2.7.6.12 An Open-Label, Single-Dose, Single-Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [^{14}C]-BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects（BIA-91067-130 試験）（参考資料）

2.7.6.12.1 試験方法の概要

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要（BIA-91067-130 試験）

治験の標題	An Open-Label, Single-Dose, Single-Period Study Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [^{14}C]-BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-130
治験実施施設	[redacted]（イギリス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2017 年 1 月 27 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2017 年 4 月 27 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ ^{14}C 標識 BIA 9-1067（以下，^{14}C-オピカポン）を単回経口投与したときの回収率（マスバランス）を評価する． ・ 血漿，尿及び糞検体を採取し，オピカポンの代謝物をプロファイリングし，構造を同定する． 副次目的： ・ ^{14}C-オピカポンの排泄経路及び排泄率を検討する． ・ 循環中総放射能の 10%超（AUC に基づく）を占める代謝物について，それぞれの化学構造を同定する． ・ 経口投与したときの総放射能及びオピカポンの薬物動態について，更に探索的に検討する． ・ オピカポンの安全性及び忍容性について，更に情報収集する．
試験デザイン	非無作為化，非盲検，1 期，単回投与
治験方法	本治験は，健康成人男性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，評価可能な被験者数が 4 名以上となるように 7 名を組み入れ，3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含む ^{14}C-オピカポン 100 mg カプセルを単回経口投与した．なお，評価可能な被験者とは，当該被験者の生体試料が少なくとも治験薬投与 168 時間後まで収集された場合，回収率（マスバランス）が 90%を超えた場合，又は排泄物中に排出された量が 2 日間連続で投与量の 1%未満となった場合のいずれかの基準に合致した被験者とした（当該被験者がより早くに合致した基準で判断）． 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 22）及びその後最大 4 回の来院日［Day 28，Day 42（±3 日），Day 56（±3 日）及び Day 77（±3 日）］で構成した． 入所期： 被験者は，治験薬投与前日（Day -1）の夕方に入所し，Day 1 に治験薬を投与された．Day 22 の朝に，投与 504 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した．退所時に，以下の退所基準を確認した． ・ 回収率（マスバランス）が 90%を超える ・ 24 時間に排泄物中に排出された量が 2 日間連続で投与量の 1%未満である Day 22 の朝に退所基準に合致しなかった場合，当該被験者は，追加の 24 時間入所期のために，Day 28 の朝に入所し，尿及び糞検体並びに薬物動態評価用血液検体を採取する計画であった．

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（BIA-91067-130 試験）（続き）

治験方法（続き）	来院日： すべての被験者は Day 22 の朝に退所基準に合致していたため，Day 28 に外来で薬物動態評価用血液検体を採取された（追加の 24 時間入所期を必要とした被験者はいなかった）．また，すべての被験者が，Day 42（±3 日），Day 56（±3 日）及び Day 77（±3 日）に来院し，薬物動態評価用血液検体を採取された．なお，Day 42 及び Day 56 の規定として，これらの各来院日にオピカポン及びその代謝物が定量下限（10 ng/mL）未満であった場合には，それぞれの後続の来院日の取り止めを可とした．
被験者数	計画時：組入れ被験者数として 7 名，評価可能な被験者数として 4 名以上 解析時：マスバランス，薬物動態解析及び安全性解析 7 名
対象	健康成人男性
主な組入れ基準	・　年齢 30～65 歳の健康成人男性 ・　体格指数 18.0 kg/m^2 以上 35.0 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 100 mg カプセル［3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むカプセル］ バッチ番号 [redacted]
投与方法	3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含む ^{14}C-オピカポン 100 mg カプセルを単回経口投与 Day 1： 終夜（約 8 時間）絶食した後，朝に治験薬を経口投与し，その後すぐに 240 mL の水を飲用した．治験薬投与約 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 1 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 2.7.6.12-2 に示した．
前治療及び併用療法	アセトアミノフェン及び有害事象に対する治療として治験担当医師が必要と判断した薬剤を除き，治験薬投与 14 日前から最終の来院日まで，併用薬又はハーブ療法を禁止した． アルコールの摂取は，スクリーニング開始前 24 時間及び入所（Day -1）24 時間前から治験終了時まで禁止した． グレープフルーツ，クランベリー，カフェイン又はその他キサンチンを含有する飲食物の摂取は，入所 24 時間前から治験終了時まで禁止した． ケシの実の摂取は，スクリーニング開始前 48 時間及び入所 48 時間前から治験終了時まで禁止した．
評価基準	マスバランス： ・　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． 排泄量：Ae_{urine}，Ae_{faeces}，$Ae_{expired\ air}$，Ae_{total} 累積排泄量：$CumAe_{urine}$，$CumAe_{faeces}$，$CumAe_{expired\ air}$，$CumAe_{total}$ 回収率：$\%Ae_{urine}$，$\%Ae_{faeces}$，$\%Ae_{expired\ air}$，$\%Ae_{total}$ 累積回収率：$Cum\%Ae_{urine}$，$Cum\%Ae_{faeces}$，$Cum\%Ae_{expired\ air}$，$Cum\%Ae_{total}$ 薬物動態： ・　血漿中オピカポン及び代謝物濃度並びに血漿中及び全血中の総放射能から，以下の薬物動態パラメータを推定した． Tlag，Tmax，Cmax，AUClast，AUCinf，AUC%extrap，λz，T1/2，CL/F，Vz/F，MRTlast 及び MPR ・　総放射能濃度の全血／血漿比 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び理学的検査
統計的手法	本治験では，マスバランス，薬物動態及び安全性データについては，正式な統計学的解析は実施せず，要約統計量を算出した．

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（BIA-91067-130 試験）

Study Day	-28 to -2	-1	1											
					Times After Dosing (h)									
	Screening	Admission	Pre-dose	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8
General Assessments														
Informed Consent	X													
Medical History	X	X[a]												
Weight and Height	X	X[f]												
Vein Assessment	X													
Carbon Monoxide Breath Test	X	X												
Drug Screen	X	X												
Alcohol Breath Test	X	X												
IMP Administration				X										
Safety Assessments														
Physical Examination	X													
Safety Labs[b]	X		X											
Urinalysis	X		X											
ECG	X		X									X		
Vital Signs[c]	X		X									X		
Adverse Events	◄													►
Mass Balance and PK Assessments														
Plasma Samples for BIA 9-1067 and its known metabolites, BIA 9-1079, BIA 9-1103, BIA 9-1106 and BIA 9-4588			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma Samples for TR			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Whole Blood Samples for TR			X					X				X		X
Plasma Samples for Metabolite Profiling and ID			X			X		X		X		X	X	X
Expired Air Sample for TR			X			X		X	X	X		X	X	X
Urine Samples for TR and Metabolite Profiling and ID[d]			X	◄										►
Faecal Samples for TR and Metabolite Profiling and ID[e]			X	◄										►

ID: Identification; TR: total radioactivity
[a] Medical history update
[b] Haematology and clinical chemistry at each time point including virology at screening. Creatinine clearance was estimated at screening from serum creatinine using the Cockcroft-Gault equation
[c] Blood pressure and heart rate.
[d] Urine was collected at the following intervals: from admission until pre-dose (subjects were asked to empty their bladder before dosing), 0 to 6 h, 6 to 12 h, 12 to 24 h, and then daily until the morning of Day 22. If required, 24 h collection on Day 28. Subjects may have been required to collect urine on an outpatient basis at home if the discharge criteria had not been met following the Day 28 return visit.
[e] Faeces was collected at the following intervals: pre-dose, and daily until the morning of Day 22, If required, 24 h collection on Day 28. Subjects may have been required to collect faeces on an outpatient basis at home if the discharge criteria had not been met following the Day 28 return visit.
[f] Body weight only

BIA 9-1067 = オピカポン；BIA 9-1079 = オピカポンの *N*-オキシド還元体；BIA 9-1103 = オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体；BIA 9-1106 = オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体；BIA 9-4588 = BIA 9-1103 の水酸化体；IMP = 治験薬；Lab = 臨床検査；ECG = 心電図；PK = 薬物動態.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Table 1］

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（BIA-91067-130 試験）（続き）

Study Day	1		2 to 22												28/29[e]	42	56	77
	Times After Dosing (h)																	
	12	18	24	36	48	72	96	120	144	168	240	312	408	504	648	-	-	-
General Assessments																		
Carbon Monoxide Breath Test															X[g]			
Drug Screen															X[g]			
Alcohol Breath Test															X[g]			
Body Weight														X				
Safety Assessments																		
Physical Examination									X[h]			X[h]		X	X[f]			
Safety Labs[a]									X			X		X	X[f]			
Urinalysis														X	X[f]			
Vital Signs[b]			X											X	X[f]			
Adverse Events	◄																	►
Mass Balance and PK Assessments																		
Plasma Samples for BIA 9-1067 and its known metabolites, BIA 9-1079, BIA 9-1103, BIA 9-1106 and BIA 9-4588	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X[i]	X[i]	X[i]
Plasma Samples for TR	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X			
Whole Blood Samples for TR	X		X		X	X	X											
Plasma Samples for Metabolite Profiling and ID	X		X		X			X			X		X	X				
Expired Air Sample for TR	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X				
Urine Samples for TR and Metabolite Profiling and ID [c]	◄														►			
Faecal Samples for TR and Metabolite Profiling and ID [d]	◄														►			

ID: Identification; TR: total radioactivity
[a] Haematology and clinical chemistry at each time point including virology at screening. Creatinine clearance was estimated at screening from serum creatinine using the Cockcroft-Gault equation
[b] Blood pressure and heart rate.
[c] Urine was collected at the following intervals: from admission until pre-dose (subjects were asked to empty their bladder before dosing), 0 to 6 h, 6 to 12 h, 12 to 24 h, and then daily until the morning of Day 22. If required, 24 h collection on Day 28. Subjects may have been required to collect urine on an outpatient basis at home if the discharge criteria had not been met following the Day 28 return visit.
[d] Faeces was collected at the following intervals: pre-dose, and daily until the morning of Day 22, If required, 24 h collection on Day 28. Subjects may have been required to collect faeces on an outpatient basis at home if the discharge criteria had not been met following the Day 28 return visit.
[e] This visit was a 24 h residency period or an ambulatory visit depending on whether the discharge criteria had been met i.e. >90% mass balance recovery or <1% of the administered dose eliminated in excreta for 2 consecutive 24 h periods. This was determined on an individual subject basis.
[f] at discharge on the morning of Day 29, if return visit is for 24 h residency period
[g] At admission
[h] Targeted physical examination only
[i] The blood cells remaining after the removal of plasma from the PK samples on Days 42, 56 and 77 were shipped to Pharmaron for storage. These samples may be analysed for total radioactivity, if appropriate.

BIA 9-1067 = オピカポン；BIA 9-1079 = オピカポンの *N*-オキシド還元体；BIA 9-1103 = オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体；BIA 9-1106 = オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体；BIA 9-4588 = BIA 9-1103 の水酸化体；Lab = 臨床検査；PK = 薬物動態.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Table 1］

2.7.6.12.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

7 名の健康成人男性が組み入れられて治験薬を投与され，すべての被験者が治験を完了した.

重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった.

Mass Balance Population は，治験薬を投与され，評価可能な総放射能濃度（尿，糞及び呼気中濃度）データを有し，かつマスバランス解析に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者とし，7 名すべての被験者が採用された.

Pharmacokinetic Population は，治験薬を投与され，薬物動態パラメータの推定に用いることが妥当な治験薬投与後の解析結果を 1 つ以上有し，かつ 1 つ以上のプロファイルが以下に示す基準を満たしたすべての被験者とし，7 名すべての被験者が採用された.

- 重要な時点（Cmax 達成の周辺時点など）で検体の欠測がない
- 薬物動態の評価項目に関して，治験の目的に影響を及ぼす重要な治験実施計画書からの逸脱がない
- 当該被験者で投与された全量が吸収されなかったことを示唆する重要な有害事象（嘔吐など）がない

Safety Population は，投与量を問わず，治験薬を投与されたすべての被験者とし，7 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 2.7.6.12-3 に示した.

表 2.7.6.12-3　人口統計学的特性（BIA-91067-130 試験）
解析対象集団：Safety Population

		100 mg [14C]-BIA 9-1067 (N=7)
Age (years)	Mean	46.1
	Median	47.0
	SD	5.6
	Min	38
	Max	52
	n	7
Race n (%)	White	7 (100)
	Black	0
	Asian	0
	Other	0
Sex n (%)	Male	7 (100)
Height (cm)	Mean	181.0
	Median	182.0
	SD	5.2
	Min	171
	Max	188
	n	7
Weight (kg)	Mean	86.51
	Median	84.60
	SD	14.17
	Min	66.4
	Max	104.2
	n	7
BMI (kg/m²)	Mean	26.29
	Median	26.10
	SD	3.22
	Min	21.5
	Max	29.5
	n	7

[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-オピカポン；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-91067-130 試験）Table 2］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.12-4 に示した.

7 名の健康成人男性被験者に対して，平均で，2.629 MBq（71.06 μCi）の ^{14}C 標識体を含むオピカポン 98.97 mg が，カプセル剤として Day 1 の朝に単回経口投与された.

表 2.7.6.12-4　治験薬の投与状況（BIA-91067-130 試験）
解析対象集団：Safety Population

	Total dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067 (N=7)		
	mg	MBq	µCi
n (%)	7 (100.0)		
Mean	98.97	2.629	71.06
Median	99.40	2.640	71.40
SD	1.20	0.032	0.85
CV (%)	1.2	1.2	1.2
Min	97.5	2.59	70.0
Max	100.6	2.67	72.2
n	7	7	7

Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067
N = number of subjects dosed
[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-オピカポン；SD = 標準偏差；CV (%) = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Table 14.1.5］

2.7.6.12.3　　薬物動態の結果

健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2 µCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態の結果は以下のとおりであった.

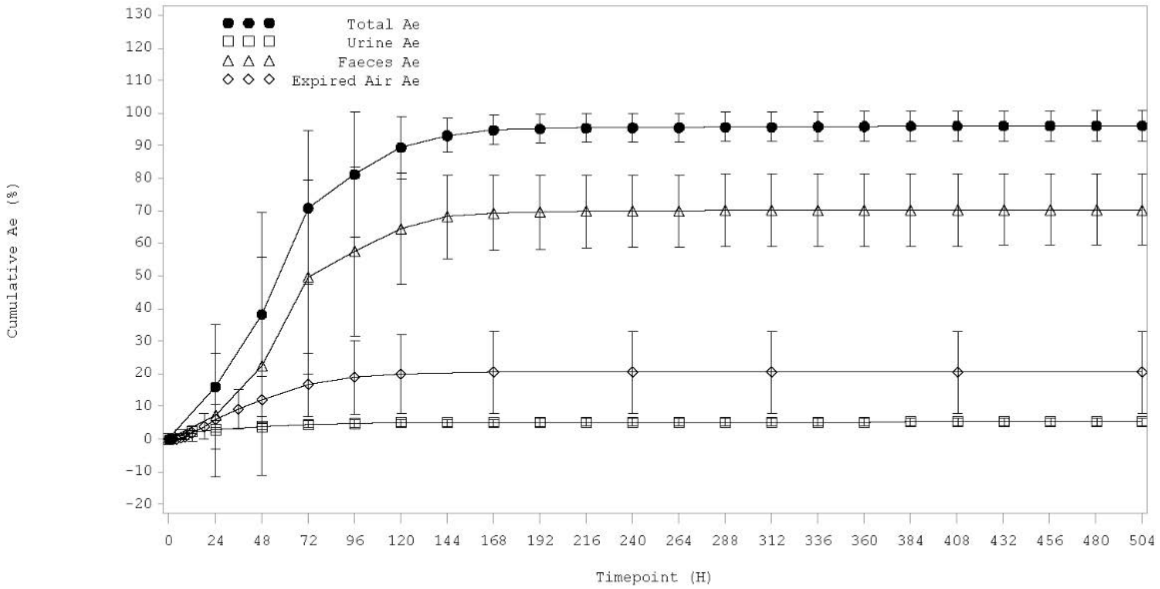
1）　マスバランス

尿中，糞中及び呼気中放射能並びに総放射能の累積回収率の推移を図 2.7.6.12-1 に，各検体採取時点までの平均累積回収率を表 2.7.6.12-5 に示した.

^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg の単回経口投与後，投与した総放射能のうち，平均で約 96%（範囲：91.2～105.1%）が，検体採取期間終了時（投与 504 時間後）までに回収され，総放射能の累積回収率が平均で 90%を超えたのは投与から 144 時間（6 日間）以内であった．放射能は主に糞中から回収され，糞中放射能の累積回収率は平均で約 70%（範囲：50.46～82.21%）であった（検体採取期間終了時，以下同様）．尿中からの回収率は低く，尿中放射能の累積回収率は平均で約 5%（範囲：3.65～7.17%）であった．更に，放射能の一部は呼気中から回収され，呼気中放射能の累積回収率は平均で約 20%（範囲：7.58～38.32%）であった.

図 2.7.6.12-1　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能並びに総放射能の累積回収率の推移（BIA-91067-130 試験）

解析対象集団：Mass Balance Population



Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067

実数軸，平均値±標準偏差
[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Figure 2］

表 2.7.6.12-5　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中放射能並びに総放射能の各検体採取時点までの平均累積回収率（BIA-91067-130 試験）

解析対象集団：Mass Balance Population

Collection Period	Cum%Ae (Urine) (N=7)	Cum%Ae (Faeces) (N=7)	Cum%Ae (Expired Air)[a] (N=7)	Cum%Ae (Total) (N=7)
PRE-DOSE	NC	NC	NC	NC
0 - 6 H	1.243	NC	0.224	NC
0 - 12 H	2.111	NC	1.854	NC
0 - 24 H	2.883	7.181	6.013	16.076
0 - 48 H	3.971	22.313	11.986	38.271
0 - 72 H	4.587	49.664	16.636	70.890
0 - 96 H	4.801	57.500	18.843	81.146
0 - 120 H	4.934	64.540	19.927	89.401
0 - 144 H	4.999	68.190	NC	93.114
0 - 168 H	5.049	69.336	20.469	94.850
0 - 192 H	5.079	69.646	NC	95.190
0 - 216 H	5.110	69.797	NC	95.373
0 - 240 H	5.131	69.957	20.469	95.559
0 - 264 H	5.154	69.987	NC	95.611
0 - 288 H	5.179	70.087	NC	95.736
0 - 312 H	5.191	70.140	20.469	95.799
0 - 336 H	5.209	70.184	NC	95.861
0 - 360 H	5.224	70.249	NC	95.941
0 - 384 H	5.239	70.286	NC	95.993
0 - 408 H	5.247	70.286	20.469	96.001
0 - 432 H	5.261	70.309	NC	96.039
0 - 456 H	5.274	70.324	NC	96.066
0 - 480 H	5.284	70.343	NC	96.096
0 - 504 H	5.294	70.366	20.469	96.126

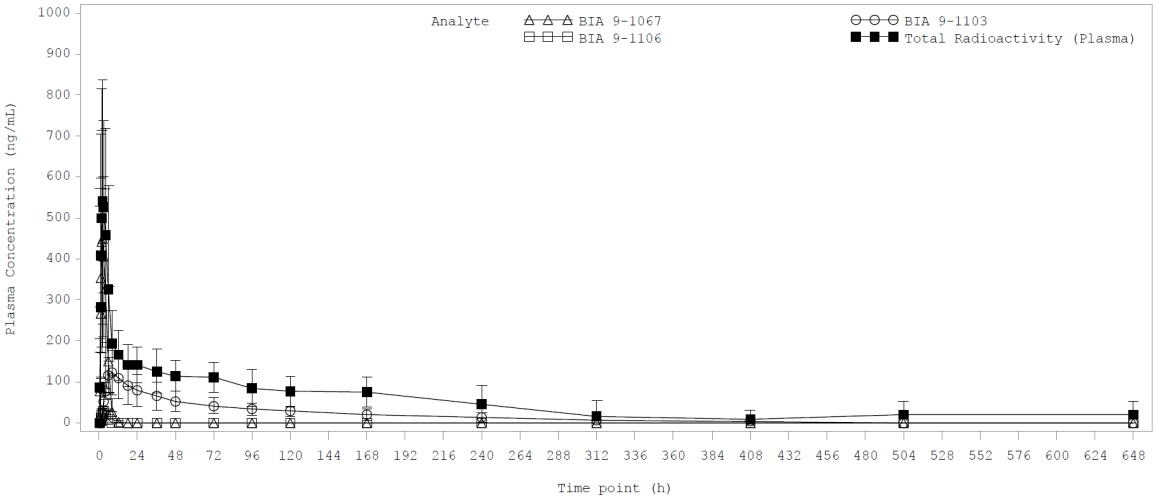
[a] Data for collection intervals prior to 6 h not shown
NC = not calculated
Cum%Ae (Urine) = $Cum\%Ae_{urine}$；Cum%Ae (Faeces) = $Cum\%Ae_{faeces}$；Cum%Ae (Expired Air) = $Cum\%Ae_{expired\ air}$；Cum%Ae (Total) = $Cum\%Ae_{total}$.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Table 3］

2）　薬物動態

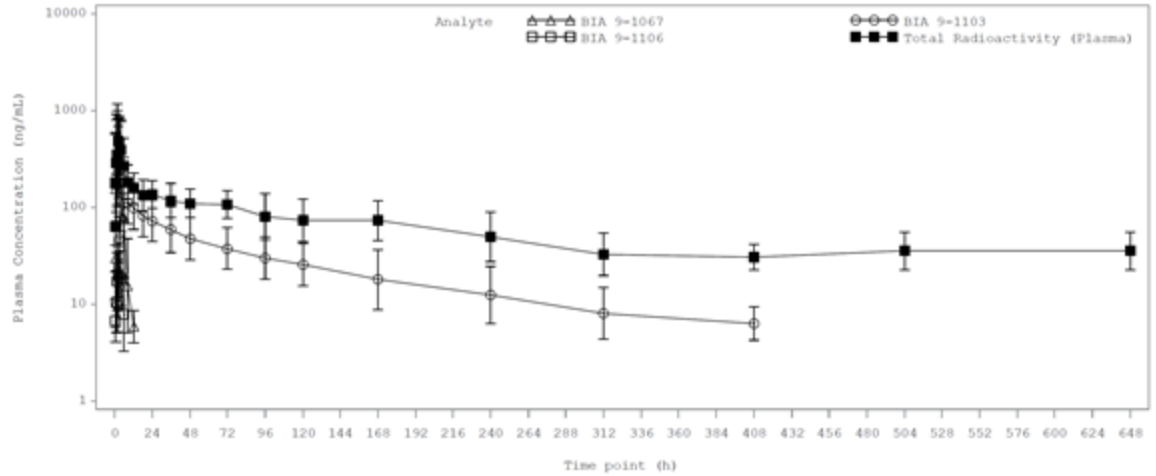
血漿中総放射能濃度並びに血漿中オピカポン，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 濃度の推移を図 2.7.6.12-2 に，血漿中総放射能並びに血漿中オピカポン，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.12-6 に示した.

図 2.7.6.12-2　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能濃度並びに血漿中オピカポン及びその代謝物濃度の推移（BIA-91067-130 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population



Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067
For the arithmetic summary statistics concentration values reported as BLQ or ND (Not Detected) have been set to zero
Values for BIA 9-1079 are not shown as there is only one value greater than the LLOQ for one subject at one time point.
Values for BIA 9-4588 are not shown as there are no values greater than the LLOQ.



Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067
For the geometric summary statistics concentrations values reported as BLQ have been set to 1/2 LLOQ (LLOQ = 10 ng/mL)
Total radioactivity values reported as ND (Not Detected) have been set to 1/2 LLOQ (LLOQ = 54 ng equiv/mL)
Values for BIA 9-1079 are not shown as there is only one value greater than the LLOQ for one subject at one time point.
Values for BIA 9-4588 are not shown as there are no values greater than the LLOQ.

上図：実数軸，平均値±標準偏差
下図：対数軸，幾何平均値×/÷幾何標準偏差
BIA 9-1067 = オピカポン；BIA 9-1103 = オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体；BIA 9-1106 = オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体；BIA 9-1079 = オピカポンの *N*-オキシド還元体；BIA 9-4588 = BIA 9-1033 の水酸化体；[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-オピカポン；BLQ = 定量下限未満；LLOQ = 定量下限.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Figure 14.2.2.3，Figure 5］

表 2.7.6.12-6　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能並びに血漿中オピカポン及びその代謝物の主要な薬物動態パラメータの要約統計量（BIA-91067-130 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population

	Tlag (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)[a]	AUC(0-t) (h.ng/mL)[a]	AUC(0-inf) (h.ng/mL)[a]	t1/2 (h)
Total Radioactivity						
Median	0.500	2.00	878	26400	NC	NC
Min	0.250	1.00	474	5990	NC	NC
Max	1.50	4.00	968	72200	NC	NC
n	7	7	7	7	NC	NC
Geometric Mean	0.435	NC	718	23800	NC	NC
Geometric CV (%)	72.1	NC	34.8	101.8	NC	NC
Geometric n	7	NC	7	7	NC	NC
BIA 9-1067						
Median	0.250	2.00	786	2290	2300	0.938
Min	0.250	0.750	374	731	739	0.476
Max	0.500	4.00	822	3370	3390	2.19
n	7	7	7	7	5	5
Geometric Mean	0.305	NC	600	1830	1890	1.00
Geometric CV (%)	34.8	NC	39.1	52.6	62.7	59.5
Geometric n	7	NC	7	7	5	5
BIA 9-1103						
Median	1.05	6.00	127	8910	17000	140
Min	1.00	6.00	60.1	3170	11600	133
Max	2.00	8.07	211	19200	21500	143
n	7	7	7	7	3	3
Geometric Mean	1.25	NC	115	8120	16200	138
Geometric CV (%)	28.5	NC	48.7	75.7	31.9	3.9
Geometric n	7	NC	7	7	3	3
BIA 9-1106						
Median	0.750	2.00	33.3	75.4	NC	NC
Min	0.500	1.50	20.6	23.5	NC	NC
Max	2.00	6.00	51.3	153	NC	NC
n	7	7	7	7	NC	NC
Geometric Mean	0.834	NC	33.6	75.0	NC	NC
Geometric CV (%)	50.8	NC	34.2	67.1	NC	NC
Geometric n	7	NC	7	7	NC	NC

[a] ng equiv for total radioactivity
NC = not calculated (where AUC(0-inf) and t1/2 were not derived this was due to t1/2 not meeting defined criteria)
No PK parameters were generated for BIA 9-4588 as all concentrations were below the limit of quantification
Summary statistics were not generated for BIA 9-1079 as only 1 subject had sufficient concentration data for PK parameter estimations

BIA 9-1067 = オピカポン；BIA 9-1103 = オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体；BIA 9-1106 = オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体；BIA 9-4588 = BIA 9-1103 の水酸化体；BIA 9-1079 = オピカポンの *N*-オキシド還元体；AUC(0-t) = AUClast；AUC(0-inf) = AUCinf；t1/2 = T1/2；Min = 最小値；Max = 最大値；CV (%) = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Synopsis（3/5 ページ）］

（1）　血漿中オピカポン及びその代謝物の薬物動態

血漿中オピカポン及びその代謝物濃度の推移を図 2.7.6.12-3 に示した.

オピカポンは速やかに吸収され，血漿中オピカポン（未変化体）の Tmax の範囲は 0.75～4.00 時間であった．その後，血漿中オピカポン濃度は低下し，T1/2 の幾何平均値は 1.00 時間であった.

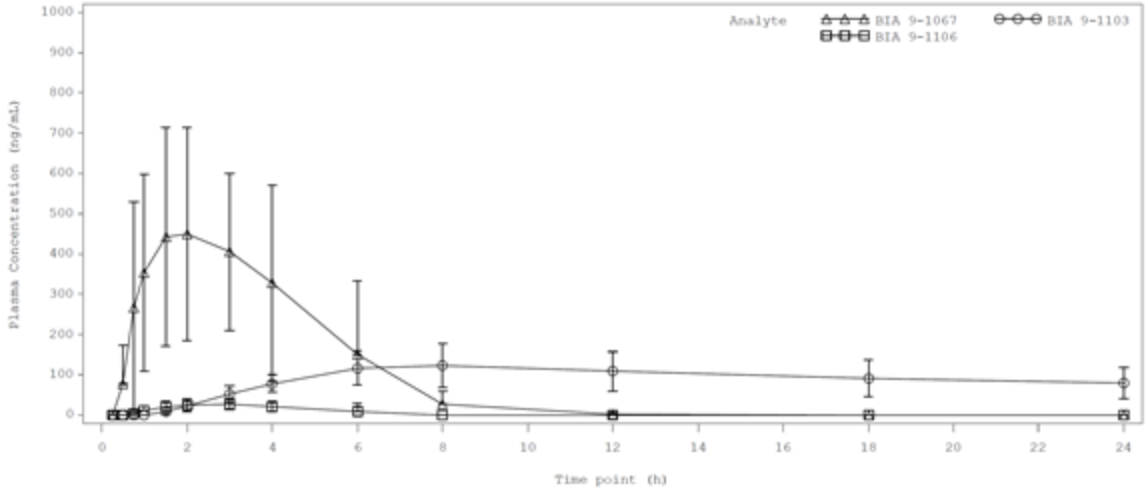
血漿中 BIA 9-1103（オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体）濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は約 6 時間であった．BIA 9-1103 の Cmax の幾何平均値は，オピカポンの約 20%であった．BIA 9-1103 は長い終末消失相を示し，T1/2 の幾何平均値は 138 時間であった．

血漿中 BIA 9-1106（オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体）濃度は低く，投与 6 時間後までしか定量できなかった．BIA 9-1106 の Cmax 及び AUC はいずれも，オピカポンの 10%未満であった．

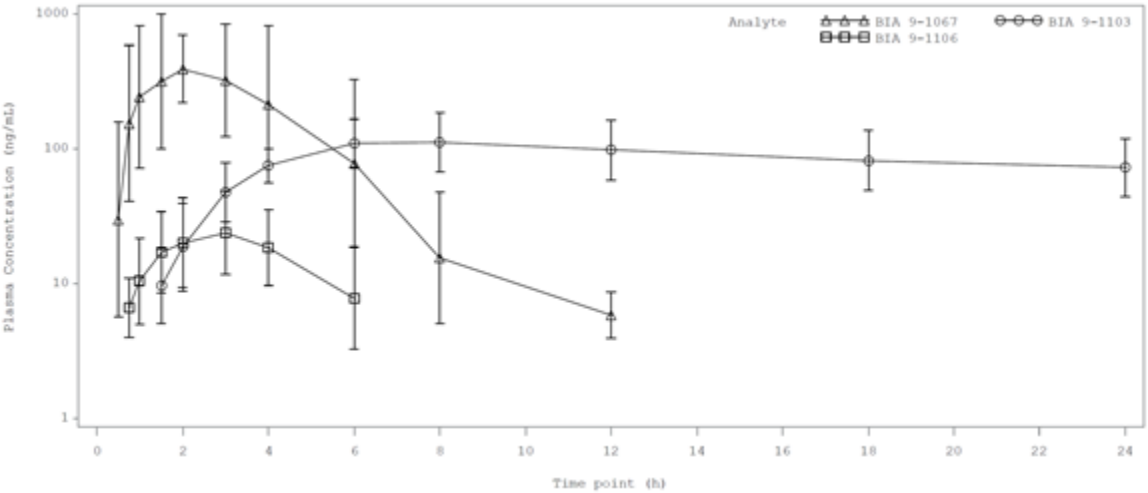
血漿中 BIA 9-1079（オピカポンの *N*-オキシド還元体で活性代謝物）濃度は，1 検体を除いて定量下限（10 ng/mL）未満であった．血漿中 BIA 9-4588（BIA 9-1103 の水酸化体）濃度は，すべての検体で定量下限（10 ng/mL）未満であった．

図 2.7.6.12-3　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポン及びその代謝物濃度の推移（BIA-91067-130 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population



Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067
For the arithmetic summary statistics concentration values reported as BLQ have been set to zero
Values for BIA 9-1079 are not shown as there is only one value greater than the LLOQ for one subject at one time point.
Values for BIA 9-4588 are not shown as there are no values greater than the LLOQ.



Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067
For the geometirc summary statistics concentrations values reported as BLQ have been set to 1/2 LLOQ (LLOQ = 10 ng/mL)
Values for BIA 9-1079 are not shown as there is only one value greater than the LLOQ for one subject at one time point.
Values for BIA 9-4588 are not shown as there are no values greater than the LLOQ.

上図：実数軸，平均値±標準偏差
下図：対数軸，幾何平均値×/÷幾何標準偏差
BIA 9-1067 = オピカポン；BIA 9-1103 = オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体；BIA 9-1106 = オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体；BIA 9-4588 = BIA 9-1103 の水酸化体；BIA 9-1079 = オピカポンの *N*-オキシド還元体；[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-オピカポン；BLQ = 定量下限未満；LLOQ = 定量下限.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Figure 14.2.2.1，Figure 3］

（2）　血漿中及び全血中総放射能の薬物動態

血漿中及び全血中総放射能濃度の推移を図 2.7.6.12-4 に示した.

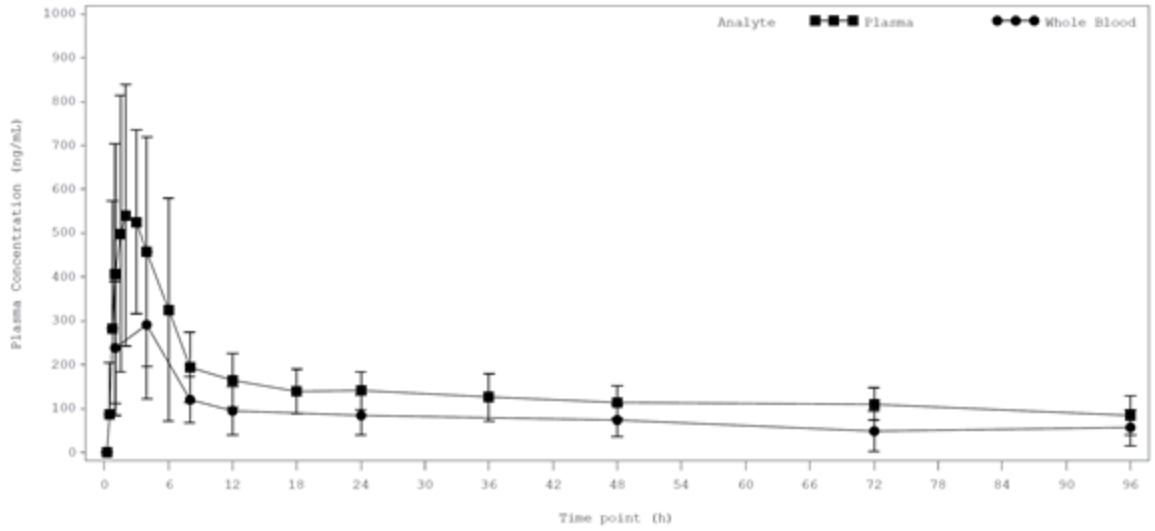
投与後短時間で血漿中に総放射能が検出され（Tmax の範囲：1.00～4.00 時間），血漿中オピカポンの結果に合致していた．血漿中総放射能が定量可能であった最終評価時点の範囲は，投与 72 時間後～投与 648 時間後であった．血漿中総放射能の AUClast について推定されたばらつき（幾何平均値の変動係数）は 101%で，Cmax の 34.8%よりも大きく，曝露量が定量可能であった時間の長さのばらつきを反映している可能性がある．

薬物動態プロファイル全体として，血漿中オピカポンの曝露量が循環血漿中総放射能の曝露量に占める割合（AUClast の幾何平均値に基づく）は，約 8%であった．ただし，薬物動態プロファイルの初期（投与 0～12 時間後）には，オピカポンが循環血漿中総放射能の大部分を占めた．オピカポンの Cmax の幾何平均値は，血漿中総放射能の Cmax の約 80%を占めた．定量された代謝物のうち，BIA 9-1103 は，循環血漿中総放射能の曝露量に占める割合（オピカポン当量に換算したときの AUClast の幾何平均値に基づく，以下同様）が最も大きく，約 29%であった．BIA 9-1106 が循環血漿中総放射能の曝露量に占める割合は 1%未満であった．オピカポン及び定量された代謝物の曝露量全体で，循環血漿中総放射能の約 40%を占めた．

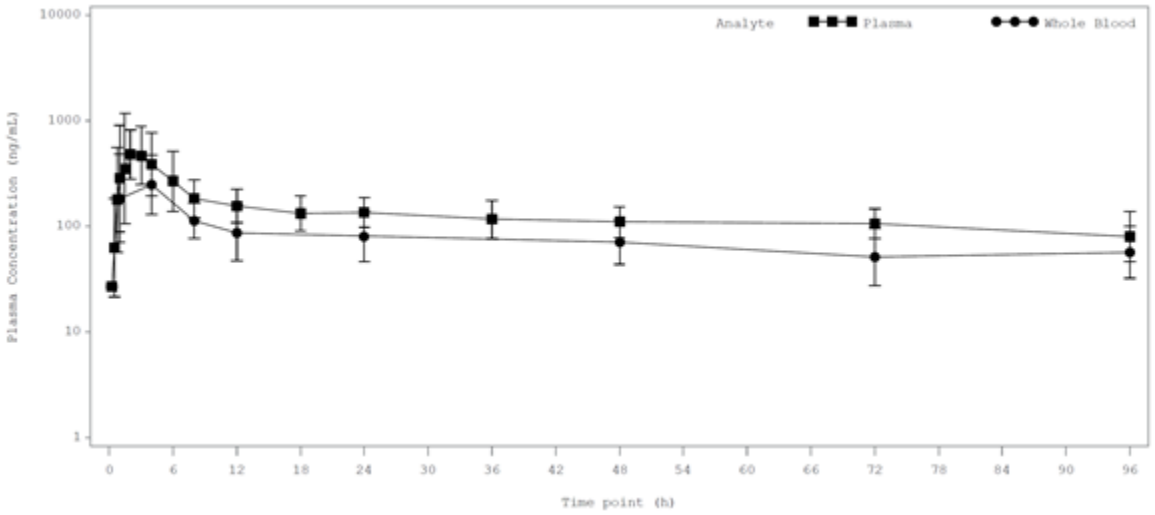
全血中総放射能濃度は，投与 1 時間後までにほとんどの被験者で定量可能となり，総放射能測定用全血検体の採取期間中（投与 96 時間後まで）はほとんどの被験者で定量可能であった．血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の比の幾何平均値は，投与 1 時間後の時点で 0.652，投与 96 時間後の時点で 0.713 であり，明らかな経時的傾向は認められなかった．この全血／血漿中濃度比から，^{14}C-オピカポン又はその代謝物の血球中への分布は限られていることが示唆された．

図 2.7.6.12-4　健康成人男性を対象に 3.3 MBq（89.2μCi）を超えない ^{14}C 標識体を含むオピカポン 100 mg を単回経口投与したときの血漿中及び全血中総放射能濃度の推移（BIA-91067-130 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population



Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067
For the arithmetic summary statistics radioactivity values reported as ND (Not Detected) have been set to zero



Note: All subjects received a single oral dose of 100 mg [14C]-BIA 9-1067
For the geometric summary statistics radioactivity values reported as ND (Not Detected) have been set to 1/2 LLOQ
LLOQ is 54 ng equiv/mL for Plasma and 53 ng equiv/mL for Whole Blood

上図：実数軸，平均値±標準偏差
下図：対数軸，幾何平均値×/÷幾何標準偏差
[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-オピカポン；LLOQ = 定量下限.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Figure 14.2.2.5，Figure 4］

2.7.6.12.4　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，スクリーニング時から最終の規定観察日までとした.

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 19.1 を用いて読み替えた．

治験薬投与後に発現した有害事象，又は治験薬投与前から発現していたが治験薬投与後に程度が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（unrelated）」，「多分関連なし（unlikely）」，「関連ないともいえない（possibly）」，「多分関連あり（probably）」，「明らかに関連あり（definitely）」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした．

（1） 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.12-7 に示した．

死亡，その他の重篤な TEAE 又は高度の TEAE の発現はなかった．治験薬投与中止の原因となった TEAE を発現した被験者はいなかった．

TEAE は 3 名に 6 件発現し，治験薬との因果関係が否定できない TEAE の報告はなかった．

表 2.7.6.12-7 TEAE の要約（BIA-91067-130 試験）
解析対象集団：Safety Population

	100 mg [14C]-BIA 9-1067	
	(N=7)	Events n
Number (%) of subjects reporting at least 1 TEAE	3 (42.9)	6
Number (%) of subjects reporting ADRs	0	0
Number (%) of subjects reporting TEAEs leading to IMP withdrawal	0	0
Number (%) of subjects reporting severe TEAEs	0	0
Number (%) of subjects reporting serious TEAEs	0	0
Number (%) of subjects reporting TEAEs leading to death	0	0

ADR: adverse drug reaction
[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；IMP = 治験薬；Events n = 発現件数．
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Table 5］

（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 2.7.6.12-8 に示した．

2 名以上の被験者で報告された TEAE はなかった．1 名が耳痛，別の 1 名が発疹を発現し，更に別の 1 名は鼻咽頭炎，咳嗽，腹部不快感及び上気道感染を発現した．

TEAE の程度はすべて軽度であった．オピカポンとの因果関係は「関連なし」（5 件）又は「多分関連なし」（1 件）と判定され，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった．いずれの TEAE も治験終了時までに回復した．

表 2.7.6.12-8　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-130 試験）
解析対象集団：Safety Population

System Organ Class Preferred Term	100 mg [14C]-BIA 9-1067 (N=7) n (%)	 Events n
Subjects reporting TEAEs	3 (42.9)	6
耳および迷路障害	1 (14.3)	1
耳痛	1 (14.3)	1
胃腸障害	1 (14.3)	1
腹部不快感	1 (14.3)	1
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	2
鼻咽頭炎	1 (14.3)	1
上気道感染	1 (14.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	1
咳嗽	1 (14.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	1
発疹	1 (14.3)	1

有害事象名：MedDRA/J ver 19.1
[14C]-BIA 9-1067 = ^{14}C-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；Events n = 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.3.1-4（BIA-91067-130 試験）Table 6］

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

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象又は他の重要な有害事象の報告はなかった．治験薬投与中止の原因となった TEAE を発現した被験者はいなかった．

3）　臨床検査値

臨床検査について，臨床的に問題となる所見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所見は認められなかった．

2.7.6.12.5 結論

健康成人男性を対象に3.3 MBq（89.2 μCi）を超えない^{14}C標識体を含むオピカポン100 mgを単回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.

- 検体採取期間終了時（投与 504 時間後）までに，^{14}C-オピカポンとして投与した総放射能のうち，平均で約 96%が回収された.
- 投与した放射能の大半（約 70%）が糞中から回収され，尿中から約 5%，呼気中から約 20%が回収された.
- 総放射能の全血／血漿中濃度比から，^{14}C-オピカポン又はその代謝物の血球中への分布は限られていることが示唆された.
- オピカポンは速やかに吸収され，Tmax の範囲は 0.75～4.00 時間であった．その後，血漿中オピカポン濃度は低下し，T1/2 の幾何平均値は 1.00 時間であった．オピカポンは循環血漿中総放射能の約 8%を占めた（AUClast の幾何平均値に基づく）.
- 血漿中 BIA 9-1103（オピカポンの 3-*O*-硫酸抱合体）濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は約 6 時間で，長い終末消失相を示し，T1/2 の幾何平均値は 138 時間であった．BIA 9-1103 が循環血漿中総放射能に占める割合は約 29%であった（オピカポン当量に換算したときの AUClast の幾何平均値に基づく）.
- 血漿中 BIA 9-1106（オピカポンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体）濃度は低く，BIA 9-1106 が循環血漿中総放射能に占める割合は 1%未満であった.
- 血漿中 BIA 9-1079（オピカポンの *N*-オキシド還元体）濃度を定量できた検体数が不十分であったため BIA 9-1079 の薬物動態プロファイルは評価できず，また血漿中 BIA 9-4588（BIA 9-1103 の水酸化体）濃度を定量できた検体はなかった.
- 本治験の条件下で投与したとき，オピカポンの忍容性は概して良好であった．死亡，その他の重篤な TEAE 又は高度の TEAE の発現はなかった.
- 全体で TEAE は 3 名に 6 件発現し，いずれの TEAE も程度は軽度で，オピカポンとの因果関係は「関連なし」（5 件）又は「多分関連なし」（1 件）と判定された.
- 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図又は理学的検査のいずれについても，臨床的に問題となる所見は認められなかった.

2.7.6.13 Single-dose and steady-state pharmacokinetics of BIA 9-1067 and its metabolites in healthy male elderly subjects compared with those in healthy male young subjects（BIA-91067-105 試験）（参考資料）

2.7.6.13.1 試験方法の概要

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要（BIA-91067-105 試験）

治験の標題	Single-dose and steady-state pharmacokinetics of BIA 9-1067 and its metabolites in healthy male elderly subjects compared with those in healthy male young subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-105
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2008 年 10 月 13 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2009 年 1 月 5 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）及びその代謝物の薬物動態に年齢が及ぼす影響を検討する． 副次目的： ・ 健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポンを投与したときの臨床的な忍容性及び安全性を検討する．
試験デザイン	単一施設，非無作為化，非盲検，並行群，反復投与
治験方法	本治験では，健康成人男性 12 名及び健康高齢男性 12 名を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した． 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 12（治験薬投与は Day 1～Day 7）］及び事後検査［退所（Day 12）の 7～10 日後（Day 19～Day 22）］で構成した． 入所期： Day -1： スクリーニングにて適格性が判断された被験者は，治験薬投与前日の夕方に施設に入所し規定の観察・検査を受けた． Day 1 及び Day 7： 被験者は，10 時間以上の絶食後に治験薬を投与された．投与 4 時間後まで絶食とした． Day 2～Day 6： 被験者は，8 時間以上の絶食後に治験薬を投与された．投与 30 分後まで絶食とした． Day 12： 治験薬投与終了 120 時間後，被験者は規定の観察・検査を受け退所した． 事後検査： 被験者は，Day 19～Day 22 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：24 名（健康成人男性 12 名，健康高齢男性 12 名） 解析時：24 名（健康成人男性 12 名，健康高齢男性 12 名）
対象	健康成人男性及び健康高齢男性
主な組入れ基準	・ 男性被験者（18 歳以上及び 40 歳以下の成人男性並びに 65 歳以上の高齢男性） ・ 健康成人男性及び健康高齢男性（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判断）

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（BIA-91067-105 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	・　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に禁煙が可能な者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 5 及び 25 mg カプセル バッチ番号 [redacted]（5 mg），[redacted]（25 mg）
投与方法	オピカポン 30 mg 1 日 1 回 7 日間投与 Day 1 及び Day 7： 治験薬は，10 時間以上の絶食下で投与した．投与 4 時間後（薬物動態検査用検体採取時間）まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 時間の飲水は不可とした． Day 2～Day 6： 治験薬は，8 時間以上の絶食下で投与した．投与 30 分後まで絶食とした． 治験薬は，Day 1～Day 7 のいずれでも，朝 8:00～10:00 に，250 mL の水とともに経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示した．
前治療及び併用療法	健康成人男性では，治験薬初回投与前 30 日以内の処方箋薬の使用を禁止した． 健康高齢男性では，オピカポンの吸収，分布，代謝及び排泄又は安全性／忍容性の評価並びに副腎又は腎機能を妨げない前治療薬については，その用法・用量が治験開始前 4 週間以上変更されておらず，かつ，治験期間を通して変更なく継続されると期待できる場合に許容した．メディカルモニター及び治験担当医師が確認・合意した薬剤を併用した． 健康高齢男性で許容された薬剤を除き，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の飲料（コーヒー，茶，チョコレート又はコーラの類）の摂取は，治験薬の初回投与 3 日前から最終投与 120 時間後まで禁止した．
評価基準	薬物動態： オピカポン及びその代謝物の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを健康成人男性・健康高齢男性の被験者集団別（以下，年齢グループ別）に算出した． Cmax，Tmax，Cmin，AUClast，AUC24h，AUCinf，CL/F，V/F，Iobs，並びに定常状態の Swing（%）及び Fluctuation（%） また，オピカポン及びその代謝物の尿中排泄量から%REC を算出した． 薬力学： 個々の被験者の赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性の推移から，以下の薬力学パラメータを年齢グループ別に算出した． Emax%，TEmax 及び AUEC% 安全性： 有害事象，理学的検査（神経学的検査を含む），臨床検査（血液凝固パラメータを含む血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），12 誘導心電図及びバイタルサイン
統計的手法	薬物動態： 薬物動態パラメータは，血漿中濃度及び尿中排泄量から算出した．オピカポン及びその代謝物について，血漿中濃度推移を線形スケール及び対数スケールで被験者別及び年齢グループ別（算術平均＋標準誤差）に示した．オピカポンの初回及び最終投与後のオピカポン及びその代謝物の薬物動態パラメータは，必要に応じて算出し，要約統計量（サンプル数，算術平均，中央値，標準偏差，標準誤差，変動係数，幾何平均値，最小値，最大値及び範囲）を年齢グループ別に示した． Day 1 及び Day 7 の Cmax，Cmin，AUClast，AUC24h，AUCinf，Swing 及び

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（BIA-91067-105 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	Fluctuation（ただし，Swing 及び Fluctuation は Day 7 のみ）は，対数変換後，年齢グループを因子とした一元配置分散分析を用いて，健康高齢男性と健康成人男性間で比較し，幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間を示した．また，Day 1 及び Day 7 の Tmax は Mann-Withney Wilcoxon 検定を用いて健康高齢男性と健康成人男性間で比較した．定常状態の評価は，年齢グループ別に，Day 1～Day 7 のオピカポン投与前のオピカポン及びその代謝物の血漿中濃度（評価可能な場合）を用い，Day（投与日）を因子とした一元配置分散分析を用いて行った．Day の影響が有意であった場合，Day 1 投与前を除いて同じ解析を行い，定常状態を確認した． 薬力学： オピカポンの Emax24h%及び AUEC24h%を，評価日（Day 1 及び Day 7）別に，対応のない両側 t 検定を用いて健康成人男性と健康高齢男性間で比較した． 安全性： 安全性評価項目は，要約統計量を用いて年齢グループ別に示した．バイタルサイン，心電図パラメータ，血液生化学的検査，血液学的検査の「臨床的に問題となる可能性がある異常値」について年齢グループ別に要約した．有害事象は年齢グループ別に要約した．

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（BIA-91067-105 試験）

Period / Visit	Screening	Inclusion													Post study
Day Procedures and assessments	D-28 to D-2	D-1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D19 to D22
Inclusion / Exclusion criteria	X	X													
Medical & surgical history	X														
ICF signed	X														
Randomisation			X												
Treatment administration			X	X	X	X	X	X	X						
Safety assessments															
Physical examination , weight	X	X												X	X
Body temperature	X													X	X
Height	X														
Serology	X														
Drug screen, alcohol breath test	X	X													
Laboratory safety (haematology, biochemistry and urinalysis)	X	X												X	X
Coagulation parameters	X	X												X	X
Vital signs (BP and HR)	X	X	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X	X
ECG	X	X	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X	X
AE		◄	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	►
Prior and concomitant treatments	X	◄	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	►
Pharmacokinetic samples															
Blood sample			X[3]	X	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	
Urine collection			X[8]						X[9]	X[9]	X[9]				
Pharmacodynamy assessments Washed erythrocyte COMT activity			X[6]						X[7]						

[1] Vital signs: D1 pre-dose (3 measures for baseline), then H1, 2, 3, 4, 6, 8, 12. On D7 pre-dose (3 measures for baseline), then H1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 before discharge. From D2 to D6: pre-dose only. Standing measurements of vital signs will be made at D1 pre-dose and H2, 4, 8, 24, and D7 pre-dose and H2, 4, 8, 24 and D12 before discharge.

[2] ECG: D1 pre-dose (3 measures for baseline), then H1, 2, 3, 4, 6, 8, 12. On D7 pre-dose (3 measures for baseline), then H1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 before discharge. From D2 to D6: pre-dose only.

[3] PK blood sample schedule for the first dose: D1 pre-dose then 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 and 24 hours post-dose.

[4] PK trough level sample: pre-dose.

[5] PK blood sample schedule for the last dose: D7 at pre-dose, and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96 and 120 hours post last dose

[6] Washed erythrocytes prepared using the PK blood samples drawn for the first dose on Day 1 at pre-dose, and 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 16 and 24 post dose.

[7] Washed erythrocytes prepared using the PK blood samples drawn for the last dose on Day 7 at pre-dose, and 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 16, 24, 36, 48, 72, 96 and 120 post dose

[8] PK urine collections for the first dose: D1 Pre-dose, 0-4, 4-8, 8-12 and 12-24hours post-dose.

[9] PK urine collections for the last dose: D7 Pre-dose, 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48 and 48-72 hours post-last dose.

COMT = 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.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Section 16.1.2 Flow chart 1 Page 536］

2.7.6.13.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

高齢男性 19 名及び成人男性 14 名の合計 33 名の被験者がスクリーニングされた．このうち高齢男性 12 名及び成人男性 12 名の合計 24 名が治験に組み入れられ，治験薬を投与された．

組み入れられた 24 名すべての被験者が治験を完了した．重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Included set は治験に組み入れられたすべての被験者とし，24 名（健康成人男性 12 名，健康高齢男性 12 名）が採用された．

Safety set は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，24 名が採用された．

Per protocol set は，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，24 名が採用された．24 名のうち健康高齢男性の 1 名は，治験実施計画書からの逸脱［組入れ時の体格指数（BMI）が 31.5 kg/m^2 であり，選択基準を満たしていなかったこと］が組入れ時に誤って見逃された被験者であったが，当該逸脱（BMI 30 kg/m^2 超）は重大な治験実施計画書からの逸脱には該当しないと判断されたため，Per protocol set に採用された．

Pharmacokinetic set は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち，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被験者とし，24 名が採用された．

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 2.7.6.13-3 に示した．

表 2.7.6.13-3　人口統計学的特性（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Included set

PARAMETER (unit)	STATISTICS / CATEGORY	YOUNG (N=12)	ELDERLY (N=12)	OVERALL (N=24)
AGE (YEARS)	N	12	12	24
	Mean	31.7	69.5	50.6
	SD	5.9	4.3	20.0
	SEM	1.7	1.2	4.1
	Min	19	65	19
	Median	33.5	68.5	51.5
	Max	38	78	78
HEIGHT (CM)	N	12	12	24
	Mean	179.8	169.8	174.8
	SD	3.5	6.4	7.2
	SEM	1.0	1.9	1.5
	Min	172	161	161
	Median	179.0	169.0	178.0
	Max	185	178	185
BMI (KG/M^2)	N	12	12	24
	Mean	23.44	27.18	25.31
	SD	2.45	2.56	3.11
	SEM	0.71	0.74	0.63
	Min	19.3	23.9	19.3
	Median	23.45	26.95	24.85
	Max	28.3	31.5	31.5
SEX	MALE (N,%)	12 (100)	12 (100)	24 (100)
RACE	CAUCASIAN (N,%)	10 (83.3)	12 (100)	22 (91.7)
	BLACK (N,%)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)
	OTHER (N,%)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)

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 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 5］

3）　治験薬の投与状況

健康成人男性 12 名及び健康高齢男性 12 名のすべての被験者に，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 30 mg が 1 日 1 回朝に 7 日間投与された.

2.7.6.13.3　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

健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間（Day 1～Day 7）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-4 に，Day 1 及び Day 7 のオピカポンの Cmax，AUC24h，AUCinf などの幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.13-5 に示した.

オピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのオピカポンの全身曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）はいずれも，健康成人男性と比べて健康高齢男性で大きかった.

オピカポンの Cmax は，Day 1（オピカポン初回投与後）では健康成人男性と健康高齢男性で同程度であり，それぞれ 391.1±138.0 ng/mL 及び 407.4±81.1 ng/mL であった．Day 7（オピカポン最終投与後）ではそれぞれ 382.0±146.6 ng/mL 及び 439.6±127.5 ng/mL であった.

オピカポンの AUClast は，Day 1 では健康成人男性及び健康高齢男性でそれぞれ 1204.1±474.7 ng·h/mL 及び 1265.9 ± 240.6 ng·h/mL であった．Day 7 ではそれぞれ 1112.3 ± 338.4 ng·h/mL 及び 1413.6±451.3 ng·h/mL であり，健康成人男性と比べて健康高齢男性でわずかに高かった（約 1.3 倍）．Day 7 の AUClast の被験者間のばらつきは中程度であり，変動係数は健康成人男性及び健康高齢男性でそれぞれ 30%及び 32%であった.

また，Day 7 では，健康成人男性と比べて健康高齢男性でオピカポンの見かけのクリアランスが約 35%減少し，T1/2 がわずかに延長した．同時に，V/F は健康成人男性と比べて健康高齢男性で減少した（約 20%）.

血漿中オピカポンの主な薬物動態パラメータはすべて，Day 7 では健康成人男性と比べて健康高齢男性でやや高い傾向を示し（健康成人男性に対する増加率：Cmax 19%，AUC24h 28%），AUCinf については統計学的に有意な差が認められ，健康成人男性に対する増加率は 33%［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）：1.33（1.04～1.70）］であった.

表 2.7.6.13-4　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set

Age Group	Day	C_{max} (SD) CV(%)	t_{max} (min-max)	AUC_{0-t} (SD) CV(%)	$AUC_{0-\infty}$ (SD) CV(%)	$t_{1/2}$ (SD) CV(%)	Cl/F (SD) CV(%)	V/F (SD) CV(%)	C_{min} (SD) CV(%)	Io (SD) CV(%)	Swing (SD) CV(%)	Fluc. (SD) CV(%)
		(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	L/h	L	(ng/mL)		%	%
Young	1	391.1 (138.0) 35	2.2 (0.5-3.0)	1204.1 (474.7) 39		1.1 (0.4) 33	27.4 (14.0) 51	45.4 (32.6) 72				
	7	382.0 (146.6) 38	2.7 (1.5-4.0)	1112.3 (338.4) 30	1138.6 (338.1) 30	0.9 (0.2) 20	29.9 (13.8) 46	39.2 (19.3) 49	0.0 (0.0) 0	0.9 (0.3) 30	-	253.9 (53.9) 21
Elderly	1	407.4 (81.1) 20	2.0 (1.0-4.0)	1265.9 (240.6) 19		1.2 (0.4) 30	23.3 (4.2) 18	38.6 (12.6) 33				
	7	439.6 (127.5) 29	2.3 (0.5-4.0)	1413.6 (451.3) 32	1496.3 (431.0) 29	1.0 (0.1) 12	21.9 (7.4) 34	30.4 (12.1) 40	0.0 (0.0) 0	1.1 (0.3) 29	-	234.7 (61.7) 26

t_{max} values are median with range of values in parenthesis; CV = coefficient of variation, %; SD = standard deviation; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimal 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; Io = observed accumulation index; CL/F = apparent clearance; V/F = apparent volume of distribution.

N = 24（Young N = 12, Elderly N = 12）.

C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；Cl/F = CL/F；C_{min} = Cmin；Io = Iobs；Fluc. = Fluctuation（%）；min = 最小値；max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 11］

表 2.7.6.13-5　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポンの Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set

	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	1.09 [0.88 - 1.34]	1.19 [0.92 - 1.55]
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	1.12 [0.88 - 1.42]	1.28 [0.99 - 1.64]
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)		1.33 [1.04 – 1.70]*
Fluctuation (%)		0.92 [0.79 - 1.08]

**significant statistical difference*

C_{max} = Cmax；AUC_{0-24} = AUC24h；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Section 11.5.1.2 Page 55］

健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間（Day 1～Day 7）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-6 に，Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1079 の Cmax，AUC24h，AUCinf などの幾何

平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.13-7 に示した.

表 2.7.6.13-6　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic set

Age Group	Day	C_{max} (SD) CV(%)	t_{max} (min-max)	AUC_{0-t} (SD) CV(%)	$AUC_{0-\infty}$ (SD) CV(%)	$t_{1/2}$ (SD) CV(%)	C_{min} (SD) CV(%)	Io (SD) CV(%)	Swing (SD) CV(%)	Fluc. (SD) CV(%)
		(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(ng/mL)		%	%
Young	1	29.3 (8.1) 28	3.6 (2.0-4.0)	97.8 (40.6) 42		M				
	7	30.3 (8.5) 28	3.8 (2.0-6.0)	131.7 (69.2) 53	213.7 (63.8) 30	3.3 (0.8) 26	0.0 (0.0) 0	M	M	166.0 (20.7) 12
Elderly	1	35.3 (8.1) 23	3.0 (1.5-4.0)	136.9 (49.3) 36		11.2 (20.5) 183				
	7	36.6 (12.4) 34	3.3 (1.5-4.1)	179.1 (99.5) 56	265.9 (137.9) 52	3.4 (1.9) 57	0.0 (0.0) 0	0.7 (0.4) 60	M	163.2 (28.0) 17

t_{max} values are median with range of values in parenthesis
CV = coefficient of variation, %; SD = standard deviation; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimal 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; Io = observed accumulation index; M = missing data (not calculated).
N = 24（Young N = 12, Elderly N = 12）.
C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；C_{min} = Cmin；Io = Iobs；Fluc. = Fluctuation（%）；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 12］

表 2.7.6.13-7　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1079 の Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic set

	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	1.21 [1.01 - 1.46]*	1.19 [0.96 - 1.47]
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	1.42 [1.11 - 1.82]*	1.34 [0.93 - 1.94]
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)		1.18 [0.89 - 1.57]
Fluctuation (%)		0.98 [0.87 - 1.09]

**significant statistical difference*
C_{max} = Cmax；AUC_{0-24} = AUC24h；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Section 11.5.1.2 Page 56］

健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間（Day 1～Day 7）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-8 に，Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1103 の Cmax，AUC24h，AUCinf などの幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.13-9 に示した.

BIA 9-1103 は，オピカポンを 1 日 1 回 7 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.

BIA 9-1103 の Cmax は，Day 1（オピカポン初回投与後）では健康成人男性と比べて健康高齢男性でわずかに高く，それぞれ 62.3±26.8 ng/mL 及び 75.7±31.8 ng/mL であった．Day 7（オピカポン最終投与後）でも同様の傾向が認められ，それぞれ 174.3±67.9 ng/mL 及び 205.3±96.0 ng/mL であった.

BIA 9-1103 の AUClast は，Day 1 では健康成人男性及び健康高齢男性でそれぞれ 1063.8±495.7 ng·h/mL 及び 1299.8±557.8 ng·h/mL であった．Day 7 でも Day 1 と同様の傾向が認められ，それぞれ 12284.1±4997.0 ng·h/mL 及び 14511.5±6343.0 ng·h/mL であった（約 1.2 倍）．Day 7 の AUClast の被験者間のばらつきは中程度から高度であり，変動係数は健康成人男性及び健康高齢男性でそれぞれ 41%及び 44%であった.

血漿中 BIA 9-1103 の主な薬物動態パラメータはすべて，Day 1 及び Day 7 のいずれでも健康成人男性と比べて健康高齢男性でやや高い傾向を示した（健康成人男性に対する健康高齢男性の増加率：Day 1 では Cmax 24%，AUC24h 26%；Day 7 では Cmax 15%，AUC24h 19%，AUCinf 17%）.

表 2.7.6.13-8　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set

Age Group	Day	C_{max} (SD) CV(%)	t_{max} (min-max)	AUC_{0-t} (SD) CV(%)	$AUC_{0-\infty}$ (SD) CV(%)	$t_{1/2}$ (SD) CV(%)	C_{min} (SD) CV(%)	Io (SD) CV(%)	Swing (SD) CV(%)	Fluc. (SD) CV(%)
		(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(ng/mL)		%	%
Young	1	62.3 (26.8) 43	7.7 (4.0-12.0)	1063.8 (495.7) 47	2577.9 (1489.6) 58	25.0 (6.4) 26				
	7	174.3 (67.9) 39	16.5 (0.5-120.0)	12284.1 (4997.0) 41	22367.5 (8830.3) 39	107.7 (21.1) 20	103.5 (46.7) 45	1.5 (0.5) 36	67.3 (37.1) 55	47.1 (20.6) 44
Elderly	1	75.7 (31.8) 42	7.0 (6.0-8.0)	1299.8 (557.8) 43	3254.4 (1472.0) 45	27.4 (4.2) 15				
	7	205.3 (96.0) 47	7.8 (4.0-16.0)	14511.5 (6343.0) 44	28934.3 (14081.2) 49	122.3 (26.2) 21	107.3 (50.8) 47	1.3 (0.2) 20	99.4 (103.0) 104	52.2 (18.6) 36

t_{max} values are median with range of values in parenthesis
CV = coefficient of variation, %; SD = standard deviation; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimal 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; Io = observed accumulation index.
N = 24（Young N =12, Elderly N = 12）.
C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；C_{min} = Cmin；Io = Iobs；Fluc. = Fluctuation（%）；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 13］

表 2.7.6.13-9　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1103 の Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set

	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	1.24 [0.92 - 1.68]	1.15 [0.86 - 1.53]
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	1.26 [0.92 - 1.72]	1.19 [0.89 - 1.60]
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)		1.17 [0.87 - 1.56]
Fluctuation (%)		1.13 [0.91 - 1.41]

C_{max} = Cmax；AUC_{0-24} = AUC24h；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Section 11.5.1.2 Page 58］

健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間（Day 1～Day 7）反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-10 に，Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1106 の Cmax，AUC24h，AUCinf などの幾

何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.13-11 に示した.

表 2.7.6.13-10　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set

Age Group	Day	C_{max} (SD) CV(%)	t_{max} (min-max)	AUC_{0-t} (SD) CV(%)	$AUC_{0-\infty}$ (SD) CV(%)	$t_{1/2}$ (SD) CV(%)	C_{min} (SD) CV(%)	Io (SD) CV(%)	Swing (SD) CV(%)	Fluc. (SD) CV(%)
		(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(ng/mL)		%	%
Young.	1	21.0 (6.4) 31	2.6 (1.0-4.0)	43.6 (22.1) 51	M	M				
	7	19.8 (6.7) 34	2.7 (1.5-4.0)	38.4 (20.3) 53	M	M	0.0 (0.0) 0	M	M	M
Elderly	1	25.4 (9.8) 38	2.5 (1.5-4.0)	60.9 (34.2) 56	M	M				
	7	27.2 (9.2) 34	2.5 (1.0-4.0)	59.7 (28.3) 47	M	M	0.0 (0.0) 0	M	M	M

t_{max} values are median with range of values in parenthesis
CV = coefficient of variation, %; SD = standard deviation; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimal 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; Io = observed accumulation index; M = missing data (not calculated)

N = 24（Young N = 12, Elderly N = 12）.
C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；C_{min} = Cmin；Io = Iobs；Fluc. = Fluctuation（%）；min = 最小値；max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 14］

表 2.7.6.13-11　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の BIA 9-1106 の Cmax，AUC24h，AUCinf 及び Fluctuation の幾何平均値の比（健康高齢男性／健康成人男性）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set

	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	1.17 [0.87 - 1.57]	1.36 [1.05 - 1.77]*
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	1.34 [0.64 - 2.81]	1.47 [0.80 - 2.69]
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)		1.76 [0.92 - 3.34]
Fluctuation (%)		1.04 [0.74 - 1.46]

**significant statistical difference*

C_{max} = Cmax；AUC_{0-24} = AUC24h；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Section 11.5.1.2 Page 59］

オピカポン及びその代謝物のうち，BIA 9-1103 についてのみ，軽度の蓄積が示唆された［BIA 9-1103 の累積係数（Iobs）の平均値：健康成人男性及び健康高齢男性でそれぞれ 1.5 及び 1.3］．Tmax について健康高齢男性と健康成人男性間で比較した結果，オピカポン及びそのすべての代謝物で，Day 1 及び Day 7 のいずれでも統計学的に有意な差は認められなかった．また，主な血漿中薬物動態パラメータの被験者間のばらつきは，オピカポン及びそのすべての代謝物で中程度～高度（変動係数 30～56%）であった．

（2） 尿中薬物動態

健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間（Day 1～Day 7）反復経口投与したときのオピカポン，BIA 9-1079 及び BIA 9-1103 の尿中濃度は，Day 1 及び Day 7 の健康成人男性及び健康高齢男性の大部分で定量下限未満であり，BIA 9-1106 のみが定量可能な尿中代謝物であった．

BIA 9-1106 の尿中排泄量の大部分はオピカポン投与後 8 時間までに排泄された．投与されたオピカポン総量に対する BIA 9-1106 の%REC は 1.098～1.77%であった．

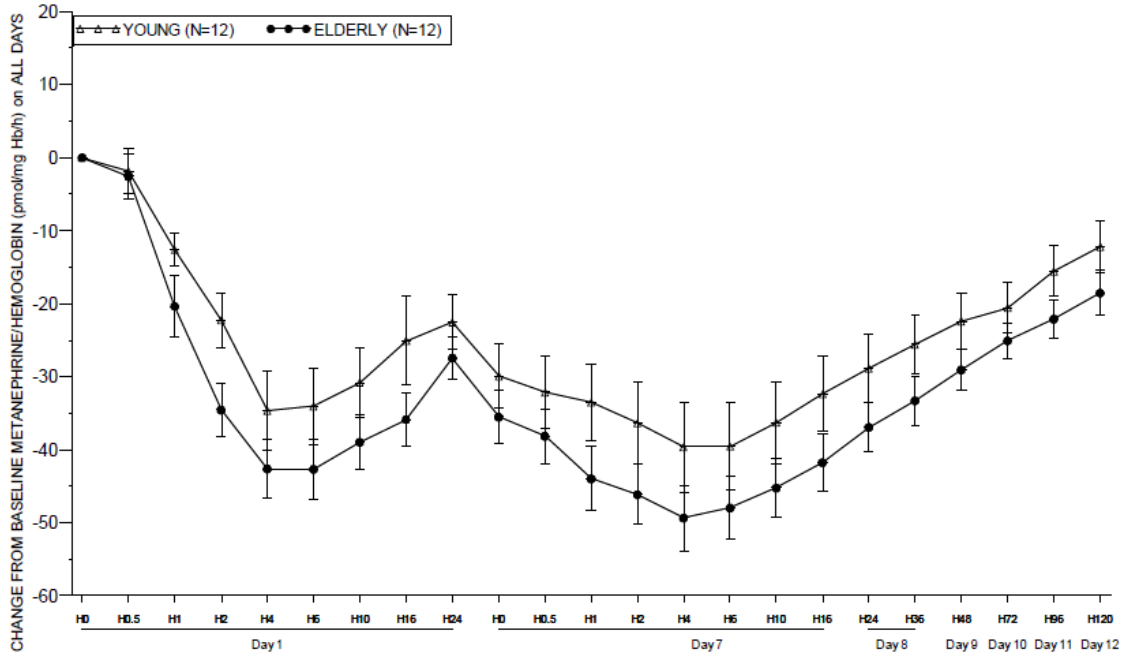
2） 薬力学

健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間（Day 1～Day 7）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）に対する変化量の推移を図 2.7.6.13-1 に示した．

S-COMT 活性阻害作用は，健康成人男性及び健康高齢男性のいずれでも長時間持続した．

図 2.7.6.13-1　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの S-COMT 活性のベースラインに対する変化量の推移（BIA-91067-105 試験）

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.
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 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Figure 1］

Day 1 及び Day 7 の S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）及び最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）を表 2.7.6.13-12 に示した.

S-COMT 活性の TEmax の平均値は，Day 1（オピカポン初回投与後）では健康成人男性で 5.7 時間，健康高齢男性で 6.2 時間であり，Day 7（オピカポン最終投与後）では健康成人男性で 4.3 時間，健康高齢男性で 3.4 時間であった.

また，S-COMT 活性の Emax%の平均値は，Day 1 では健康成人男性で 74.6%，健康高齢男性で 79.6%であり，Day 7 では健康成人男性で 84.9%，健康高齢男性で 88.4%であった.

表 2.7.6.13-12　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 の S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）及び最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）（BIA-91067-105 試験）
解析対象集団：Per protocol set

Age group	N	period	S-COMT activity inhibition							
			E_{max} (%)				T_{Emax} (hours)			
			Day 1		Day 7		Day 1		Day 7	
			mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM	mean	SEM
Young	12	0-24h	74.57	2.36	84.89	1.32	5.667	1.096	4.333	0.482
		0-120h			84.89	1.32			4.333	0.482
Elderly	12	0-24h	79.64	1.60	88.44	0.76	6.167	0.936	3.417	0.313
		0-120h			88.44	0.76			3.417	0.313

N = number of subjects; SEM = standard error of the mean.
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.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 7］

Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性の最大阻害率（Emax24h%）の差（健康成人男性－健康高齢男性）の両側 t 検定結果を表 2.7.6.13-13 に示した.

Emax24h%は，Day 1（オピカポン初回投与後）では健康成人男性と健康高齢男性で同程度であり，統計学的に有意な差は認められなかった（p>0.05）が，Day 7（オピカポン最終投与後）では健康成人男性と比べて健康高齢男性で統計学的に有意に高かった（p=0.0290）.

表 2.7.6.13-13　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性の最大阻害率（Emax24h%）の差（健康成人男性－健康高齢男性）の両側 t 検定結果（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Per protocol set

PARAMETER	VISIT	T Value	P Value
S-COMT activity inhibition - Emax (0-24h) (%)	DAY 1	-1.78	0.0889
	DAY 7	-2.34	0.0290

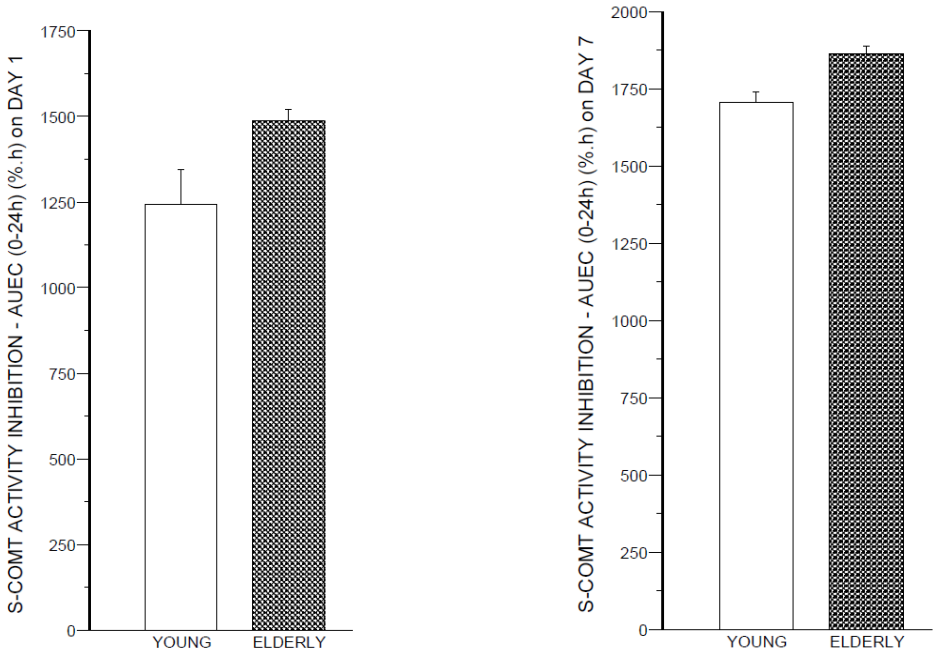
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；Emax (0-24h) (%) = Emax24h%.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 8］

Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC24h%）を図 2.7.6.13-2 に，Day 1 及び Day 7 の AUEC24h%の差（健康成人男性－健康高齢男性）の両側 t 検定結果を表 2.7.6.13-14 に示した．

AUEC24h%は，Day 1（オピカポン初回投与後）及び Day 7（オピカポン最終投与後）のいずれでも，健康成人男性と比べて健康高齢男性で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0402 及び p=0.0015）．

図 2.7.6.13-2　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC24h%）（BIA-91067-105 試験）
解析対象集団：Per protocol set

＜Day 1＞　　＜Day 7＞



N = 24（Young N = 12, Elderly N = 12）．
平均値＋標準誤差
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；AUEC (0-24h) (%.h) = AUEC24h%.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Figure 7，Figure 8］

表 2.7.6.13-14　健康成人男性及び健康高齢男性を対象にオピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 7 のオピカポン投与前から投与後 24 時間における S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC24h%）の差（健康成人男性－健康高齢男性）の両側 t 検定結果（BIA-91067-105 試験）

解析対象集団：Per protocol set

PARAMETER	VISIT	T Value	P Value
S-COMT activity inhibition - AUEC (0-24h) (%.h)	DAY 1	-2.27	0.0402
	DAY 7	-3.64	0.0015

S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；AUEC (0-24h) (%.h) = AUEC24h%.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 10］

2.7.6.13.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集は，治験期間中（Day -1～事後検査時）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 11.1 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

本治験では，重篤な有害事象の発現はなく，臨床的に重要な事象は認められなかった．また，治験薬の投与中止の原因となった有害事象の発現もなかった．TEAE は Safety set で 2 名に 2 件報告された．

（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 2.7.6.13-15 に示した．

本治験では，以下の 2 名の被験者に 2 件の TEAE が認められた．

- 健康成人男性の 1 名（8.3%）に頭痛が 1 件認められた．
  当該事象は，治験薬最終投与のほぼ 3 日後に発現し，発現から 7 時間後に自然に回復した．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．
- 健康高齢男性の 1 名（8.3%）に軽度のリンパ管炎が 1 件認められた．
  当該事象は，治験薬最終投与 2 日後に発現し，発現から 6 日後に自然に回復した．治験薬との因果関係は「明らかに関連なし」と判定された．治験担当医師は，血液検体採取が繰り返し行われたことによる炎症反応をリンパ管炎の原因と判断した．

これら 2 件の TEAE はいずれも程度は軽度であった．いずれの被験者も自然回復し，後遺症はなかった．

以上の結果から，TEAE の発現件数及び程度と被験者の年齢との間に，明らかな関連性は認められなかった．

表 2.7.6.13-15　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-105 試験）
解析対象集団：Safety set

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	YOUNG --------(N=12)-------- n (%)		ae	ELDERLY -------(N=12)------- n (%)		ae
ALL	ALL	1 (	8.3)	1	1 (	8.3)	1
感染症および寄生虫症	ALL	0 (	0.0)	0	1 (	8.3)	1
	リンパ管炎	0 (	0.0)	0	1 (	8.3)	1
神経系障害	ALL	1 (	8.3)	1	0 (	0.0)	0
	頭痛	1 (	8.3)	1	0 (	0.0)	0

Treatment-emergent adverse events are adverse events which did not exist before dosing and appeared in the 72h following drug administration or which was present before dosing and which worsened in the 72h following drug
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 11.1
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（BIA-91067-105 試験）Table 16］

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の発現はなかった．

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他の観察項目

血圧及び心拍数には，健康成人男性及び健康高齢男性のいずれでも，臨床的に問題となる変動は認められず，年齢グループ間でも臨床的に問題となる違いは認められなかった．心電図パラメータに，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．

2.7.6.13.5　結論

オピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間（Day 1～Day 7）反復経口投与したとき，健康高齢男性では健康成人男性と比べてオピカポンの全身曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）が大きかった．Day 7 のオピカポンの全身曝露（AUCinf）については統計学的に有意な差が認められ，健康成人男性と比べて健康高齢男性で 33％増加した．S-COMT 活性阻害作用は，オピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された健康成人男性及び健康高齢男性のいずれでも長時間持続した．S-COMT 活性阻害の程度は，健康成人

男性と比べて健康高齢男性で統計学的に有意に高かった．オピカポン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性は，健康成人男性及び健康高齢男性のいずれでも良好であった．

2.7.6.14 Open-label, single-dose, multi-center study, investigating the pharmacokinetics of BIA 9-1067 in subjects with hepatic impairment（BIA-91067-106 試験）（参考資料）

2.7.6.14.1 試験方法の概要

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要（BIA-91067-106 試験）

治験の標題	Open-label, single-dose, multi-center study, investigating the pharmacokinetics of BIA 9-1067 in subjects with hepatic impairment
治験実施計画書番号	BIA-91067-106
治験実施施設	2 カ国（フランス及びロシア）／計 3 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）：2010 年 3 月 18 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 5 月 2 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 中等度慢性肝障害者及びマッチングした健康成人を対象に，BIA 9-1067（以下，オピカポン）の薬物動態を評価する． 副次目的： ・ 中等度慢性肝障害者及びマッチングした健康成人を対象に，オピカポンの安全性及び忍容性並びにカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害プロファイルを評価する．
試験デザイン	多施設，非無作為化，非盲検，並行群，単回投与
治験方法	本治験は，2 つのグループ［中等度慢性肝障害者（Child Pugh 分類 B）8 名，健康成人 8 名］に治験薬を投与した．被験者を組み入れる際に，中等度慢性肝障害者（以下，肝障害者）に，健康成人の人種（白人，黒人，アジア人），年齢（±5 歳），性別，体重（腹水を除いた体重で±10%）及び喫煙状況（喫煙者又は 3 カ月間禁煙の過去喫煙者を含む非喫煙者）をマッチングさせた． 本治験は，スクリーニング期［治験薬投与 21 日前（Day -21）～Day -2］及び入所期（Day -1～Day 4）で構成した． 入所期： 被験者は Day -1 の午後に入所し，Day 1 にオピカポンを単回投与された．Day 4 の朝，治験薬投与 72 時間後の規定の観察・検査を受け，全スケジュールを完了後に退所した．
被験者数	計画時：16 名（肝障害者 8 名，健康成人 8 名） 解析時：16 名（肝障害者 8 名，健康成人 8 名）
対象	中等度慢性肝障害者及び健康成人
主な組入れ基準	<u>すべての被験者</u> 1. 男性又は妊娠中及び授乳中ではない女性 2. 手術を受けたため又は 1 年以上閉経したため，妊娠する可能性のない女性 3. 妊娠する可能性のある女性で，治験薬投与前後 1 カ月以上，適切な避妊方法を実施する，かつ治験薬投与開始 48 時間以内の妊娠検査（血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）で陰性の者．ホルモン療法による避妊はオピカポンが経口避妊薬の代謝に与える影響及び経口避妊薬がオピカポンの代謝に与える影響が不明であるため，不可とした． 4. 男性は，治験期間中及び治験完了後 1 カ月間，子供を作る又は精子の提供を不可とする． 5. 治験の遵守及び治験の完了の可能性が高い者 <u>肝障害者</u> 6. 年齢 18～65 歳 7. 体重 50 kg 以上 8. スクリーニング期及び Day -1 での既往歴，理学的検査及び臨床検査結果に基づき，Child Pugh 分類 B（スコアが 7，8 又は 9）と判定された者

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（BIA-91067-106 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	9. 肝障害が，全身性の基礎疾患によるものでない者 10. 肝疾患又は合併症のコントロールのために必要な併用薬は，用法・用量がオピカポンの投与前 7 日以上一定，かつ治験薬の薬物動態と相互作用がない場合に可とした． 健康成人 11. 年齢 18～65 歳 12. 体重 50 kg 以上 13. 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）．なお，ALT 及びクレアチニン濃度は必ず基準値範囲内であることとした．
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
投与方法	オピカポン 50 mg 単回投与 治験薬は朝 8:00～10:00 に，10 時間以上の絶食下で投与した． 治験薬は 250 mL の水とともに経口投与した．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 2.7.6.14-2 に示した．
前治療及び併用療法	前治療： ・ 健康成人では，治験薬投与前 30 日以内の処方箋薬の使用，及び Day 1 前 14 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． ・ 肝障害者では，治験薬投与前 7 日間，処方箋薬及び市販薬の用量は一定であることとした． 併用療法： ・ 健康成人では，併用薬の使用を禁止した． ・ 肝障害者では，肝疾患又は合併症のコントロールのため必要と判断された薬剤の併用を，治験薬の薬物動態と相互作用がない限り可とした．併用薬は，メディカルモニター及び治験担当医師が確認・合意した薬剤とし，オピカポン投与前 7 日間及び治験期間を通して一定用量とした． いずれの被験者でも，喫煙，又はカフェイン含有製品，グレープフルーツ，グレープフルーツ含有製品若しくはアルコール飲料の摂取を，Day 1 の 48 時間前から入所期終了時まで不可とした．
評価基準	薬物動態： オピカポン及びその代謝物の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，AUCinf，CL/F 及び Vz/F また，オピカポン及びその代謝物の尿中排泄量から%REC を算出した． 薬力学： 赤血球中 COMT（S-COMT）活性のデータから，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax72h%，TEmax 及び AUEC72h% 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［血液学的検査（血液凝固パラメータを含む），血液生化学的検査及び尿検査］
統計的手法	薬物動態： 薬物動態パラメータは血漿中濃度及び尿中排泄量から算出した． オピカポン及びその代謝物について，血漿中濃度推移図を線形スケール及び対数スケールで被験者別及び肝障害者・健康成人の被験者集団（以下，被験者グループ）別（算術平均＋標準誤差）に示した．オピカポンの単回投与後，オピ

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（BIA-91067-106 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	カポン及びその代謝物の薬物動態パラメータは必要に応じて算出し，要約統計量（サンプル数，算術平均，中央値，標準偏差，標準誤差，変動係数，幾何平均値，最小値，最大値及び範囲）を示した．血漿中の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，対数変換後，被験者グループを因子とする一元配置分散分析を用いて被験者グループ間で比較した．両側検定で $\alpha \leq 0.05$ のとき，統計学的に有意とした．各パラメータの被験者グループの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間，並びに肝障害者／健康成人の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を示し，基準となる範囲（80.00～125.00）と比較した． オピカポン及びその代謝物の尿中排泄量について，各評価時点で被験者グループ別に記述的に解析した．各評価時点での時間プロファイルプロット（平均値＋標準誤差）を被験者グループ別に示した．薬物動態パラメータについて，記述的に解析した． 薬力学： 実測値及びベースライン（Day 1 の H0）からの変化量を被験者グループ及び評価時点別に記述し，被験者グループ，被験者及び評価時点別に一覧表に示した．阻害率は被験者グループ及び評価時点別に要約統計量を示し，被験者グループ，被験者及び評価時点別に一覧表に示した．実測値，ベースラインからの変化量及び阻害率について，平均値±標準誤差の推移を被験者グループ及び評価時点別に図示した．Emax72h%，TEmax 及び AUEC72h%は被験者グループ別に要約統計量を用いて示し，被験者グループ及び被験者別に一覧表に示した．Emax72h%及び AUEC72h%は被験者グループ別にヒストグラムで示した．また，Emax72h%及び AUEC72h%について，対応のない両側 t 検定を用いて，被験者グループ間で比較した． 安全性： 要約統計量を被験者グループ別に示した．バイタルサイン，心電図及び臨床検査値について「臨床的に問題となる可能性がある異常値」を被験者グループ別に記述した．有害事象を被験者グループ別に記述した．

表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（BIA-91067-106 試験）

Period / Visit	Screening	Inpatient Period																					
Day	D-21 to D-2	D-1	D1																D2		D3		Discharge and End of Study D4
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		X																				
ICF signed	X																						
Medical history	X																						
Treatment administration[i]				X																			
Physical examination	X	X																					X
Weight	X	X																					X
Child-Pugh classification[ii]	X	X																					
Demography, height	X																						
Serology	X																						
Drug screen	X	X																					
Laboratory evaluation[iii]	X		X																				X
Serum β-HCG[iv]	X	X																					X
Vital signs[v]	X	X																					X
12-lead ECG	X	X																					X
AE	◄	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	►X
Prior and concomitant treatments	◄	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	►X
Blood samples for PK and COMT assay[vi]		X	◄	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	►X
PK Urine collection		X		◄	———	———	———	———	———	———	———	►◄	———	►◄	►◄	►◄	———	►◄	———	►◄	———	►◄	———	►X

i. To be administered after the subject has fasted for at least 10 hours.
ii. Hepatic impaired patients only.
iii. Laboratory evaluation included haematology, fasting blood chemistry, coagulation, and urinalysis.
iv. For WOCBP only
v. Supine blood pressure and pulse rate taken in triplicate after the subject has been resting for at least 10 minutes; standing blood pressure and pulse rate after 1 and 3 minutes of standing.
vi. Blood samples were drawn for PK assay at H0 (within 1 hour before dose administration), 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 60 and 72 hours after dose administration. Washed erythrocytes were prepared for COMT activity assay using samples drawn for PK on Day 1 at pre-dose, and 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 16, 24, 48 and 72 hours post

COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ICF = 同意文書；β-HCG = β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン；ECG = 心電図；AE = 有害事象；PK = 薬物動態；WOCBP = 妊娠可能な女性.
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Flow-chart 1］

2.7.6.14.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた肝障害者 12 名及び肝障害者にマッチングさせた健康成人 13 名のうち，肝障害者 8 名及び健康成人 8 名が治験に組み入れられ，計 16 名のすべての被験者が治験薬を単回経口投与された．中止・脱落した被験者はおらず，治験薬を 1 回以上投与された肝障害者及び健康成人の 16 名すべての被験者が治験を完了した．重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Included set は，治験に組み入れられた被験者とし，肝障害者 8 名及び健康成人 8 名の計 16 名であった．

Safety set は，治験に組み入れられ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，肝障害者及び健康成人の 16 名すべての被験者が採用された．

Per protocol set は，治験に組み入れられ，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被験者とし，肝障害者及び健康成人の 16 名すべての被験者が採用された．

Pharmacokinetic set は，治験に組み入れられ，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，かつ薬物動態データが得られた被験者とし，肝障害者及び健康成人の 16 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

Included set の人口統計学的特性を表 2.7.6.14-3 に示した．

肝障害者と健康成人の被験者間で人口統計学的特性に明らかな違いは認められなかった．

肝障害者 8 名のうち，前治療薬の使用者は 6 名（75%），併用薬の使用者は 6 名（75%）であった．

表 2.7.6.14-3　人口統計学的特性（BIA-91067-106 試験）

解析対象集団：Included set

Parameter (unit)	Statistics / Category	Hepatic impaired patients (N=8)	Healthy subjects (N=8)	Overall (N=16)
Age (years)	N	8	8	16
	Mean (SD)	47.8 (6.9)	46.8 (7.2)	47.3 (6.8)
	SEM	2.4	2.5	1.7
	Min	37	38	37
	Median	48.0	46.5	48.0
	Max	56	56	56
Sex	Male (N,%)	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)
	Female (N,%)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
Race	White (N,%)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Height (cm)	N	8	8	16
	Mean (SD)	173.8 (8.5)	179.5 (7.3)	176.6 (8.2)
	SEM	3.0	2.6	2.1
	Min	158	164	158
	Median	173.5	179.5	178.5
	Max	188	189	189

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 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Table 5］

3)　治験薬の投与状況

肝障害者 8 名及び健康成人 8 名のすべての被験者に，治験実施計画書の規定どおり，オピカポン 50 mg が Day 1 の朝に単回経口投与された.

2.7.6.14.3　薬物動態及び薬力学の結果

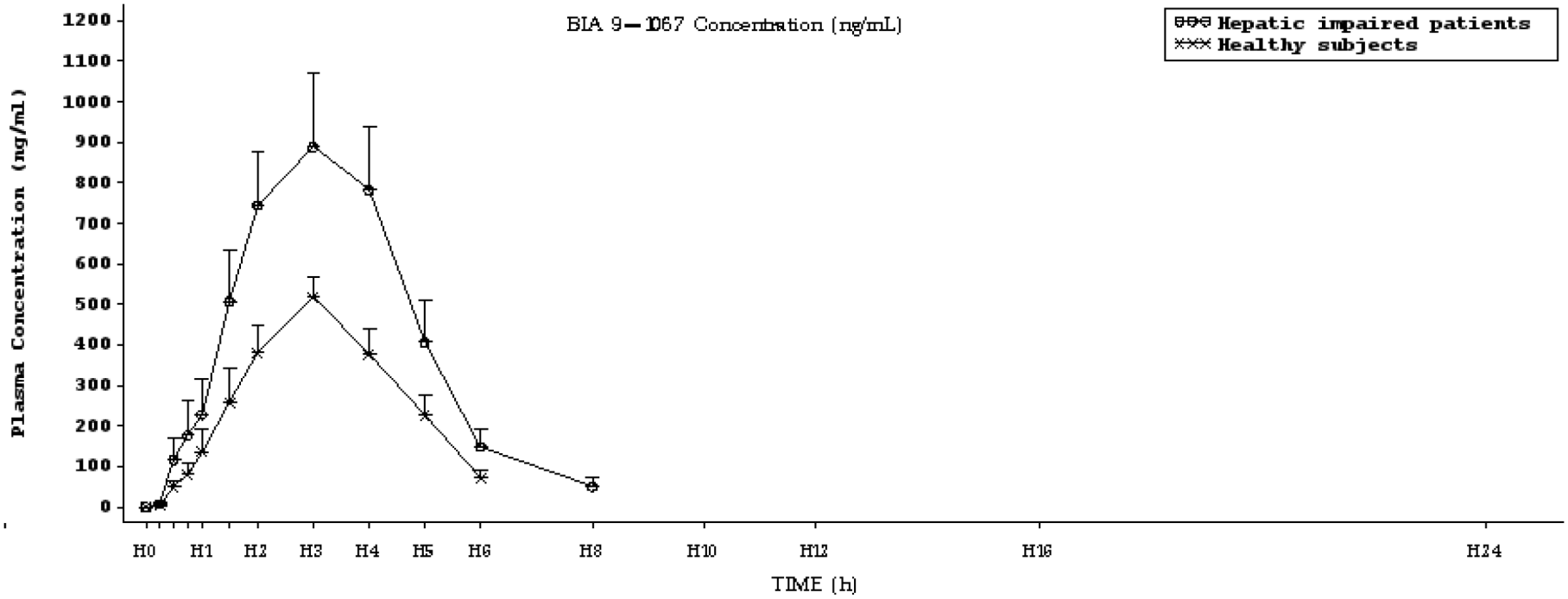
1)　薬物動態

(1)　血漿中薬物動態

肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.14-1 及び図 2.7.6.14-2 に示した.

図 2.7.6.14-1　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-106 試験）

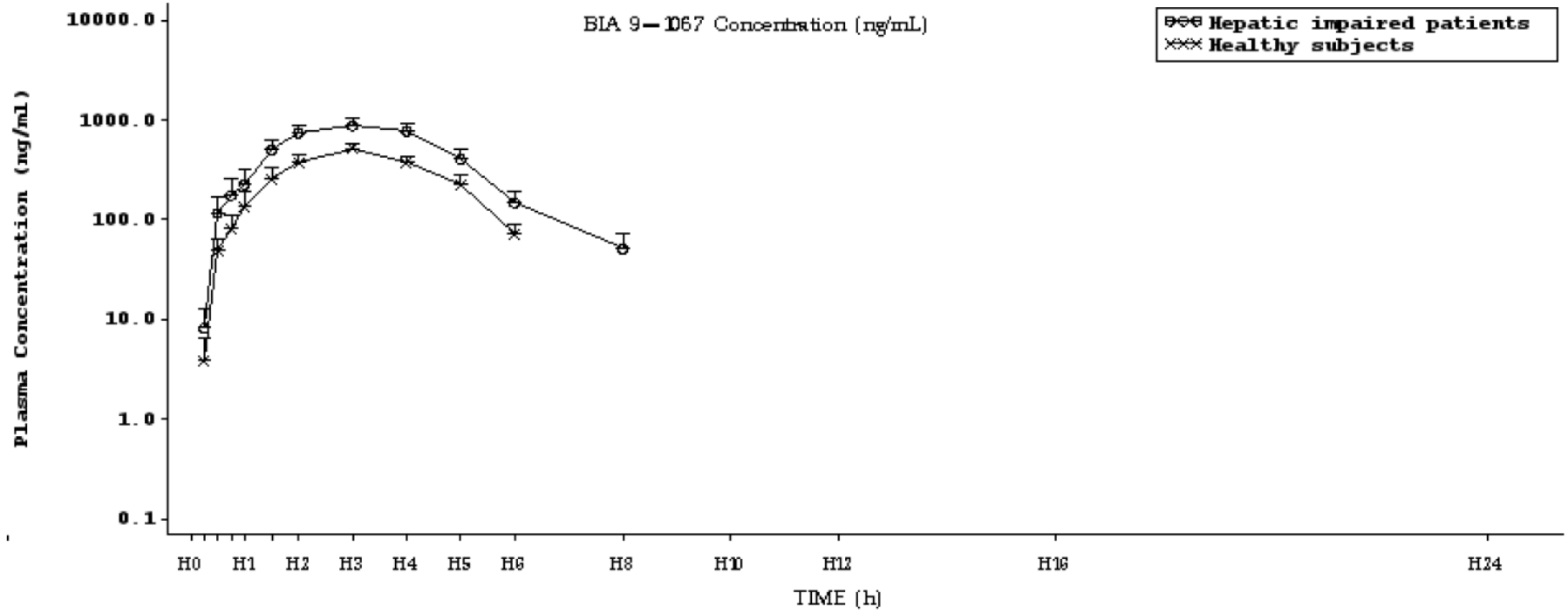
解析対象集団：Pharmacokinetic set



各被験者グループ n = 8.
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 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Figure 4］

図 2.7.6.14-2　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-106 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set



各被験者グループ n = 8.
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 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Section 14.2.1.2 Page 105］

血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-4 に，オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（肝障害者／健康成人）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.14-5 に示した．

オピカポンの Cmax の平均値は，肝障害者（1108 ng/mL）で健康成人（559 ng/mL）の約 2 倍であった．血漿中オピカポン濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は，いずれの被験者グループでも 3 時間であった．オピカポンの全身曝露量（AUClast）の平均値は，Cmax と同様に肝障害者（3392 ng·h/mL）で健康成人（1724 ng·h/mL）の約 2 倍であった．被験者間のばらつきは，健康成人に比べて肝障害者で大きく，肝障害者及び健康成人の変動係数の平均値は，Cmax でそれぞれ 40%及び 21%，AUClast で 47%及び 29%であった．オピカポンの全身曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）は，健康成人に対して肝障害者で統計学的に有意に高かった（Cmax：p=0.0011，AUClast：p=0.0034，AUCinf：p=0.0036）．オピカポンの見かけの全身クリアランス（CL/F）は健康成人と比べて肝障害者で約 40%の低下を示し，オピカポンの Vz/F が健康成人と比べて肝障害者で小さく，T1/2 が健康成人と肝障害者で同程度であったことと一致した．

なお，事後解析の結果，オピカポンの血漿蛋白結合率はいずれの被験者グループでも高く，血漿蛋白非結合型が検出された被験者は健康成人で 3 名（非結合型分率 0.14～0.3%），肝障害者で 5 名（非結合型分率 0.08～0.27%）のみであった．被験者グループ間で血漿蛋白結合に違いは認められなかった．

表 2.7.6.14-4　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-106 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic set

		C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (hr)	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vz/F (L)	Cl/F (L/hr)
Healthy subjects (n=8)	Mean	559	3.0	1724	1768	0.9	36.5	29.8
	SD	119	(1.5-4)*	503	483	0.3	12.6	6.7
	CV	21		29	27	30	34	22
Hepatic impaired patients (n=8)	Mean	1108	3.0	3392	3426	1.2	23.5	17.1
	SD	448	(1.5-4)*	1584	1593	0.9	7.0	6.9
	CV	40		47	47	72	30	40

* : for t_{max} Median (Min-Max)
C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；Cl/F = CL/F；SD = 標準偏差；CV = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Table 12］

表 2.7.6.14-5　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（肝障害者／健康成人）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-106 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic set

Parameter (unit)	*Test / Reference*
C_{max} PE (90%CI)	1.89 (1.44 ; 2.49)
AUC_{0-t} PE (90%CI)	1.87 (1.37 ; 2.56)
$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)	1.84 (1.35 ; 2.50)

Test = 肝障害者，Reference = 健康成人.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Table 13］

血漿中の BIA 9-1079 は，肝障害者では検出されず，健康成人 8 名のうち 6 名にのみ検出された．これら 6 名で，血漿中 BIA 9-1079 濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の範囲は 3.0～5.0 時間であり，オピカポンと比べて遅かった．また，BIA 9-1079 の全身曝露量は相対的に小さく，AUClast の平均値は 19.0 ng·h/mL であった.

肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-6 に示した.

血漿中 BIA 9-1103 濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 6～8 時間であり，健康成人に比べて肝障害者でわずかに遅かった．BIA 9-1103 の全身曝露の速度及び程度は健康成人に比べて肝障害者で高かったが，統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.14-6　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ（BIA-91067-106 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic set

		C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (hr)	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Healthy subjects	Mean	120.5	6.0	4624	7229**	45.1
	SD	45.2	(5.0-10.0)	1755	2969	3.7
	CV	37		38	41	8
Hepatic impaired patients	Mean	135.1	8.0	5452	8957**	46.7
	SD	57.9	(5.0-12.0)	2369	4507	7.6
	CV	43		43	50	16

* : for t_{max} Median (Min-Max)
** : $AUC_{0-\infty}$ could not be estimated accurately (extrapolated AUC > 20%)
各被験者グループ n = 8.
C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；SD = 標準偏差；CV = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Table 14］

肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-7 に示した.

血漿中 BIA 9-1106 濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 3～3.5 時間であり，オピカポンと同程度であった．BIA 9-1106 の Cmax の平均値は，肝障害者（71.4 ng/mL）で健康成人の約 2 倍（35.6 ng/mL）であった．同様に，BIA 9-1106 の全身曝露量（AUClast）の平均値は肝障害者（233 ng·h/mL）で健康成人（87.5 ng·h/mL）の 3 倍であった.

また，BIA 9-1106 の見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値（以下同様）は健康成人（335.8 L/h）に比べて肝障害者（206.6 L/h）で低下を示し，BIA 9-1106 の Vz/F が健康成人（1016.4 L）に比べて肝障害者（486.0 L）で小さく，T1/2 が健康成人（2.1 時間）と肝障害者（1.7 時間）で同程度であったことと一致した.

表 2.7.6.14-7　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ（BIA-91067-106 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic set

		C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (hr)	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
Healthy subjects	Mean	35.6	3.0	87.5	152	2.1
	SD	8.2	(2.0-4.0)	30.2	22	0.6
	CV	23		35	14	28
Hepatic impaired patients	Mean	71.4	3.5	233	285	1.7
	SD	23.5	(2.0-4.0)	118	147	1.0
	CV	33		51	52	56

* : for t_{max} Median (Min-Max)
各被験者グループ n = 8.
C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；SD = 標準偏差；CV = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Table 15］

（2）　尿中薬物動態

尿中にオピカポンはほとんど検出されなかった．肝障害者 5 名及び健康成人 4 名での尿中薬物動態パラメータを算出した結果，オピカポンの%REC の平均値は，肝障害者及び健康成人のいずれでも 0.2%未満とごくわずかであった．

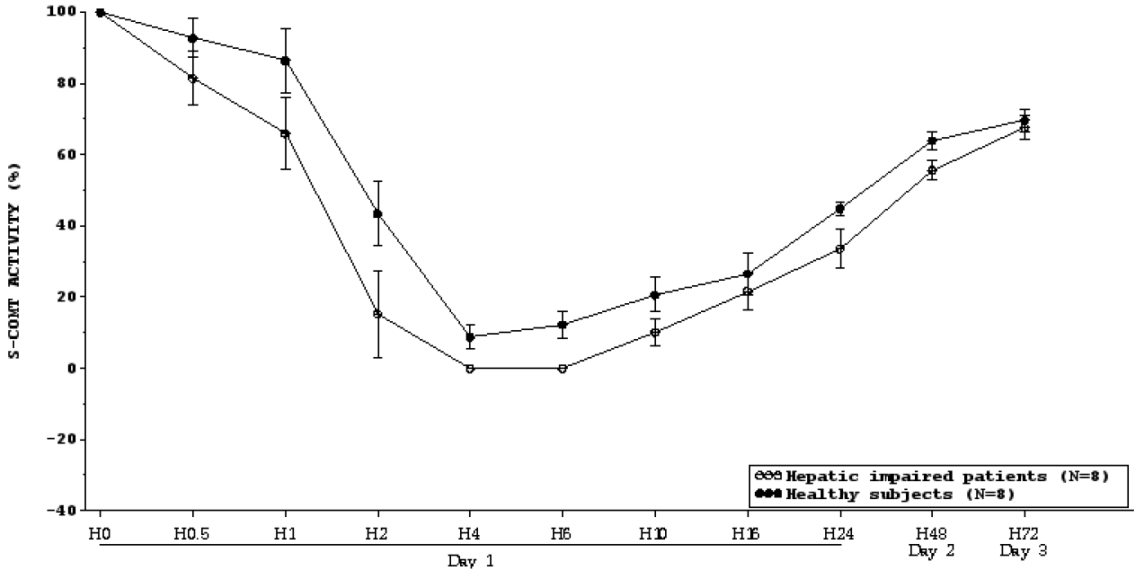
オピカポンの代謝物のうち，BIA 9-1079 及び BIA 9-1103 は尿中で検出されなかった．BIA 9-1106 はすべての被験者の尿中に検出された．投与されたオピカポン総量に対する BIA 9-1106 の%REC の平均値は 4%未満であった．

2）　薬力学

肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのベースライン（投与前）に対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.14-3 に示した．

オピカポン 50 mg を単回経口投与したとき，肝障害者及び健康成人のいずれでも，S-COMT 活性に対する強力かつ持続的な阻害が認められた．

図 2.7.6.14-3　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-106 試験）
解析対象集団：Per protocol set



平均値±標準誤差
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 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Figure 3］

S-COMT 活性の薬力学パラメータ［オピカポン投与前から投与後 72 時間における S-COMT 活性の最大阻害率（Emax72h%）及び S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC72h%）並びに最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）］の要約を表 2.7.6.14-8 に示した.

S-COMT 活性の Emax72h%の平均値は，肝障害者及び健康成人でそれぞれ 100%及び 91.2%であった．TEmax［中央値（範囲）］は健康成人の 4.000 時間（2～6 時間）と比べて肝障害者では 2.000 時間（2～4 時間）で早かった.

表 2.7.6.14-8　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約（BIA-91067-106 試験）
解析対象集団：Per protocol set

＜Emax72h%＞

		Raw Data					
Group	N	Mean	SD	SEM	Min	Median	Max
Hepatic impaired patients	8	100.00	0.00	0.00	100.0	100.00	100.0
Healthy subjects	8	91.17	9.67	3.42	79.6	93.42	100.0

＜TEmax（hours）＞

		Raw Data					
Group	N	Mean	SD	SEM	Min	Median	Max
Hepatic impaired patients	8	2.500	0.926	0.327	2.00	2.000	4.00
Healthy subjects	8	4.000	1.069	0.378	2.00	4.000	6.00

＜AUEC72h%＞

		Raw Data					
Group	N	Mean	SD	SEM	Min	Median	Max
Hepatic impaired patients	8	4177.603	575.621	203.513	3475.41	4226.091	5068.72
Healthy subjects	8	3566.506	472.267	166.971	2981.23	3406.272	4460.26

If Emax occurs at several times, TEmax is the first one.
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 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Table 8，Table 9，Table 10］

S-COMT 活性の Emax72h%及び AUEC72h%の差（肝障害者－健康成人）の両側 t 検定結果を表 2.7.6.14-9 に示した.

Emax72h%及び AUEC72h%は，健康成人と比べて肝障害者で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0363 及び p=0.0359）.

表 2.7.6.14-9　肝障害者及び健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのオピカポン投与前から投与後 72 時間における S-COMT 活性の最大阻害率（Emax72h%）及び S-COMT 活性阻害率（%）の AUEC（AUEC72h%）の差（肝障害者－健康成人）の両側 t 検定結果（BIA-91067-106 試験）

解析対象集団：Per protocol set

Parameter	t value	p value
S-COMT activity inhibition - E_{max} (0-72h) (%)	2.58	0.0363
S-COMT activity inhibition - AUEC (0-72h) (%.h)	2.32	0.0359

S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} (0-72h) (%) = Emax72h%；AUEC (0-72h) (%.h) = AUEC72h%.
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（BIA-91067-106 試験）Table 11］

2.7.6.14.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集は，スクリーニング期から治験終了時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 13.0 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 24 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 24 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），収集されたその他の有害事象を治験薬投与前又は治験薬投与 24 時間を超えてから発現した有害事象（NTEAE）と定義した.

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

本治験では，TEAE 及び重篤な有害事象の発現はなく，治験中止の原因となった有害事象もなかった．本治験では，NTEAE が 2 名に 2 件報告された.

（2）　有害事象の分析

本治験では 2 名に NTEAE が発現した．このうち 1 名は肝障害者であり，オピカポン投与前に中等度の血小板減少症を発現し，8 日間持続した．当該事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．また，残りの 1 名は，健康成人であり，治験薬投与 24 時間を超えてから軽度の下痢を発現し，治験終了時までに回復した．当該事象と治験薬との因果関

係は「関連ないともいえない」と判定された．いずれの事象も併用薬及び追加薬剤の投与はなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の発現はなかった．

3） 臨床検査値

血液学的検査，血液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他の観察項目

バイタルサイン及び心電図パラメータに，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．

2.7.6.14.5 結論

中等度慢性肝障害者及びマッチングした健康成人にオピカポン 50 mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは，健康成人と比べて中等度慢性肝障害者で統計学的に有意に高く，これは初回通過効果によるものと考えられた．オピカポンの忍容性プロファイルは，本治験の条件下で良好であった．中等度慢性肝障害者での用量調節は，慎重に検討すべきである．