排便回数増加	Mild	Unlikely
[redacted]	神経系障害		
	傾眠	Mild	Possible

事象名：MedDRA/J ver 14.0
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 5.3.3.1-4（BIA-91067-122 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

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

3）　臨床検査値

臨床検査値について，臨床的に問題となる異常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，12 誘導心電図又は理学的検査について，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

2.7.6.11.5　結論

健康成人男性 6 名を対象に 3.39 MBq の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性の結果は以下のとおりであった．

- 放射能回収率の算術平均値は 95.9%であった．主な放射能の排泄経路は糞中排泄であった（算術平均値：67.2%）．残りの放射能は，尿中及び呼気中に排泄された（算術平均値：12.8%及び 15.9%）．
- オピカポンは迅速に吸収され，Tmax の中央値は，血漿中オピカポン（未変化体）で 2.51 時間，血漿中及び全血中放射能でそれぞれ 0.51 時間及び 1.00 時間であった．
- 赤血球中放射能はわずかであり，血漿中放射能濃度に対する全血中放射能濃度の比の算術平均値は投与後 168 時間までで 0.48～0.54 の範囲であった．
- BIA 9-1079（オピカポンの *N*-オキシド還元体），BIA 9-1100（オピカポンの 3-*O*-メチル化体），BIA 9-1101（BIA 9-1079 の 3-*O*-メチル化体），BIA 9-1104（オピカポンの 4-*O*-メチル化体）及び BIA 9-1106（オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度は，ほぼすべてが LLOQ 未満であった．
- 血漿中 BIA 9-1103（オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体）の Tmax の中央値は 7.00 時間であり，T1/2 の平均値は 151 時間であった．BIA 9-1103 の AUClast 及び AUCinf の平均値は，それぞれオピカポンの 3.2 倍及び 4.2 倍であった．
- オピカポン並びに BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 の尿中濃度は，ほぼすべての検体で LLOQ 未満であった．尿中排泄量の算出が可能であったのは投与後 0～6 時間及び 6～12 時間の蓄尿時点での BIA 9-1106 のみであり，個々の被験者の BIA 9-1106 の排泄量はオピカポン投与量の 1.5～2.8%であった．
- 6 名の健康成人男性を対象とした 3.39 MBq（0.95 mSv）の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg の単回経口投与は，安全性に問題なく，忍容性は良好であった．
- 臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図又は理学的検査の結果について，臨床的に問題となる異常は認められなかった．