2.7.6.15 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects（BIA-91067-126 試験）（評価資料）

2.7.6.15.1 試験方法の概要

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（BIA-91067-126 試験）

治験の標題	Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-126
治験実施施設	[redacted]（米国，1 施設）
公表文献	Falcão A, Rocha JF, Santos A, Nunes T, Soares-da-Silva P. Opicapone pharmacokinetics and pharmacodynamics comparison between healthy Japanese and matched white subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5(2):150-61.
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：2011 年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2012 年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 日本人健康成人及びマッチングした白人健康成人を対象に opicapone（OPC，BIA 9-1067；以下，オピカポン）の薬物動態を評価する． 副次目的： ・ 日本人健康成人及びマッチングした白人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	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群，用量漸増反復投与
治験方法	本治験では，逐次的に治験薬を投与する 3 つのグループで，各グループ最大 37 名の日本人及び白人の健康成人を，オピカポン群（最大 27 名）又はプラセボ群（最大 10 名）に無作為割付した．日本人被験者に，白人被験者の年齢（±5 歳），性別及び体格指数（BMI，±4 kg/m^2）をマッチングさせた．各グループ内では，各人種内のオピカポン群とプラセボ群の比は 14：5 とした． オピカポンの開始用量（第 1 グループの用量）は 5 mg とした．増量の可否及び次グループで投与する用量は，前グループで投与された用量での薬物動態，安全性及び忍容性の結果に基づき決定した．ただし，最高用量は計画した用量（50 mg）を超えないこととした． 第 1 グループ：オピカポン 5 mg 群，プラセボ群 第 2 グループ：オピカポン 25 mg 群，プラセボ群 第 3 グループ：オピカポン 50 mg 群，プラセボ群 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 1（Day -1～Day 1），外来期 1（Day 2～Day 9），入所期 2（Day 10～Day 11），外来期 2（Day 12～Day 16）及び事後検査［退所（Day 16）後 14 日以降］で構成した． 入所期 1： 被験者は Day -1 に入所し，Day 1 にオピカポン又はプラセボを初回投与された．初回投与の約 28 時間後まで入所した． 外来期 1： 被験者は Day 2 での投与 4 時間後に退所した．Day 3～Day 9 に毎朝来所し，オピカポン又はプラセボを投与された．Day 9 の夕方に再入所した． 入所期 2： 被験者は Day 10 にオピカポン又はプラセボを最終投与された．最終投与の約 24 時間後まで入所した．

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（BIA-91067-126 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	外来期 2： 被験者は最終投与 24 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した（Day 11）．Day 12～Day 16 に毎朝来所し，規定の観察・検査（最終投与 144 時間後まで）を受けた． 事後検査： 被験者は退所（Day 16）後 14 日以降に来所し，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：最大 114 名［各グループ 38 名（日本人 19 名，白人 19 名）］ 各グループで，オピカポン群最大 28 名，プラセボ群最大 10 名 解析時：105 名 オピカポン 5 mg 群 27 名（日本人 14 名，白人 13 名） オピカポン 25 mg 群 26 名（日本人 14 名，白人 12 名） オピカポン 50 mg 群 23 名（日本人 12 名，白人 11 名） プラセボ群 29 名（日本人 14 名，白人 15 名）
対象	日本人健康成人及び白人健康成人
選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． 1. 男性又は妊娠中及び授乳中ではない女性 2. 白人又は日本人［白人とは欧州系統の者，日本人とは日系 1 世（日本国外に居住しているが，日本生まれ，両親が日本人である者）又は日系 2 世（日本国外で生まれ，両親が日系 1 世である者）とした］ 3. 年齢 18 歳以上 65 歳以下 4. 体重が男性は 50 kg 以上，女性は 45 kg 以上 5. BMI 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 6. 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，12 誘導心電図に基づき，治験担当医師が判断した）．クレアチニン及び ALT の数値が入所時に基準値範囲内 7. 手術（子宮摘出，卵巣摘出又は卵管結紮）を受けたため，妊娠する可能性がない又は 1 年以上閉経している女性 8. 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（非ホルモン療法）を実施する，かつ治験薬初回投与前 48 時間以内の妊娠検査で陰性の者．ホルモン療法による避妊は，オピカポンが避妊薬の代謝に与える影響及び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． 9. 非喫煙者（治験薬投与前 3 カ月間の喫煙本数が週に 10 本以下で，治験実施施設入所前 7 日間禁煙かつ入所時にコチニン検査の結果が 500 ng/mL 以下） 10. 服薬の遵守及び治験の完了の可能性が高いと治験担当医師が判断した者 11. 同意文書の内容を理解し，自ら署名が可能な者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． 1. 治験完了を妨げる合併症又は疾患の既往がある者 2. 薬物，食物に対する複数又は高度のアレルギー，若しくはその両方の既往又はアナフィラキシー反応の既往がある者 3. 治験薬又は類似薬（tolcapone 若しくはエンタカポンなど）に対する既知のアレルギー若しくはその疑いがある者又はその他の副作用がある者 4. アルコール依存症の既往又は前年に日常的な過度の飲酒［週に女性で 14 単位，男性で 21 単位超の飲酒（アルコール 1 単位＝8～10 g であり，おおよそワインでグラス 1 杯分，ビールで 250 mL 分又は蒸留酒で標準的な量）］があった者 5. 治験担当医師又は治験依頼者のメディカルモニターにより重要な心血管系，肝臓，腎臓，呼吸器系，消化器系，内分泌系，免疫系，皮膚，血液系，神経系又は精神系の疾患を有すると診断された者 6. 治験担当医師又は治験依頼者のメディカルモニターにより，理学的検査，バイタルサイン又は 12 誘導心電図に臨床的に重要な基準値範囲からの逸脱が認められた者

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（BIA-91067-126 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	7. 治験薬初回投与前 7 日以内に，悪心，嘔吐，発熱，下痢などの急性疾患がみられた者 8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査，B 型肝炎表面（HBs）抗原検査及び C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で陽性の者 9. アルコール又は依存性薬物検査が陽性の者 10. オピカポンの吸収，分布，代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性を有する症状がある又は最近あった者 11. 妊娠する可能性がある女性で，妊娠検査結果が陽性の者 12. 治験薬初回投与 48 時間前から治験実施施設退所（Day 16）までの間にカフェイン含有の飲食物（コーヒー，茶，チョコレート若しくはコーラなど）又はアルコール飲料を摂取した者 13. 治験薬初回投与 7 日前から治験実施施設退所（Day 16）までの間にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有の飲食物を摂取した者 14. オピカポン初回投与前 30 日以内に他の治験に参加していた者 15. 治験薬初回投与前 90 日以内に献血を行った者 16. 治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが許可した場合を除き，治験薬初回投与前 30 日以内に処方箋薬を使用した者 17. 治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが許可した場合を除き，治験薬初回投与前 14 日以内に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）を使用した者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： 5，25 及び 50 mg カプセル（識別不能） ロット番号 [redacted]（5 mg），[redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル（オピカポンカプセルと識別不能） ロット番号 [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 10 日間投与 第 2 グループ：オピカポン 25 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 10 日間投与 第 3 グループ：オピカポン 50 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 10 日間投与 治験薬は室温の水道水 240 mL とともに経口投与した．治験薬は，終夜（8 時間以上）の絶食下で朝に投与した．Day 2～Day 9 を除いて，投与後 4 時間以上絶食（飲水は含まない），Day 2～Day 9 では投与後 2 時間を絶食とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与 1 時間前から投与 2 時間後まで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 2.7.6.15-2 に示した．
前治療及び併用療法	同意文書取得時から事後検査来院時まで，女性被験者のホルモン含有避妊薬（経口，経皮的，埋込み型又は注入型）の使用を禁止した．Day -1（入所日）前 14 日から事後検査来院時まで，ホルモン補充療法を禁止した． 治験薬初回投与 30 日前から事後検査来院時まで，治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターの許可がない場合は，処方箋薬の使用を禁止した．治験薬初回投与 14 日前から事後検査来院時まで，治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターの許可がない場合は，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． その他，医学的に緊急に必要とされる場合を除き，治験担当医師の許可のない治験期間中の併用薬の使用を禁止した．治験担当医師が適切な対症療法のために必要と判断した併用薬又は治療については，処方前に治験依頼者のメディカルモニターの承認を得ることとした．
評価基準	薬物動態： オピカポン並びにその代謝物 BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101，BIA 9-1103，BIA 9-1106 及び BIA 9-1104 について，Day 1（初回投与後）及び Day 10［最終投与後（定常状態）］の血漿中濃度に基づき，算出可能な場合，以下の薬物動態パラメータを算出した．

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（BIA-91067-126 試験）（続き 3）

評価基準（続き）	Cmax，Tmax，AUClast，AUCtau，AUCinf，AUC%extrap，λz，T1/2，CL/F，V/F，Robs，Cmin 及び最終の投与間隔での変動度［（Cmax－Cmin）／Cavg］（Cavg＝AUCtau／tau） オピカポン並びにその代謝物 BIA 9-1079，BIA 9-1100，BIA 9-1101，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 について，Day 1（初回投与後）及び Day 10（最終投与後）の尿中濃度に基づき，算出可能な場合，以下の薬物動態パラメータを算出した． Ae，CLr 及び fe 薬力学： 赤血球中 COMT（S-COMT）活性について，個々の被験者の S-COMT 活性の経時推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，TEmax，AUEC 及び Emax% 安全性： 有害事象，理学的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び臨床検査
統計的手法	データは以下の人種別，用量別に整理した： 日本人のプラセボ群，白人のプラセボ群（それぞれの人種内の 3 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），日本人のオピカポン 5 mg 群，白人のオピカポン 5 mg 群，日本人のオピカポン 25 mg 群，白人のオピカポン 25 mg 群，日本人のオピカポン 50 mg 群，白人のオピカポン 50 mg 群 薬物動態／薬力学： すべての薬物動態及び薬力学データについて，各人種内の用量群ごと及び規定の評価時点ごとに要約統計量（平均値，標準偏差及び変動係数）を算出した．薬物動態及び薬力学パラメータについて，幾何平均値，算術平均値，標準誤差，標準偏差，変動係数，中央値，最小値及び最大値を用いて，必要に応じて要約した．検定の手順は，同等性の検定と同様とした．日本人と白人の人種間で Day 1（初回投与後）及び Day 10（最終投与後）のそれぞれのデータを比較するため，Cmax，AUC，Emax 及び AUEC などのパラメータを対数変換した後，用量群を固定効果とした分散分析を実施した．線形スケール上の比を算出するために，人種間の幾何平均値の比及びその信頼区間（90%及び 95%）を算出した．同じ方法を用いて，各人種内の用量群ごとに Day 1 と Day 10 間の幾何平均値の比及びその信頼区間（90%及び 95%）を算出した．ノンパラメトリックな手法を用いて，Tmax 及び TEmax について，用量群ごとの人種間の差を検定した．すべての検定は，有意水準 0.05 で実施した．幾何平均値の比の信頼区間が 1 を含まない場合に，統計学的に有意であるとした． 安全性： 安全性データは一覧表で示した．連続変数について，要約統計量として，算術平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数及び例数を算出した．カテゴリー変数については頻度及び百分率を示した．

表 2.7.6.15-2 治験スケジュール（BIA-91067-126 試験）

Study Procedures	SCR[a]	Confinement Period 1		Ambulatory Period 1		Confinement Period 2		Ambulatory Period 2		FU[b]
		Day -1	Day 1	Day 2	Days 3-9	Day 10	Day 11	Days 12-15	Day 16	
Confinement		X[c]	X	X[d]	X[e]	X	X[f]			
Informed Consent	X									
Demographics	X									
Medical History	X	X[g]								
Height, Weight, BMI[h]	X	X								X
Physical Exam		X							X[i]	X
12-Lead ECG[j]	X	X	X						X	X
Vital Signs[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HDYF? Inquiry[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X
AE Evaluations	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomization[m]			X							
Dose[n]			X	X	X	X				
Pharmacogenomic Blood Sample[o]			X							
PK Blood Samples[p]			X	X		X	X	X	X	
PK Urine Samples[q]			X	X		X	X			
PD Blood Samples[r]			X	X		X	X	X	X	X
Clinical Labs	X	X		X	X[s]	X[s]			X	X
Hepatitis & HIV Screen	X									
Drug Screen[t]	X	X								
Pregnancy Test[u]	X	X			X[v]	X			X	X

Abbreviations: AE = adverse event; BMI = body mass index; ECG = electrocardiograms; FU = Follow-up Visit; HDYF? = how do you feel?; HIV = human immunodeficiency virus; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; SCR = Screening.

[a] Screening occurred from Days -28 to -2.

[b] Follow-up Visit occurred at least 14 days after Discharge (Day 16).

[c] Check-in was admission to the clinic on Day -1 for Confinement Period 1.

[d] Subjects left the clinic after at least 4 hours post-Day 2 dose.

[e] Admission to Confinement Period 2 occurred in the evening on Day 9.

[f] Subjects left the clinic after 24-hour post-dose procedures were completed.

[g] Interim medical history only.

[h] Height was measured and BMI was calculated at Screening only.

[i] Abbreviated physical examination only.

[j] 12-lead ECG obtained at Screening, Check-in, on Day 1 at 0 Hour (prior to dose; in triplicate) and approximately 2 hours post-dose, prior to Discharge on Day 16, and at the Follow-up Visit. Baseline was defined as the average of the triplicate ECGs on Day 1 at pre-dose.

[k] Orthostatic vital signs (oral temperature, respiratory rate, and supine and standing blood pressure and pulse) obtained at Screening, Check-in, on Days 1, 2, and 10 at 0 Hour (prior to dose) and approximately 2 hours post-dose, daily on Days 3 to 9 and Days 11 to 16, and at the Follow-up Visit. On Day 1 at 0 Hour (prior to dose), orthostatic vital signs were measured in triplicate to serve as baseline.

[l] How Do You Feel? Inquiry performed at Check-in and each post-dose vital sign measurement.

[m] Subjects were randomized to receive OPC or placebo in a 14:5 ratio.

[n] Oral dose of OPC or placebo administered orally once daily in the fasted state.
[o] Blood samples for determination of COMT genotype were collected from randomized subjects only on Day 1 at pre-dose.
[p] Blood samples collected for PK analysis at the following timepoints: on Day 1 at pre-dose (within 1 hour before dose administration) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours post-dose; and Day 10 at pre-dose (within 1 hour before dose administration) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72, 96, 120, and 144 hours post-dose.
[q] Urine samples collected at the following time intervals: on Days 1 and 10 at pre-dose and 0 to 4, 4 to 8, 8 to 12, and 12 to 24 hours post-dose.
[r] Washed erythrocytes 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, and 24 hours post-dose; Day 10 at pre-dose and 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, and 144 hours post-dose; and at the Follow-up Visit.
[s] Samples collected for ALT, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, total bilirubin, and gamma glutamyl transferase only on Days 5 and 10.
[t] Included cotinine testing at Check-in and alcohol at Screening and Check-in.
[u] WOCBP only.
[v] Day 5 only.

OPC = オピカポン；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；WOCBP = 妊娠可能な女性.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 9-2］

2.7.6.15.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

白人被験者は 51 名が無作為割付され（オピカポン群 36 名，プラセボ群 15 名），そのすべての被験者が治験薬を投与された．治験薬を投与された 51 名のうち，50 名が治験を完了した．残り 1 名（オピカポン 5 mg 群）は，オピカポン 5 mg を規定どおり 10 回投与された後，被験者からの申し出により治験を中止した．

日本人被験者は 54 名が無作為割付され（オピカポン群 40 名，プラセボ群 14 名），そのすべての被験者が治験薬を投与された．治験薬を投与された 54 名のうち，53 名が治験を完了した．残り 1 名（オピカポン 25 mg 群）は，オピカポン 25 mg を 3 回投与された後，被験者からの申し出により治験を中止した．

重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Safety population は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち，1 回以上安全性の評価が得られた被験者とし，白人 51 名及び日本人 54 名のすべての被験者が採用され，また薬物動態／薬力学の解析対象とされた．プラセボ群の 4 名は想定外の S-COMT 活性プロファイル（又は時点の値）を示したが，外れ値とする根拠がなかったため，すべての被験者を対象として薬力学のすべての解析が行われた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety population の白人及び日本人の被験者の人口統計学的特性を，それぞれ表 2.7.6.15-3 及び表 2.7.6.15-4 に示した．

白人被験者は，男性が 23 名，女性が 28 名であり，平均年齢は 44 歳であった．日本人被験者は，男性が 23 名，女性が 31 名であり，平均年齢は 44 歳であった．

本治験では，日本人被験者に，白人被験者の年齢（±5 歳），性別及び BMI（±4 kg/m^2）をマッチングさせた．性別比及び平均年齢は，日本人及び白人の被験者間で同程度であった．平均体重及び BMI は白人被験者に比べて日本人被験者で低かったが，BMI は治験実施計画書で規定したとおり±4 kg/m^2 の範囲内であった．

表 2.7.6.15-3 白人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

Demographic Variable	
Mean age in years	44 (range 22 to 65 years)
Mean weight in kg	70.8 (range 50.6 to 93.8 kg)
Mean height in cm	170.9 (range 150.1 to 192.7 cm)
BMI in kg/m^2	24.1 (range 18.7 to 28.7 kg/m^2)
Gender (n[%])	
Male	23 (45%)
Female	28 (55%)
Race (n[%])	
White	51 (100%)
Ethnicity (n[%])	
Hispanic or Latino	1 (2%)
Not Hispanic or Latino	50 (98%)

BMI= 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 11-1］

表 2.7.6.15-4 日本人被験者の人口統計学的特性（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

Demographic Variable	
Mean age in years	44 (range 20 to 65 years)
Mean weight in kg	60.8 (range 45.9 to 78.3 kg)
Mean height in cm	163.5 (range 150.4 to 194.6 cm)
BMI in kg/m^2	22.7 (range 19.2 to 28.9 kg/m^2)
Gender (n[%])	
Male	23 (43%)
Female	31 (57%)
Race (n[%])	
Asian	54 (100%)
Ethnicity (n[%])	
Not Hispanic or Latino	54 (100%)

BMI= 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 11-1］

3） 治験薬の投与状況

白人被験者では，プラセボが 15 名に 1 日 1 回 10 日間投与され，オピカポン 5 mg が 13 名に 1 日 1 回 10 日間（総投与量 50 mg），25 mg が 12 名に 1 日 1 回 10 日間（総投与量 250 mg），50 mg が 11 名に 1 日 1 回 10 日間（総投与量 500 mg）投与された.

日本人被験者では，プラセボが 14 名に 1 日 1 回 10 日間投与され，オピカポン 5 mg が 14 名に 1 日 1 回 10 日間（総投与量 50 mg），25 mg が 13 名に 1 日 1 回 10 日間（総投与量 250 mg），50 mg が 12 名に 1 日 1 回 10 日間（総投与量 500 mg）投与された．オピカポン 25 mg 群の 1 名（被験者からの申し出により治験を中止）には，オピカポン 25 mg が 3 回（総投与量 75 mg）投与された．

被験者はいずれも治験薬を朝に投与された．

2.7.6.15.3 薬物動態及び薬力学の結果

1） 薬物動態

（1） Day 1

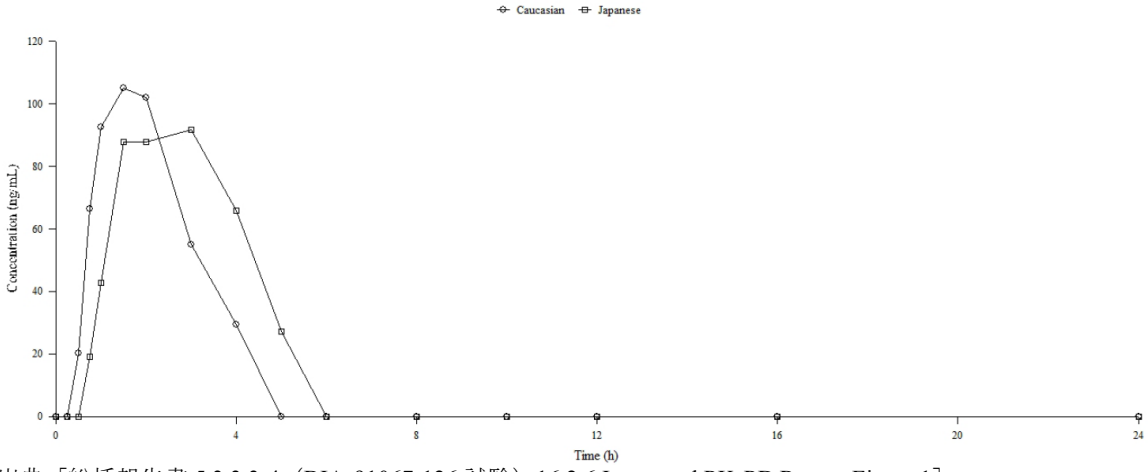
a） **オピカポン**

血漿中オピカポン

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.15-1～図 2.7.6.15-3 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-5 に示した．

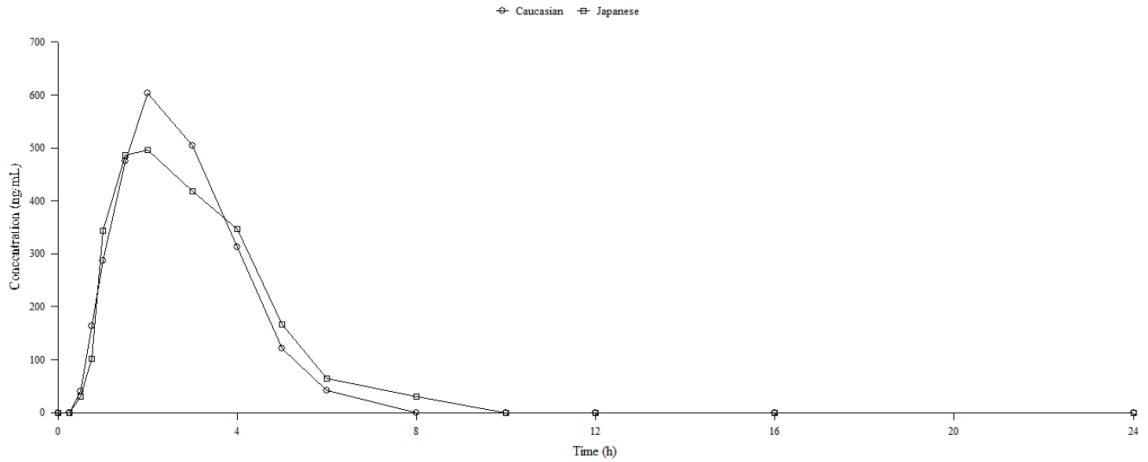
オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 1（オピカポン初回投与後）では，オピカポンの Cmax の平均値は 176 ng/mL（日本人のオピカポン 5 mg 群）～1736 ng/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群），AUClast の平均値は 267 ng·h/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～4438 ng·h/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．Tmax の中央値は 2.0 時間（日本人のオピカポン 5，25 及び 50 mg 群並びに白人のオピカポン 5 及び 25 mg 群）～3.0 時間（白人のオピカポン 50 mg 群），T1/2 の平均値は 0.72 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群）～1.3 時間（白人のオピカポン 50 mg 群）であった．

図 2.7.6.15-1　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）



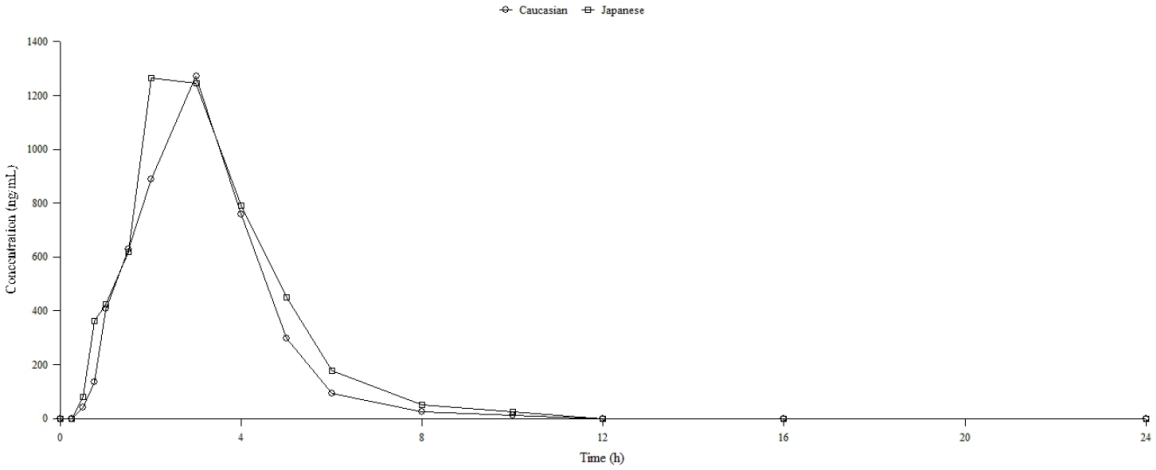
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 1］

図 2.7.6.15-2　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 2］

図 2.7.6.15-3　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 3］

表 2.7.6.15-5　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day1 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Japanese							
5 mg	176 (53.2)	2.0 (1.0-5.0)	319 (48.2)	357 (45.6)	0.72 (22.0)	16.0 (32.5)	16.7 (40.8)
25 mg	797 (40.5)	2.0 (1.0-8.0)	1886 (36.7)	1976 (34.1)	0.96 (40.0)	13.8 (29.1)	20.1 (71.0)
50 mg	1736 (21.9)	2.0 (0.75-5.0)	4438 (25.9)	4470 (25.7)	1.2 (33.1)	12.0 (29.9)	20.2 (46.2)
Matched Caucasian							
5 mg	182 (35.4)	2.0 (0.75-5.0)	267 (42.3)	338 (14.4)	0.75 (22.5)	15.1 (15.0)	16.3 (28.1)
25 mg	794 (49.3)	2.0 (1.5-4.0)	2013 (39.7)	2039 (39.1)	0.8 (34.8)	14.4 (45.8)	16.8 (64.8)
50 mg	1540 (32.0)	3.0 (1.5-3.0)	3727 (46.3)	3756 (46.2)	1.3 (57.9)	15.9 (44.5)	25.2 (45.4)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; CL/F = apparent volume of the central compartment cleared of drug per unit time; V/F = apparent volume of distribution.

C_{max} = Cmax ; t_{max} = Tmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $t_{1/2}$ = T1/2 ; CV% = 変動係数（%）.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table A］

Day 1 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-6 に示した.

オピカポン曝露のピーク値（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

なお，オピカポン各用量群のオピカポンの Tmax についても，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-6　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day1 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	95.18 (68.62;132.02) (64.15;141.21)	126.63 (88.71;180.75) (82.45;194.48)	120.36 (88.88;162.98) (83.51;173.46)
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	105.28 (74.73;148.31) (69.61;159.21)	96.06 (73.73;125.14) (69.80;132.19)	99.59 (76.65;129.39) (72.59;136.63)
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	115.16 (93.53;143.04) (89.48;149.52)	125.99 (96.68;164.20) (91.48;173.52)	125.95 (96.88;163.74) (91.72;172.95)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.=Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table B］

尿中オピカポン

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の尿中オピカポン濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

b） BIA 9-1079

血漿中 BIA 9-1079

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1079 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，血漿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

尿中 BIA 9-1079

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の尿中 BIA 9-1079 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

c） BIA 9-1100

血漿中 BIA 9-1100

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-7 に示した．

オピカポン 50 mg 群では，日本人及び白人のいずれにおいても，血漿中 BIA 9-1100 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，血漿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

オピカポン 5 又は 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 1（オピカポン初回投与後）では，BIA 9-1100 の Cmax の平均値は 24.0 ng/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～47.4 ng/mL（日本人のオピカポン 25 mg 群），AUClast の平均値は 395 ng·h/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～760 ng·h/mL（日本人のオピカポン 25 mg 群）であった．Tmax の中央値は 5.0 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群）～10.0 時間（白人のオピカポン 25 mg 群），T1/2 の平均値は 21.5 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群）～31.1 時間（白人のオピカポン 25 mg 群）であった．

表 2.7.6.15-7　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese					
5 mg	35.1 (43.6)	5.0 (3.0-12.0)	510 (53.5)	1212 (52.4)	21.5 (20.3)
25 mg	47.4 (29.6)	8.0 (4.0-10.0)	760 (27.9)	1861 (17.8)	26.4 (46.3)
50 mg	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -
Matched Caucasian					
5 mg	24.0 (34.2)	6.5 (3.0-16.0)	395 (49.8)	1092 (18.8)	23.9 (23.2)
25 mg	37.5 (42.0)	10.0 (4.0-12.0)	631 (52.5)	2308 (35.7)	31.1 (30.0)
50 mg	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; NA = Not Available; NC = Not Calculated.
C_{max} = Cmax ; t_{max} = Tmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $t_{1/2}$ = T1/2 ; CV% = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table C］

Day 1 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-8 に示した.

BIA 9-1100 曝露のピーク値（Cmax により評価）について，95%信頼区間を用いた場合には日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかったが，90%信頼区間を用いた場合にはオピカポン 5 及び 25 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意な差が認められた.

BIA 9-1100 曝露の程度（AUC により評価）について，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

なお，BIA 9-1100 の Tmax について，オピカポン 5 及び 25 mg 群では日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.15-8　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	140.58 (103.49;190.96) (97.11;203.50)	130.64 (77.08;221.42) (69.07;247.07)	NC - -
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	133.93 (100.65;178.23) (94.78;189.09)	164.44 (88.64;305.07) (77.99;346.70)	NC - -
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	NC - -	NC - -	NC - -

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian ; NC = Not calculated.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ；C_{max} = Cmax ；AUC_{0-t} = AUClast ；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table D］

尿中 BIA 9-1100

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の尿中 BIA 9-1100 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

d） BIA 9-1101

血漿中 BIA 9-1101

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1101 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，血漿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

尿中 BIA 9-1101

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の尿中 BIA 9-1101 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

e） BIA 9-1103

血漿中 BIA 9-1103

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-9 に示した。

オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 1（オピカポン初回投与後）では，BIA 9-1103 の Cmax の平均値は 22.4 ng/mL（日本人のオピカポン 5 mg 群）～262 ng/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群），AUClast の平均値は 270 ng·h/mL（日本人のオピカポン 5 mg 群）～4199 ng·h/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．Tmax の中央値は 6.0 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群並びに白人のオピカポン 5，25 及び 50 mg 群）～8.0 時間（日本人のオピカポン 25 mg 群），T1/2 の平均値は 22.8 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群）～28.6 時間（白人のオピカポン 50 mg 群）であった．

表 2.7.6.15-9　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese					
5 mg	22.4 (66.3)	6.0 (4.0-12.0)	270 (107)	1277 (65.4)	22.8 (33.7)
25 mg	132 (35.2)	8.0 (4.0-16.0)	2163 (41.3)	6703 (39.8)	28.3 (33.8)
50 mg	262 (24.5)	7.0 (5.0-16.0)	4199 (27.7)	9946 (40.2)	23.8 (26.2)
Matched Caucasian					
5 mg	27.2 (28.0)	6.0 (3.0-10.0)	416 (36.2)	1064 (46.8)	26.1 (30.1)
25 mg	164 (49.4)	6.0 (5.0-10.0)	2507 (49.3)	5402 (47.0)	27.7 (100)
50 mg	172 (44.8)	6.0 (5.0-12.0)	2925 (46.0)	7781 (65.9)	28.6 (28.4)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity.

C_{max} = Cmax ; t_{max} = Tmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $t_{1/2}$ = T1/2 ; CV% = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table E］

Day 1 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-10 に示した．

BIA 9-1103 曝露のピーク値（Cmax により評価）について，95%信頼区間を用いた場合にはオピカポン 5 及び 25 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった（オピカポン 25 mg 群では，90%信頼区間を用いた場合にも統計学的に有意な差は認められなかった）．90%信頼区間を用いた場合には，オピカポン 5 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差が認められた．

BIA 9-1103 曝露の程度（AUC により評価）について，オピカポン 25 mg 群では日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかったが，オピカポン 5 mg 群では日本人と白人の間に統計学的に有意な差が認められた．

BIA 9-1103 の Cmax 及び AUClast のいずれについても，オピカポン 50 mg 群では日本人と白人の間に統計学的に有意な差が認められた．

なお，オピカポン各用量群の BIA 9-1103 の Tmax については，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-10　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	72.55 (53.51;98.37) (50.26;104.73)	31.36 (13.84;71.04) (11.70;84.06)	NC - -
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	83.71 (62.67;111.82) (59.03;118.73)	87.38 (63.60;120.04) (59.55;128.20)	125.97 (86.46;183.53) (79.76;198.94)
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	162.45 (123.99;212.82) (117.21;225.15)	152.28 (115.23;201.35) (108.72;213.30)	138.60 (93.43;205.61) (85.95;223.50)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian ; NC = Not calculated.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ; C_{max} = Cmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table F］

尿中 BIA 9-1103

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の尿中 BIA 9-1103 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

f） BIA 9-1104

血漿中 BIA 9-1104

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1104 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-11 に示した．

オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 1（オピカポン初回投与後）では，BIA 9-1104 の Cmax の平均値は 11.6 ng/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～19.2 ng/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群），AUClast の平均値は 62.1 ng·h/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～294 ng·h/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．Tmax の中央値は 10.0 時間（日本人のオピカポン 5，25 及び 50 mg 群並びに白人のオピカポン 5 mg 群）～12.0 時間（白人のオピカポン 25 及び 50 mg 群），T1/2 の平均値は 21.0 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群）～56.5 時間（白人のオピカポン 50 mg 群）であった．

表 2.7.6.15-11 日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1104 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese					
5 mg	15.2 (31.5)	10.0 (5.0-10.0)	133 (98.2)	597 (41.8)	21.0 (37.9)
25 mg	14.3 (20.6)	10.0 (6.0-12.0)	158 (64.6)	964 (74.2)	47.9 (101)
50 mg	19.2 (22.8)	10.0 (6.0-12.0)	294 (34.6)	990 (31.1)	40.8 (54.1)
Matched Caucasian					
5 mg	11.6 (6.04)	10.0 (6.0-6.0)	62.1 (52.6)	531 NC	27.0 NC
25 mg	13.6 (16.7)	12.0 (8.0-16.0)	158 (58.6)	708 NC	37.5 NC
50 mg	16.9 (22.4)	12.0 (5.0-24.0)	254 (49.0)	1521 (39.2)	56.5 (32.3)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; NC = Not calculated.

C_{max} = Cmax ; t_{max} = Tmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $t_{1/2}$ = T1/2 ; CV% = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table G］

Day 1 の血漿中 BIA 9-1104 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-12 に示した．

BIA 9-1104 曝露のピーク値（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

なお，オピカポン各用量群の BIA 9-1104 の Tmax についても，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-12　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1104 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	NC - -	NC - -	NC - -
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	104.23 (90.93;119.48) (88.36;112.94)	103.99 (56.50;191.44) (49.72;217.54)	NC - -
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	113.20 (95.61;134.03) (92.30;138.84)	129.33 (80.01;209.05) (72.38;231.07)	NC - -

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian ; NC = Not calculated.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ; C_{max} = Cmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table H］

尿中 BIA 9-1104

尿中 BIA 9-1104 は，分析時点で測定方法が確立していなかったため測定しなかった．

g） BIA 9-1106

血漿中 BIA 9-1106

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-13 に示した。

オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 1（オピカポン初回投与後）では，BIA 9-1106 の Cmax の平均値は 11.9 ng/mL（日本人のオピカポン 5 mg 群）～83.3 ng/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群），AUClast の平均値は 6.66 ng·h/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～205 ng·h/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．Tmax の中央値は 1.5 時間（白人のオピカポン 5 mg 群）～3.0 時間（日本人のオピカ

ポン 5 及び 50 mg 群並びに白人のオピカポン 25 及び 50 mg 群），T1/2 の平均値は 1.16 時間（日本人のオピカポン 50 mg 群）～1.69 時間（日本人のオピカポン 25 mg 群）であった.

表 2.7.6.15-13　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Japanese					
5 mg	11.9 (9.56)	3.0 (1.5-8.0)	9.60 (72.0)	NC -	NC -
25 mg	44.3 (47.2)	2.5 (1.5-8.0)	97.8 (52.4)	165 (28.8)	1.69 (41.1)
50 mg	83.3 (36.1)	3.0 (1.5-5.0)	205 (47.5)	251 (33.9)	1.16 (48.1)
Matched Caucasian					
5 mg	14.4 (30.1)	1.5 (1.5-2.0)	6.66 (95.8)	NC -	NC -
25 mg	41.3 (28.4)	3.0 (1.5-4.0)	96.7 (34.2)	116 (22.4)	1.17 (28.3)
50 mg	67.4 (33.3)	3.0 (1.5-4.0)	149 (35.3)	200 (24.8)	1.44 (68.7)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; NC = Not calculated.

C_{max} = Cmax ; t_{max} = Tmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $t_{1/2}$ = T1/2 ; CV% = 変動係数（%）.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table I］

Day 1 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-14 に示した.

BIA 9-1106 曝露のピーク値（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

なお，オピカポン 25 及び 50 mg 群の BIA 9-1106 の Tmax についても，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.15-14　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	NC - -	NC - -	NC - -
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	99.53 (73.82;134.21) (69.39;142.78)	89.33 (59.30;134.56) (54.48;146.46)	NC - -
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	123.25 (93.26;162.88) (87.99;172.63)	128.78 (90.96;182.33) (84.59;196.05)	121.62 (95.64;154.66) (90.87;162.77)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.=Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ；C_{max} = Cmax ；AUC_{0-t} = AUClast ；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ；NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table J］

尿中 BIA 9-1106

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 及び 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 1 の尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-15 に示した.

Day 1 の BIA 9-1106 の fe は，日本人及び白人のいずれの用量群でも 4%未満であった.

表 2.7.6.15-15　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	A_e (mg)	Recovery (% Dose)	CLr (mL/min)
Japanese			
5 mg	0.180 (37.0)	2.53 (37.0)	NC -
25 mg	1.00 (47.2)	2.81 (47.2)	110 (34.8)
50 mg	2.41 (42.9)	3.38 (42.9)	176 (34.2)
Matched Caucasian			
5 mg	0.132 (43.8)	1.86 (43.8)	NC -
25 mg	0.966 (61.6)	2.71 (61.6)	142 (33.5)
50 mg	2.56 (50.1)	3.59 (50.1)	210 (41.8)

A_e = amount of dose excreted unchanged in urine; Recovery = Urine recovery expressed as % of dose; CLr = Renal clearance.
A_e = Ae ; Recovery = fe ; CV% ＝ 変動係数（%） ; NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table K］

（2） Day 10

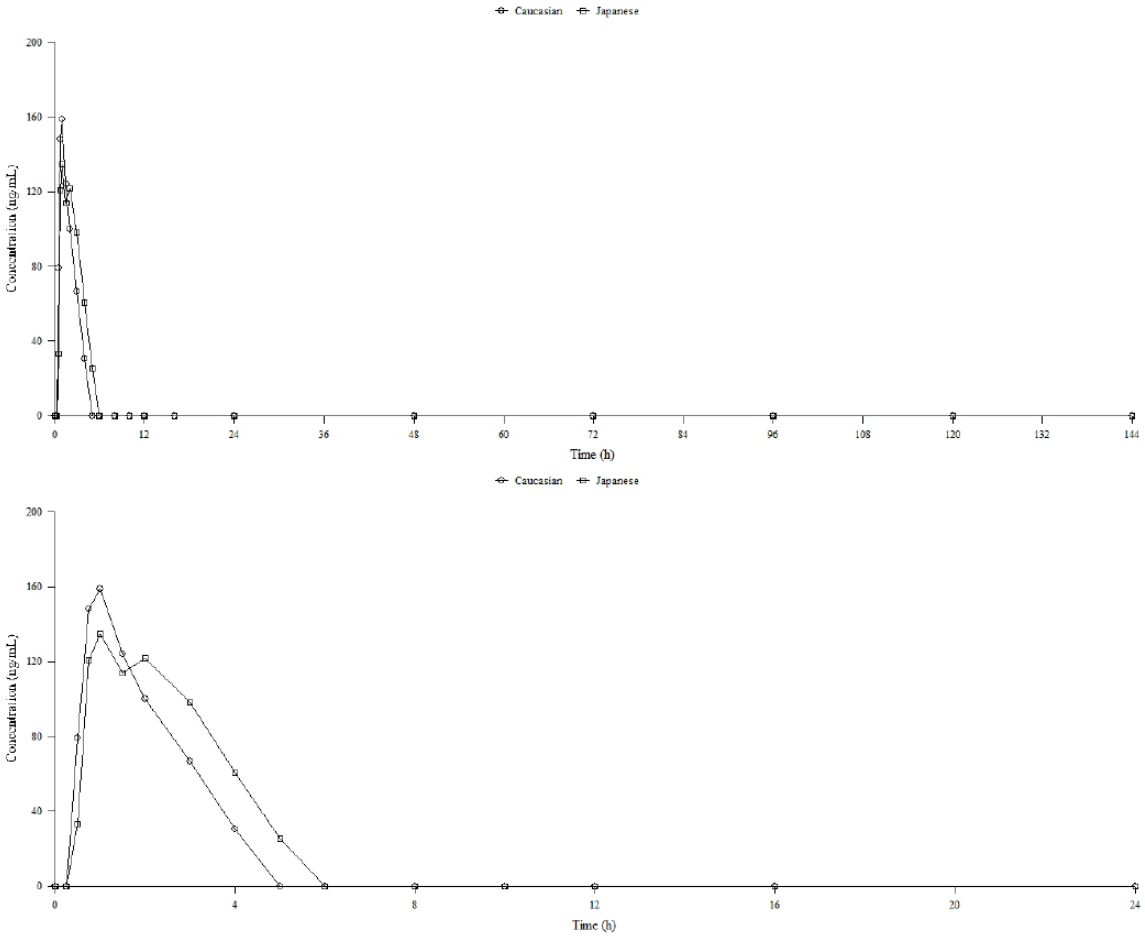
a） オピカポン

血漿中オピカポン

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.15-4～図 2.7.6.15-6 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-16 に示した．

オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 10（オピカポン最終投与後）では，オピカポンの Cmax の平均値は 226 ng/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～1785 ng/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群），AUClast の平均値は 349 ng·h/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～4464 ng·h/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．Tmax の中央値は 1.0 時間（白人のオピカポン 5 mg 群）～2.0 時間（日本人のオピカポン 5，25 及び 50 mg 群並びに白人のオピカポン 25 mg 群），T1/2 の平均値は 0.7 時間（白人のオピカポン 5 mg 群）～2.3 時間（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．また，Robs は 0.96（白人のオピカポン 25 mg 群）～1.47（日本人のオピカポン 5 mg 群）であった．

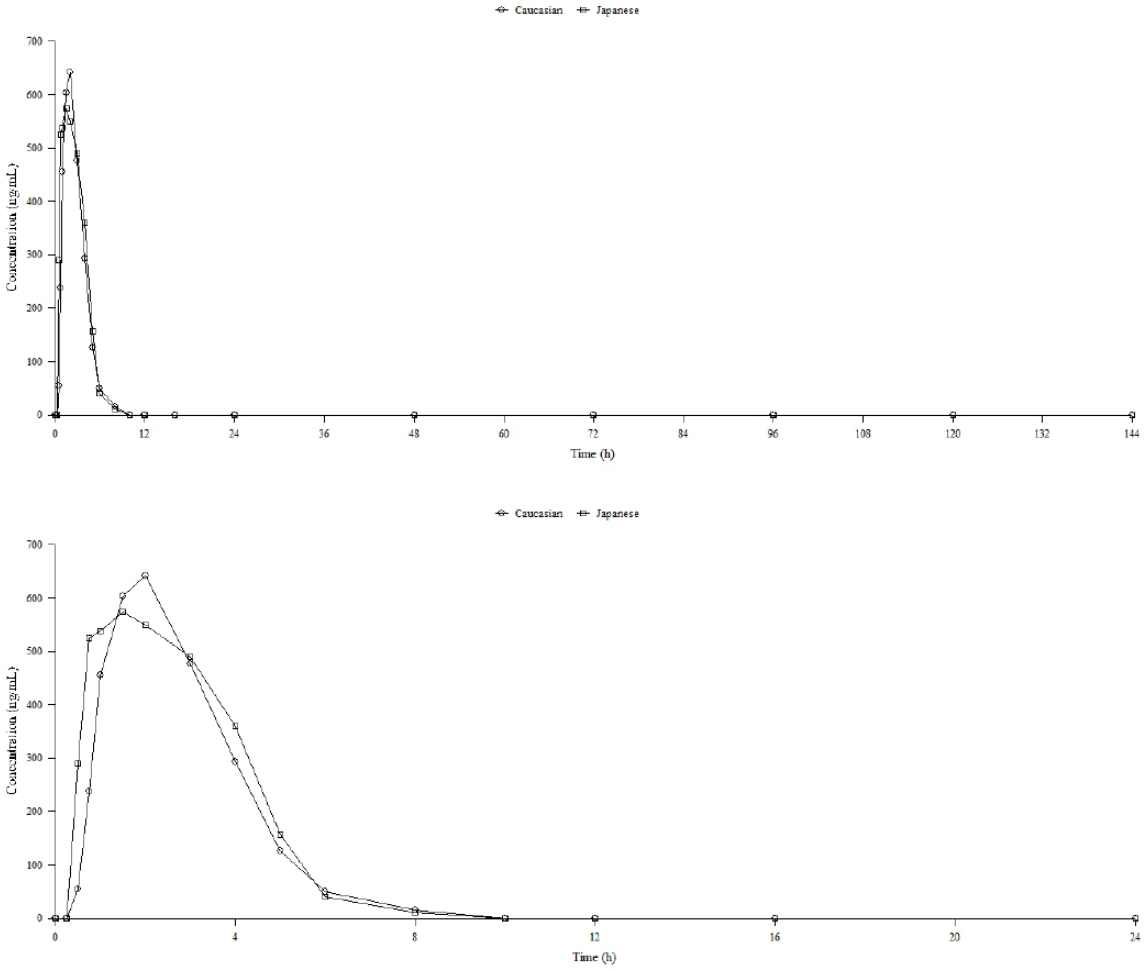
図 2.7.6.15-4　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）



Plasma concentration-time profile 0-24 h displayed to ease appraisal

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 17］

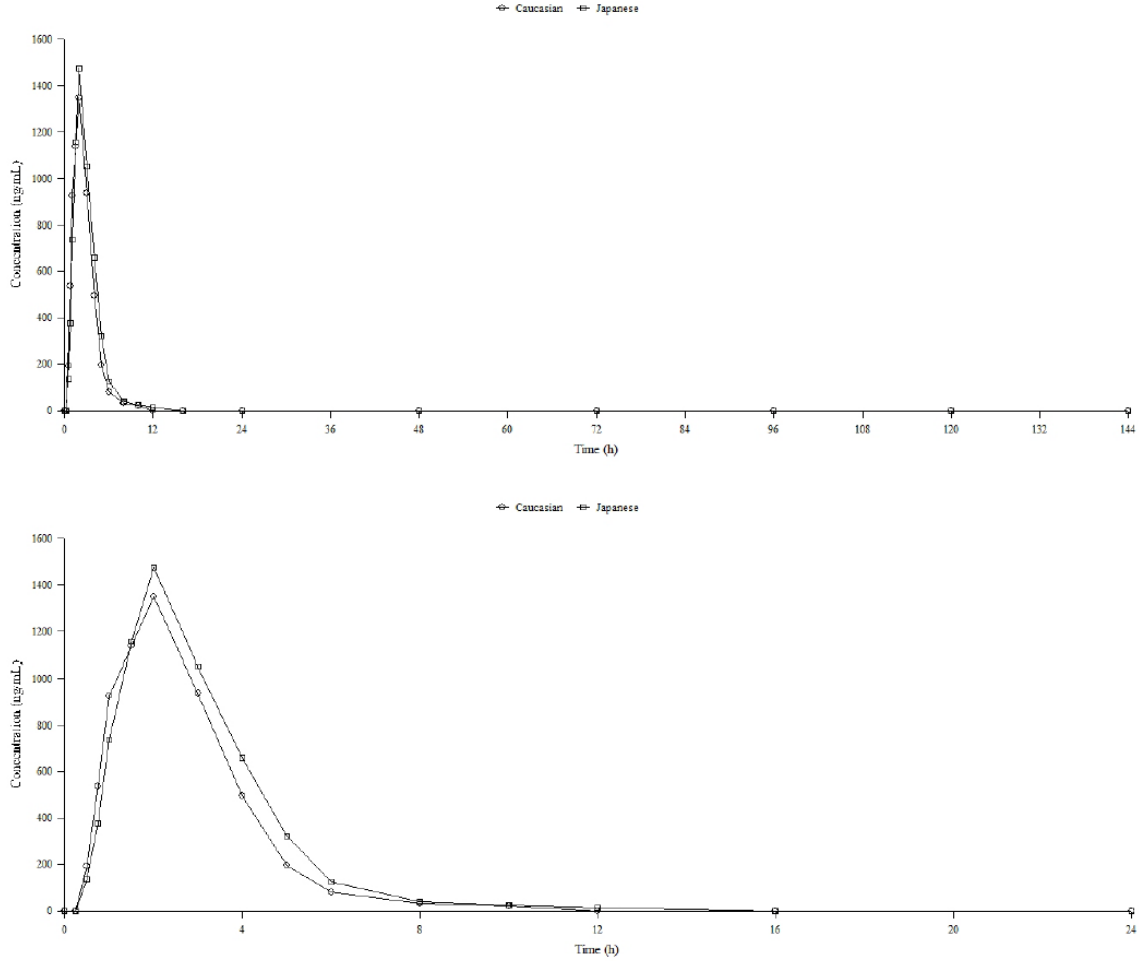
図 2.7.6.15-5　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）



Plasma concentration-time profile 0-24 h displayed to ease appraisal

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 18］

図 2.7.6.15-6　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-126 試験）



Plasma concentration-time profile 0-24 h displayed to ease appraisal

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 19］

表 2.7.6.15-16　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)	R_O
Japanese								
5 mg	276 (47.0)	2.0 (0.75-5.0)	441 (31.6)	465 (31.2)	0.8 (29.5)	12.3 (41.6)	15.3 (70.2)	1.47 (21.2)
25 mg	959 (28.5)	2.0 (0.5-4.0)	2222 (18.3)	2240 (18.1)	0.9 (17.1)	11.5 (18.4)	14.5 (23.9)	1.20 (24.5)
50 mg	1785 (24.1)	2.0 (1.0-4.0)	4464 (20.9)	4510 (20.8)	2.28 (42.0)	11.6 (22.4)	37.9 (49.2)	1.05 (28.9)
Matched Caucasian								
5 mg	226 (48.4)	1.0 (0.5-5.0)	349 (48.4)	409 (35.9)	0.7 (12.3)	17.5 (61.0)	15.0 (34.5)	1.17 (31.8)
25 mg	774 (46.6)	2.0 (1.0-4.0)	2024 (40.5)	2056 (39.7)	1.1 (20.1)	14.8 (53.6)	21.6 (38.9)	0.96 (15.2)
50 mg	1550 (42.2)	1.5 (0.5-3.0)	3999 (44.3)	4028 (44.3)	1.4 (49.8)	14.8 (45.8)	25.5 (19.1)	1.08 (13.8)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; CL/F = apparent volume of the central compartment cleared of drug per unit time; V/F = apparent volume of distribution; R_O = observed accumulation ratio.

C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；Ro = Robs；CV% ＝ 変動係数（%）.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table N］

Day 10 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-17 に示した.

オピカポン曝露のピーク値（Cmax により評価）について，90%信頼区間を用いた場合にはオピカポン 25 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差が認められたが，5 及び 50 mg 群では統計学的に有意な差は認められず，95%信頼区間を用いた場合にはいずれの用量群でも統計学的に有意な差は認められなかった.

オピカポン曝露の程度（AUClast により評価）について，90%信頼区間を用いた場合にはオピカポン 5 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差が認められたが，25 及び 50 mg 群では統計学的に有意な差は認められず，95%信頼区間を用いた場合にはいずれの用量群でも統計学的に有意な差は認められなかった.

なお，オピカポン各用量群の Tmax については，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.15-17　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	123.32 (84.21;180.58) (77.86;195.32)	136.25 (100.51;184.69) (94.42;196.62)	114.80 (89.81;146.75) (85.36;154.39)
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	134.02 (100.73;178.32) (94.94;189.18)	118.09 (93.14;149.71) (88.68;157.24)	116.75 (60.49;139.51) (88.31;154.36)
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	120.32 (95.13;152.20) (90.57;159.85)	119.18 (93.11;152.56) (88.43;160.62)	119.57 (93.44;152.99) (88.76;161.07)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ；C_{max} = Cmax ；AUC_{0-t} = AUClast ；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table O］

Day 1 と Day 10 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-18 に示した．

オピカポン曝露のピーク値（Cmax により評価）について，日本人のオピカポン 5 mg 群で，Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差が認められた．この統計学的に有意な差は日本人のオピカポン 25 及び 50 mg 群では認められなかったため，日本人のオピカポン 5 mg 群の Day 1 及び Day 10 の変動係数が大きいことに関連している可能性があると考えられた．

オピカポン曝露の程度（AUClast により評価）について，日本人のオピカポン 5 及び25 mg 群で，Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差が認められた（オピカポン 25 mg 群は 90%信頼区間を用いた場合）．統計学的に有意な差は，日本人のオピカポン 25 及び 50 mg 群では認められず（オピカポン 25 mg 群は 95%信頼区間を用いた場合），これは有意な差はないものの Day 1 の Cmax の値が低く，変動係数が大きいことが AUClast に影響を与えたことに関連している可能性があると考えられた．

なお，日本人及び白人のいずれにおいても，オピカポン各用量群の Tmax で Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-18　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
Japanese			
5 mg OPC (Day10/Day 1)	154.53 (110.58;215.93) (103.25;231.27)	143.15 (111.63;186.56) (106.08;193.17)	133.27 (103.83;171.05) (98.60;180.12)
25 mg OPC (Day10/Day 1)	125.95 (98.86;160.46) (94.05;168.66)	122.61 (102.35;146.88) (98.61;152.44)	117.05 (98.75;138.73) (93.34;134.68)
50 mg OPC (Day10/Day 1)	102.49 (86.08;122.02) (83.02;126.52)	101.87 (85.36;121.57) (82.28;126.12)	102.10 (85.77;121.53) (82.72;126.01)
Caucasian			
5 mg OPC (Day10/Day 1)	119.26 (81.79;173.91) (75.67;187.99)	133.04 (88.64;199.69) (81.51;217.15)	115.08 (92.63;142.98) (88.49;149.66)
25 mg OPC (Day10/Day 1)	98.94 (66.83;146.45) (61.58;158.94)	99.73 (72.22;137.73) (67.51;147.33)	100.21 (73.08;137.43) (68.42;146.79)
50 mg OPC (Day10/Day 1)	98.52 (75.11;129.23) (70.96;136.79)	107.69 (77.71;149.24) (72.57;159.80)	107.58 (77.69;148.99) (72.56;159.50)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ；C_{max} = Cmax ；AUC_{0-t} = AUClast ；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table P］

尿中オピカポン

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の尿中オピカポン濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった.

b） BIA 9-1079

血漿中 BIA 9-1079

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1079 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，血漿中薬物動態パラメータを算出できなかった.

尿中 BIA 9-1079

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の尿中 BIA 9-1079 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

c） BIA 9-1100

血漿中 BIA 9-1100

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-19 に示した．

オピカポン 50 mg 群では，日本人及び白人のいずれにおいても，血漿中 BIA 9-1100 濃度はすべての評価時点で定量下限未満であったため，血漿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

オピカポン 5 又は 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 10（オピカポン最終投与後）では，BIA 9-1100 の Cmax の平均値は 14.5 ng/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～20.7 ng/mL（日本人のオピカポン 25 mg 群），AUClast の平均値は 157 ng·h/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～294 ng·h/mL（日本人のオピカポン 25 mg 群及び白人のオピカポン 25 mg 群）であった．Tmax の中央値は 4.0 時間（日本人のオピカポン 25 mg 群）～15.3 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群），T1/2 の平均値は 21.5 時間（日本人のオピカポン 25 mg 群）～51.6 時間（白人のオピカポン 25 mg 群）であった．また，Robs は 0.07（白人のオピカポン 25 mg 群）～0.51（日本人のオピカポン 5 mg 群）であった．

表 2.7.6.15-19　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	R_O
Japanese						
5 mg	16.4 (33.5)	15.3 (10.6-27.5)	218 (80.3)	973 (56.8)	29.8 (63.1)	0.51 (12.1)
25 mg	20.7 (17.8)	4.0 (3.0-8.0)	294 (43.3)	662 (45.8)	21.5 (56.5)	0.38 NC
50 mg	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -
Matched Caucasian						
5 mg	14.5 (22.9)	5.0 (2.0-12.0)	157 (57.3)	703 NC	28.3 NC	0.47 NC
25 mg	17.6 (26.7)	8.0 (1.0-12.0)	294 (40.6)	1258 (49.3)	51.6 (43.5)	0.07 (0.44)
50 mg	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; R_O = accumulation ratio; NA = Not available; NC = Not calculated.

C_{max} = Cmax ; t_{max} = Tmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $t_{1/2}$ = T1/2 ; Ro = Robs ; CV% = 変動係数（%）.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table Q］

Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-20 に示した．

BIA 9-1100 曝露のピーク値（Cmax により評価）について，90%信頼区間を用いた場合にはオピカポン 25 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差が認められたが，5 mg 群では認められず，95%信頼区間を用いた場合にはオピカポン 5 及び 25 mg 群のいずれでも統計学的に有意な差は認められなかった．

BIA 9-1100 曝露の程度（AUC により評価）について，オピカポン 5 及び 25 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

なお，BIA 9-1100 の Tmax については，日本人と白人の間で，オピカポン 5 及び 25 mg 群いずれでも統計学的に有意な差が認められた．

表 2.7.6.15-20　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	109.76 (80.01;136.89) (84.03;143.37)	77.84 (27.27;222.18) (21.89;276.76)	NC - -
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	118.78 (101.00;139.68) (97.66;144.47)	82.31 (43.44;155.95) (38.04;178.09)	NC - -
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	NC - -	NC - -	NC - -

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian ; NC = Not calculated.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ；C_{max} = Cmax ；AUC_{0-t} = AUClast ；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table R］

Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-21 に示した．

オピカポン反復投与に関連して長時間持続する COMT 阻害作用から予想されるように，血漿中 BIA 9-1100 濃度は，オピカポンを 1 日 1 回 10 日間の反復投与後，有意に減少した．

表 2.7.6.15-21　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1100 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
Japanese			
5 mg OPC (Day10/Day 1)	49.01 (37.76;63.64) (35.78;67.14)	24.84 (10.93;56.41) (9.24;66.75)	NC - -
25 mg OPC (Day10/Day 1)	44.86 (37.56;53.58) (36.21;55.57)	30.47 (17.59;52.76) (15.71;59.07)	NC - -
50 mg OPC (Day10/Day 1)	NC - -	NC - -	NC - -
Caucasian			
5 mg OPC (Day10/Day 1)	62.78 (48.76;80.82) (46.20;85.32)	41.68 (23.50;73.94) (20.78;83.61)	NC - -
25 mg OPC (Day10/Day 1)	50.58 (37.55;68.14) (35.28;72.53)	60.87 (29.63;125.04) (25.48;145.39)	NC - -
50 mg OPC (Day10/Day 1)	NC - -	NC - -	NC - -

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ; C_{max} = Cmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table S］

尿中 BIA 9-1100

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の尿中 BIA 9-1100 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

d） BIA 9-1101

血漿中 BIA 9-1101

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1101 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，血漿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

尿中 BIA 9-1101

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の尿中 BIA 9-1101 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった．

e） BIA 9-1103

血漿中 BIA 9-1103

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-22 に示した。

オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 10（オピカポン最終投与後）では，BIA 9-1103 の Cmax の平均値は 112 ng/mL（日本人のオピカポン 5 mg 群）～808 ng/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群），AUClast の平均値は 8370 ng·h/mL（日本人のオピカポン 5 mg 群）～64709 ng·h/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．Tmax の中央値は 2.5 時間（日本人のオピカポン 50 mg 群）～5.5 時間（白人のオピカポン 25 mg 群），T1/2 の平均値は 94.1 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群）～114 時間（白人のオピカポン 25 mg 群）であった．また，Robs は 3.76（日本人のオピカポン 50 mg 群）～6.57（日本人のオピカポン 5 mg 群）であった．

表 2.7.6.15-22　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	R_O
Japanese						
5 mg	112 (49.1)	4.50 (2.0-16.0)	8370 (62.1)	13928 (55.2)	94.1 (35.1)	6.57 (31.2)
25 mg	535 (32.9)	4.00 (3.0-24.0)	43472 (31.9)	80256 (43.4)	112 (17.9)	4.81 (25.1)
50 mg	808 (18.8)	2.50 (3.0-8.0)	64709 (21.7)	104521 (25.7)	99.3 (15.9)	3.76 (15.7)
Matched Caucasian						
5 mg	124 (31.0)	5.00 (4.0-10.0)	9968 (33.7)	16634 (38.4)	103 (23.8)	5.36 (17.3)
25 mg	513 (35.1)	5.50 (4.0-10.0)	43136 (36.7)	74265 (38.8)	114 (18.3)	4.63 (20.2)
50 mg	607 (42.7)	5.00 (4.0-10.0)	50433 (45.0)	83193 (44.9)	105 (10.3)	4.29 (21.7)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; R_O = accumulation ratio.

C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；Ro = Robs；CV% ＝ 変動係数（%）.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table T］

Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-23 に示した.

BIA 9-1103 曝露のピーク値（Cmax により評価）について，オピカポン 5 及び 25 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

BIA 9-1103 曝露の程度（AUC により評価）について，オピカポン 5 及び 25 mg 群で日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

BIA 9-1103 の Cmax 及び AUClast のいずれについても，オピカポン 50 mg 群では日本人と白人の間で統計学的に有意な差が認められた.

なお，オピカポン各用量群の BIA 9-1103 の Tmax については，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.15-23　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	84.84 (66.15;108.81) (62.85;114.52)	73.56 (52.46;103.14) (48.94;110.57)	77.98 (56.47;107.67) (52.85;115.06)
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	104.36 (81.13;134.25) (77.0;141.43)	101.50 (79.00;130.39) (75.00;137.34)	105.75 (80.20;139.46) (75.73;147.68)
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	142.98 (111.44;183.46) (105.79;193.24)	137.76 (106.40;178.36) (100.82;188.24)	133.78 (102.28;174.98) (96.71;185.06)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table U］

Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-24 に示した．

BIA 9-1103 曝露の蓄積率のピーク値（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について，Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差が認められた．

表 2.7.6.15-24　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1103 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
Japanese			
5 mg OPC (Day10/Day 1)	534.05 (383.83;743.05) (358.69;795.14)	5864.72 (2616.54;13145.21) (2217.24;15512.46)	NC - -
25 mg OPC (Day10/Day 1)	407.75 (318.94;521.27) (303.23;548.29)	2079.93 (1587.38;2725.31) (1501.54;2881.12)	1192.84 (859.07;1656.27) (801.99;1774.15)
50 mg OPC (Day10/Day 1)	312.32 (264.99;368.09) (256.10;380.88)	1564.30 (1298.68;1884.25) (1249.43;1958.52)	1102.07 (850.14;1428.64) (805.16;1508.46)
Caucasian			
5 mg OPC (Day10/Day 1)	456.69 (374.39;557.08) (359.35;580.39)	2500.01 (1871.27;3340.01) (1762.70;3545.75)	NC - -
25 mg OPC (Day10/Day 1)	327.08 (242.38;441.39) (227.70;469.86)	1790.55 (1323.68;2422.09) (1242.85;2579.62)	1420.83 (1037.42;1945.94) (970.97;2079.11)
50 mg OPC (Day10/Day 1)	354.84 (252.42;498.81) (235.04;535.69)	1729.19 (1228.09;2434.74) (1143.15;2615.66)	1141.79 (771.39;1690.03) (710.29;1835.43)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ; C_{max} = Cmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table V］

尿中 BIA 9-1103

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の尿中 BIA 9-1103 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，尿中薬物動態パラメータを算出できなかった.

f）　BIA 9-1104

血漿中 BIA 9-1104

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1 ～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1104 濃度は多くの評価時点で定量下限未満であったため，血漿中薬物動態パラメータを算出できなかった.

尿中 BIA 9-1104

尿中 BIA 9-1104 は，分析時点で測定方法が確立していなかったため測定しなかった.

g） BIA 9-1106

血漿中 BIA 9-1106

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-25 に示した．

オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 10（オピカポン最終投与後）では，BIA 9-1106 の Cmax の平均値は 14.7 ng/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～92.9 ng/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群），AUClast の平均値は 12.5 ng·h/mL（白人のオピカポン 5 mg 群）～231 ng·h/mL（日本人のオピカポン 50 mg 群）であった．Tmax の中央値は 1.5 時間（白人のオピカポン 5 及び 50 mg 群）～2.0 時間（日本人のオピカポン 25 及び 50 mg 群並びに白人のオピカポン 25 mg 群），T1/2 の平均値は 1.37 時間（日本人のオピカポン 50 mg 群）～1.85 時間（白人のオピカポン 5 mg 群）であった．また，Robs は 1.00（日本人のオピカポン 50 mg 群）～1.28（日本人のオピカポン 25 mg 群）であった．

表 2.7.6.15-25　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	R_O
Japanese						
5 mg	16.0 (26.3)	1.75 (0.75-4.0)	13.8 (73.5)	NC -	NC -	NC -
25 mg	59.4 (45.6)	2.0 (1.0-4.0)	124 (44.1)	164 (31.7)	1.55 (50.6)	1.28 (36.3)
50 mg	92.9 (40.0)	2.0 (1.5-4.0)	231 (44.5)	272 (38.9)	1.37 (31.1)	1.00 (16.6)
Matched Caucasian						
5 mg	14.7 (20.0)	1.5 (0.75-1.5)	12.5 (77.5)	57.9 NC	1.85 NC	NC -
25 mg	44.0 (35.7)	2.0 (1.5-4.0)	106 (31.6)	157 (26.2)	1.81 (29.8)	1.04 (24.8)
50 mg	73.3 (53.2)	1.5 (0.75-4.0)	169 (42.0)	210 (28.6)	1.56 (57.3)	1.07 (15.2)

C_{max} = maximum observed plasma concentration; t_{max} = time taken to reach C_{max} (t_{max} values are median with range values in parentheses); $t_{1/2}$ = terminal plasma half-life; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to last time point with concentrations above the lower limit of quantitation; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time zero to infinity; R_O = accumulation ratio; NC = Not calculated.

C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2；Ro = Robs；CV% ＝ 変動係数（%）．

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table W］

Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-26 に示した．

BIA 9-1106 曝露のピーク値（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

なお，オピカポン各用量群の BIA 9-1106 の Tmax についても，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-26　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	107.66 (89.64;129.30) (86.25;134.39)	109.15 (58.16;204.85) (50.94;233.87)	NC - -
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	131.06 (98.80;173.88) (93.18;184.36)	111.47 (85.14;145.95) (80.52;154.32)	102.67 (81.46;129.40) (77.59;135.86)
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	131.31 (94.32;182.79) (88.03;198.85)	133.89 (96.87;185.06) (90.55;197.98)	124.38 (95.52;161.96) (90.36;171.21)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン ; C_{max} = Cmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table X］

Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-27 に示した．

BIA 9-1106 曝露の程度（AUCinf により評価）について，白人のオピカポン 25 mg 群で Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差が認められた．統計学的に有意な差は，白人のオピカポン 50 mg 群では認められず，被験者の多くで推定範囲が 20%を超えたため，慎重な解析が必要とされたことと関連している可能性があると考えられた．

表 2.7.6.15-27　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 と Day 10 の血漿中 BIA 9-1106 の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比（Day 10／Day 1）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI) (95%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI) (95%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI) (95%CI)
Japanese			
5 mg OPC (Day10/Day1)	NC - -	NC - -	NC - -
25 mg OPC (Day10/Day1)	136.96 (99.78;187.98) (93.94;200.64)	138.97 (93.14;207.35) (85.78;225.14)	NC - -
50 mg OPC (Day10/Day1)	110.14 (82.93;146.27) (78.18;155.16)	115.84 (80.94;166.71) (74.62;179.81)	106.48 (78.83;143.82) (73.97;153.26)
Caucasian			
5 mg OPC (Day10/Day1)	NC - -	NC - -	NC - -
25 mg OPC (Day10/Day1)	104.01 (81.50;132.74) (77.45;139.67)	111.36 (87.38;141.93) (83.07;149.30)	134.16 (110.92;162.27) (106.52;168.97)
50 mg OPC (Day10/Day1)	103.38 (74.36;143.73) (69.40;153.99)	111.42 (82.82;149.88) (77.84;159.48)	104.12 (85.37;126.97) (81.86;132.42)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
OPC＝ オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table Y］

尿中 BIA 9-1106

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 10 の尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-28 に示した.

Day 10 の BIA 9-1106 の fe は，日本人及び白人のいずれの用量群でも算出できなかった.

表 2.7.6.15-28　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の尿中 BIA 9-1106 の薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-126 試験）

	A_e (mg)	Recovery (% Dose)	CLr (mL/min)
Japanese			
5 mg	0.260 (33.8)	NC -	NC -
25 mg	1.36 (28.6)	NC -	145 (44.8)
50 mg	2.46 (45.6)	NC -	173 (42.6)
Matched Caucasian			
5 mg	0.199 (51.9)	NC -	79.3 NC
25 mg	1.19 (41.0)	NC -	133 (39.0)
50 mg	2.37 (42.0)	NC -	198 (34.8)

A_e = amount of dose excreted unchanged in urine; Recovery = Urine recovery expressed as % of dose; CLr = Renal clearance.
A_e = Ae；Recovery = fe；CV% ＝ 変動係数（%）；NC = Not Calculated.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table Z］

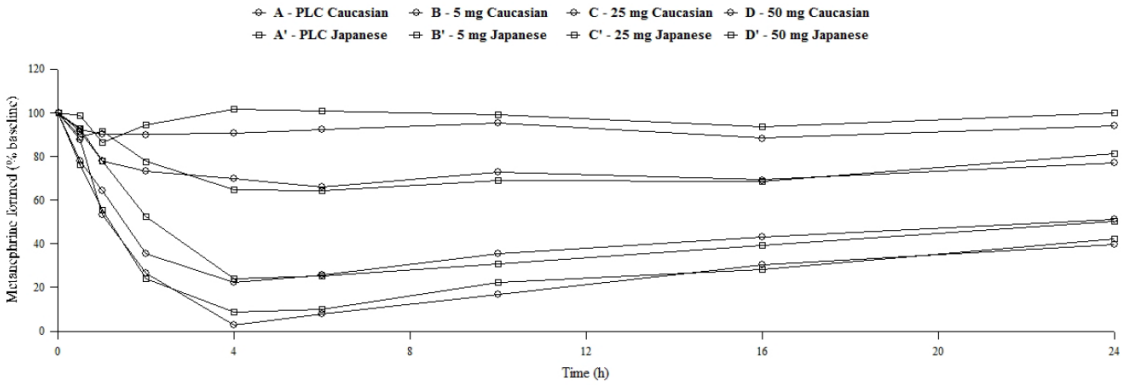
2）　薬力学

（1）　Day 1

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときのベースライン（Day 1 投与前）に対する Day 1 の相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.15-7 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.15-29 に示した．

オピカポン 5～50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 1（治験薬初回投与後）では，最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 2.71 時間（日本人のオピカポン 50 mg 群）～6.71 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群），S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の平均値は 46.1%（白人のオピカポン 5 mg 群）～97.4%（白人のオピカポン 50 mg 群）であった．いずれの用量群でも，日本人と白人の間に明らかな違いは認められなかった．

図 2.7.6.15-7　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのベースラインに対する Day 1 の相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-126 試験）



平均値
PLC = プラセボ；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 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 16］

表 2.7.6.15-29　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-126 試験）

	E_0 (ng/mL/min)	E_{max} (ng/mL/min)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (ng/mL/min.h)
Japanese					
Placebo	43.8±24.2	34.5±22.0	5.96±6.74	21.9±18.9	1024±501
5 mg	52.3±23.1	30.1±18.6	6.71±4.34	47.5±25.7	903±418
25 mg	49.3±17.0	9.71±7.29	6.04±4.85	82.1±13.6	474±175
50 mg	69.3±26.0	2.83±5.23	2.71±1.66	96.9±5.86	461±242
Matched Caucasian					
Placebo	47.1±20.4	36.1±20.5	6.29±7.03	27.6±22.9	1040±468
5 mg	50.9±17.6	30.9±16.7	6.23±5.02	46.1±25.3	881±399
25 mg	49.2±18.7	9.28±15.0	2.96±1.60	85.4±20.8	476±440
50 mg	62.6±19.3	1.07±3.54	3.50±1.18	97.4±8.57	398±155

E_0 = baseline value; E_{max} = maximum observed effect; t_{Emax} = time taken to reach E_{max}; AUEC = area under the effect-time curve.
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；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table L］

Day 1 の S-COMT 活性の主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-30 に示した.

S-COMT 活性の Emax 及び AUEC について，いずれの用量群でも日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった.

なお，オピカポン各用量群の S-COMT 活性の TEmax についても，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-30　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 の S-COMT 活性の主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	E_{max} PE (90%CI) (95%CI)	$AUEC_{0-\tau}$ PE (90%CI) (95%CI)
Placebo (Jap./Cauc.)	72.29 (46.52;112.31) (42.50;122.94)	98.78 (72.48;134.62) (68.02;143.45)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	101.48 (73.95;139.24) (69.29;148.60)	104.43 (68.58;159.03) (62.89;173.40)
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	99.22 (82.82;118.87) (79.79;123.39)	140.80 (80.39;246.59) (71.62;276.83)
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	99.74 (93.97;105.85) (92.81;107.17)	103.08 (65.91;161.22) (60.04;176.98)

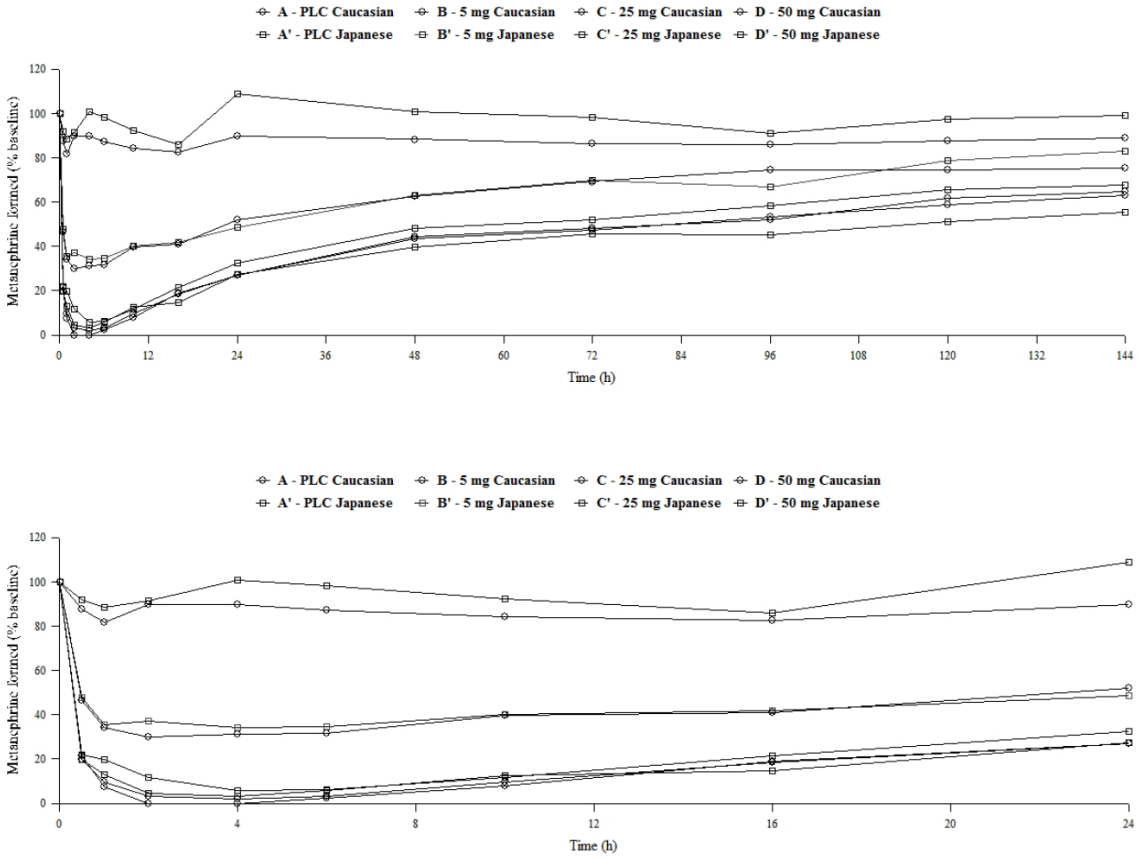
PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max}＝Emax；$AUEC_{0-\tau}$ ＝ AUECtau（＝AUEC24h）．
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table M］

（2） Day 10

日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときのベースライン（Day 1 投与前）に対する Day 10 の相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.15-8 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.15-31 に示した．

オピカポン 5～50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの日本人及び白人の Day 10（治験薬最終投与後）では，最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 1.18 時間（白人のオピカポン 50 mg 群）～6.07 時間（日本人のオピカポン 5 mg 群），S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の平均値は 75.0%（日本人のオピカポン 5 mg 群）～100%（白人のオピカポン 50 mg 群）であった．いずれの用量群でも，日本人と白人の間に明らかな違いは認められなかった．

図 2.7.6.15-8　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのベースラインに対する Day10 の相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-126 試験）



S-COMT activity-time profile 0-24 h displayed to ease appraisal

平均値

PLC＝ プラセボ；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 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 29］

表 2.7.6.15-31　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の S-COMT活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-126 試験）

	E_0 (ng/mL/min)	E_{max} (ng/mL/min)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (ng/mL/min.h)	$AUEC_{0-144}$ (ng/mL/min.h)
Japanese						
Placebo	43.8±24.2	33.7±22.4	17.8±33.6	26.0±15.2	993±494	6167±3006
5 mg	52.3±23.1	13.6±8.55	6.07±7.32	75.0±17.3	512±227	4837±1875
25 mg	49.7±17.7	2.51±4.79	2.42±1.79	95.5±8.83	207±137	3459±1043
50 mg	69.3±26.0	1.82±4.40	1.75±0.941	97.9±5.21	229±162	3939±1750
Caucasian						
Placebo	47.1±20.4	34.5±18.4	11.9±12.9	27.8±22.0	971±476	5914±2855
5 mg	50.9±17.6	13.3±11.7	2.00±1.22	78.0±18.8	487±275	4699±1682
25 mg	49.2±18.7	0.730±2.53	1.42±1.04	97.0±3.33	161±129	3135±1155
50 mg	62.6±19.3	0.00±0.00	1.18±0.560	100±0.00	194±92.8	3920±1245

E_0 = baseline value; E_{max} = maximum observed effect; t_{Emax} = time taken to reach E_{max}; AUEC = area under the effect-time curve.
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；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；$AUEC_{0-144}$ = AUEC144h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table AA］

Day 10 の S-COMT 活性の主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6.15-32 に示した．

S-COMT 活性の Emax 及び AUEC について，いずれの用量群でも日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

なお，オピカポン各用量群の S-COMT 活性の TEmax についても，日本人と白人の間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-32　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 若しくは 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 10 の S-COMT 活性の主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，人種間の幾何平均値の比（日本人健康成人／白人健康成人）の点推定値並びにその 90%及び 95%信頼区間（BIA-91067-126 試験）

Comparison	E_{max} PE (90%CI) (95%CI)	$AUEC_{0-\tau}$ PE (90%CI) (95%CI)	$AUEC_{0-144}$ PE (90%CI) (95%CI)
Placebo (Jap./Cauc.)	91.31 (63.53;131.22) (58.98;141.36)	105.89 (75.16;149.19) (70.06;160.06)	109.87 (74.57;161.88) (64.87;175.27)
5 mg OPC (Jap./Cauc.)	96.25 (82.35;112.49) (79.75;116.16)	105.16 (71.23;139.09) (64.24;146.08)	100.49 (74.50;135.54) (70.05;144.15)
25 mg OPC (Jap./Cauc.)	96.03 (91.16;101.17) (90.18;102.27)	128.59 (71.82;185.37) (60.06;197.12)	111.63 (86.20;144.56) (87.71;152.50)
50 mg OPC (Jap./Cauc.)	97.75 (94.92;100.67) (94.35;101.30)	92.66 (48.03;178.75) (41.89;205.00)	94.80 (68.83;130.58) (64.38;139.59)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; Jap. = Japanese ; Cauc.= Caucasian.
単位［%］
OPC＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max}＝Emax；$AUEC_{0-\tau}$ ＝ AUECtau（＝AUEC24h）；$AUEC_{0-144}$＝AUEC144h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Table BB］

3）　薬物動態と薬力学との関係

ドパミン及びその代謝物の生合成又は分解に作用する酵素群の遺伝的変異は，パーキンソン病への疾患感受性に関連し，治療に対する反応性に影響する可能性がある．ヒト組織中の COMT 活性の程度には遺伝子多型があり，低活性型（$COMT^{L/L}$），中活性型（$COMT^{L/H}$）及び高活性型（$COMT^{H/H}$）と示される．この多型には酵素の 2 つの対立遺伝子（$COMT^{H}$ 及び $COMT^{L}$）が関与し，共優性として発現する．この多型には民族差があり，白人ではアジア人及びアフリカ人に比べて低活性型（$COMT^{L/L}$）が多く，このことが非白人ではパーキンソン病の罹患率が低いことと関連している可能性がある．

本治験では，COMT 遺伝子型について被験者集団の分布が適切に調整されていなかったため，中／高活性型（$COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$）併合集団，中活性型（$COMT^{L/H}$）単独集団及び高活性型（$COMT^{H/H}$）単独集団に分けて，日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5，25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間（Day 1～Day 10）反復経口投与したときの Day 1（オピカポン初回投与後）及び Day 10（オピカポン最終投与後）での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値を人種間で比較した．日本人及び白人のオピカポン 5 mg 群の $COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$ 併合集団について図 2.7.6.15-9 に，オピカポン 25 mg 群の $COMT^{L/H}$ 単独集団及び $COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$ 併合集団についてそれぞれ図

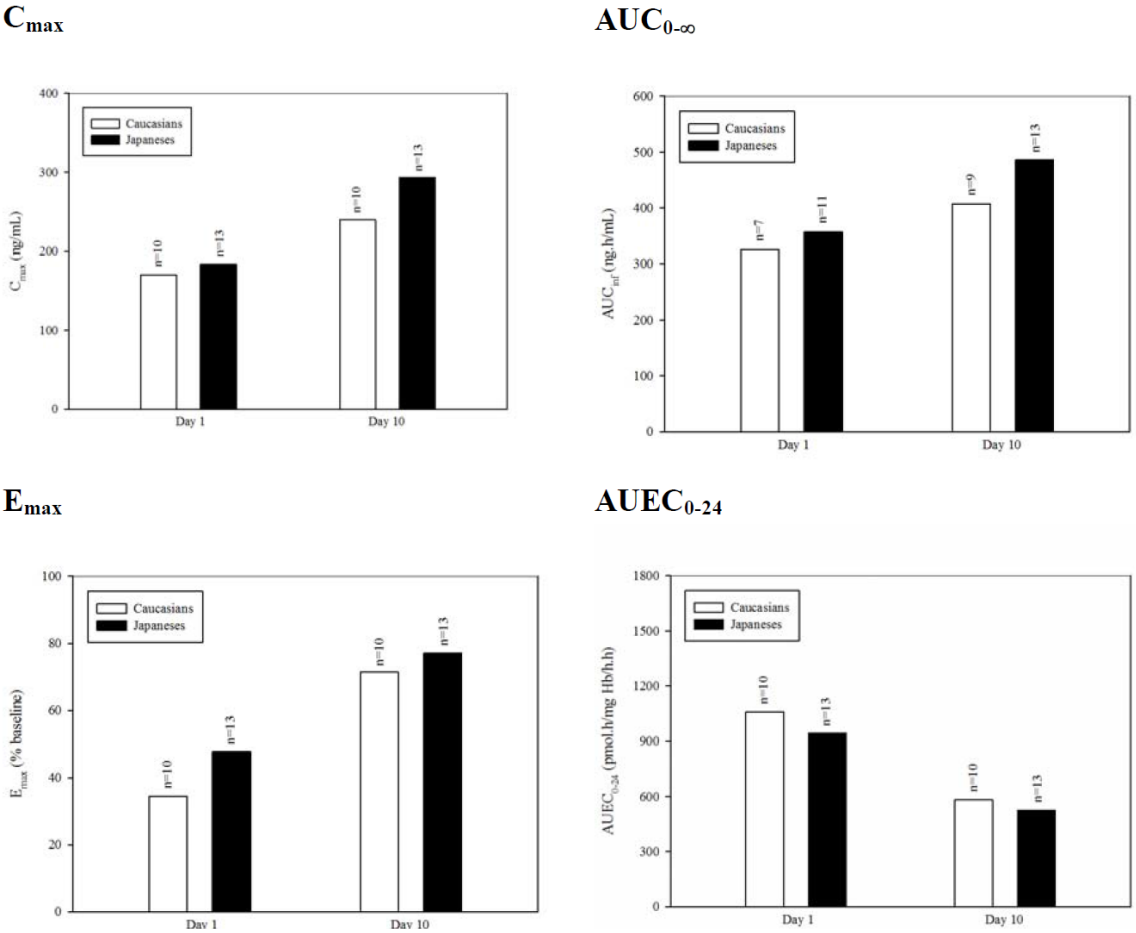
2.7.6.15-10 及び図 2.7.6.15-11 に，オピカポン 50 mg 群の $COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$ 併合集団及び $COMT^{H/H}$ 単独集団についてそれぞれ図 2.7.6.15-12 及び図 2.7.6.15-13 に示した。

その結果，被験者全体を対象とした主要解析の結果と COMT 遺伝子型に基づく集団に分類した場合の結果に，良好な相関性が認められた.

被験者を COMT 遺伝子型に基づく集団に分類した場合に認められた薬物動態及び薬力学の人種間の違いは軽微であり，その違いはオピカポンの用量増加に伴い減少したため，主にオピカポンの固有のばらつきに関連している可能性がある．したがって，遺伝子型が $COMT^{H/H}$ の被験者及び $COMT^{L/H}$ の被験者のいずれでも，オピカポンの全身曝露及び薬力学的作用に明らかな人種間の違いがあるとは考えられなかった.

日本人に $COMT^{L/L}$ はあまりみられないとの文献情報と一致して，本治験の日本人被験者で $COMT^{L/L}$ はオピカポンの 3 用量群全体で 2 名のみであり，$COMT^{L/L}$ 単独集団を対象に薬物動態及び薬力学を人種間で比較することはできなかった.

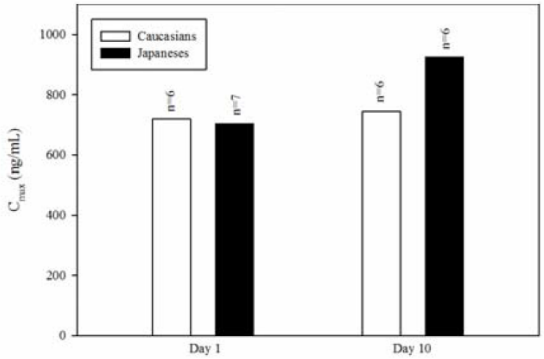
図 2.7.6.15-9　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中／高活性型（$COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$）併合集団］（BIA-91067-126 試験）



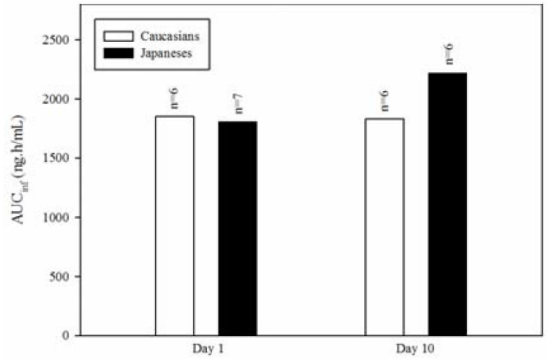
S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；C_{max}＝Cmax；E_{max} ＝ Emax；$AUC_{0-\infty}$ ＝ AUCinf；$AUEC_{0-24}$＝ AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 30］

図 2.7.6.15-10　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中活性型（$COMT^{L/H}$）単独集団］（BIA-91067-126 試験）

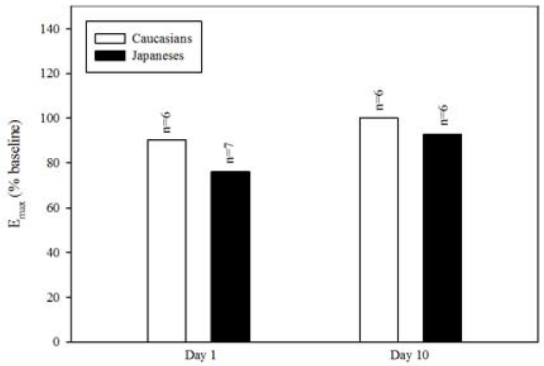
C_{max}



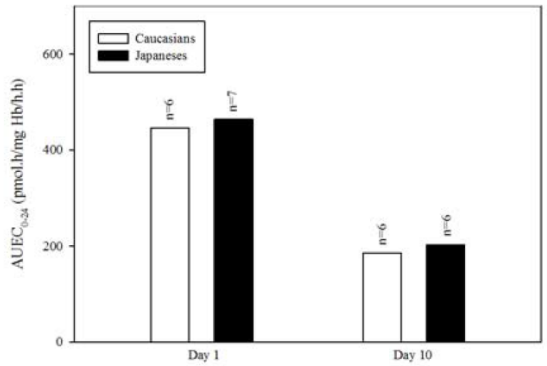
$AUC_{0-\infty}$



E_{max}

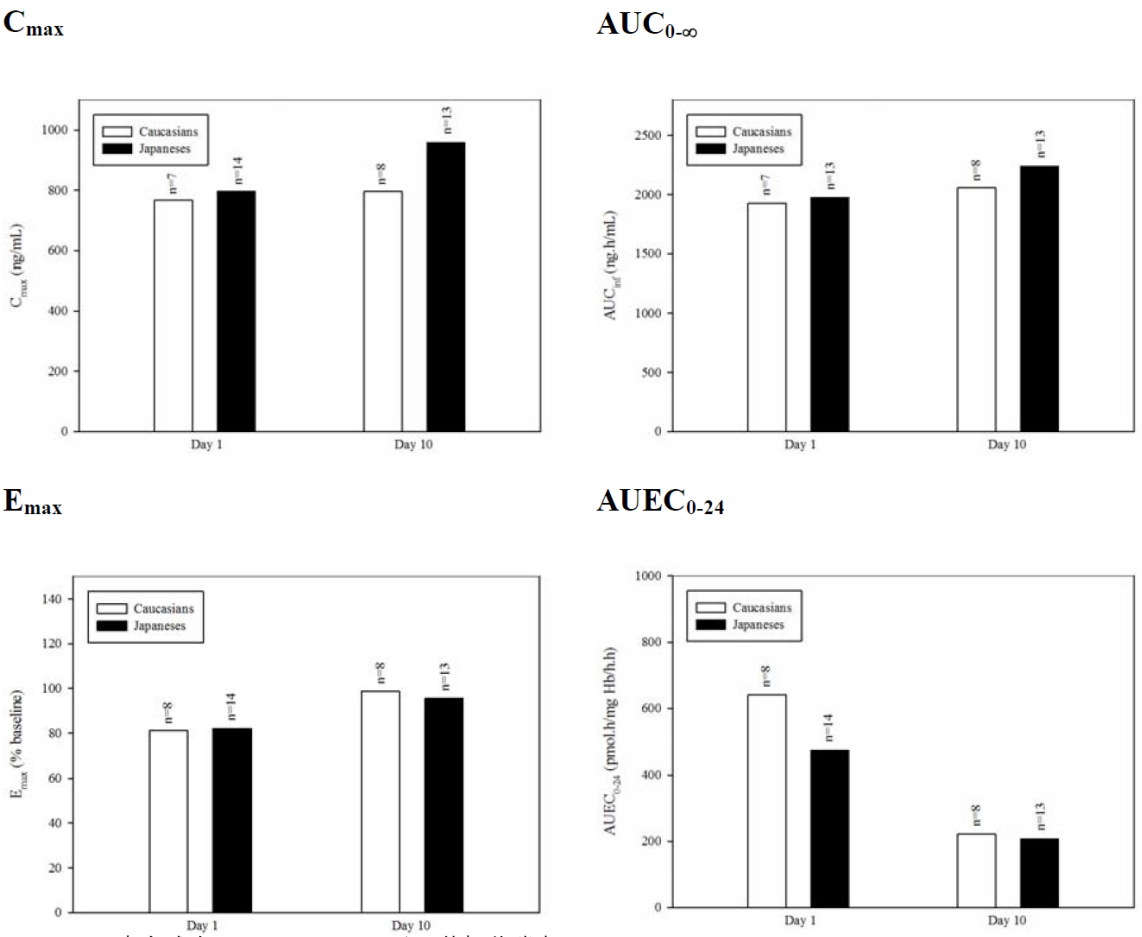


$AUEC_{0-24}$



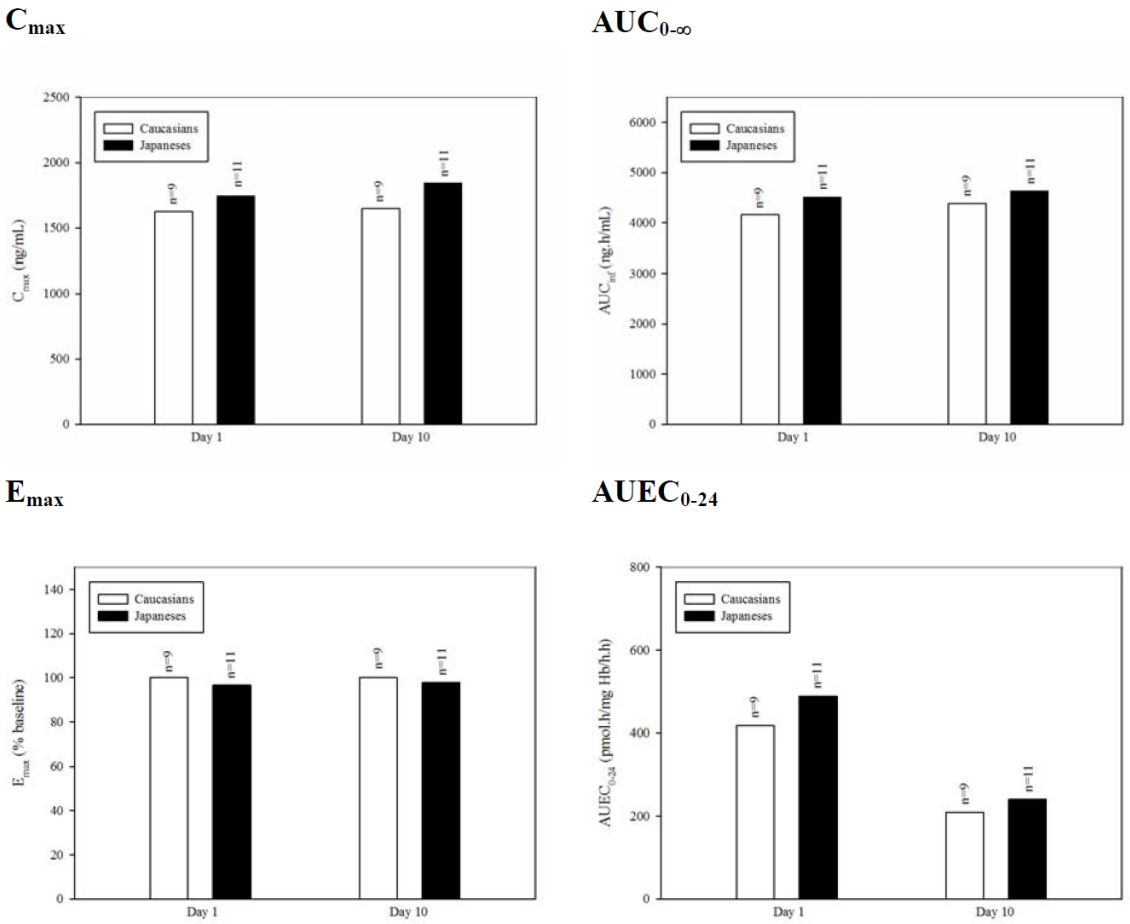
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；C_{max} = Cmax；E_{max} = Emax；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 31］

図 2.7.6.15-11　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中／高活性型（$COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$）併合集団］（BIA-91067-126 試験）



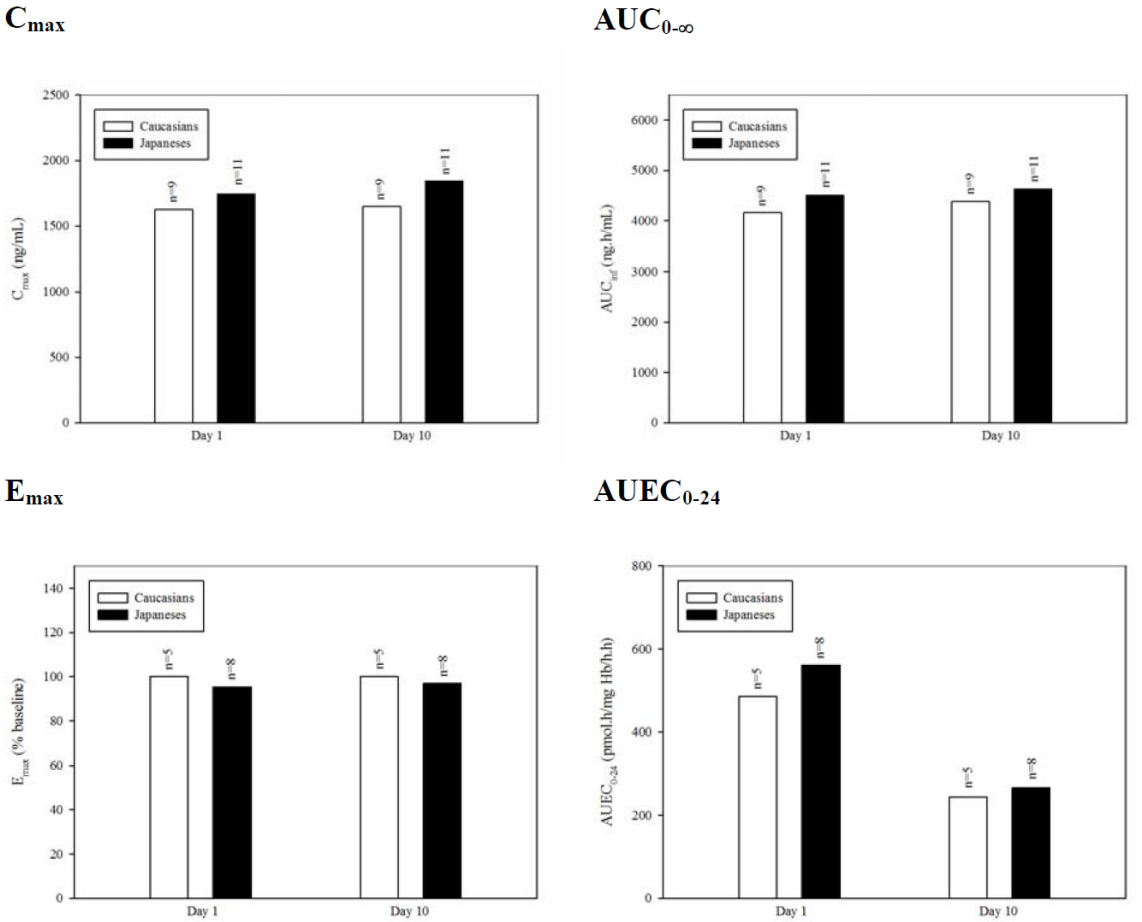
S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；C_{max}＝Cmax；E_{max} ＝ Emax；$AUC_{0-\infty}$ ＝ AUCinf；$AUEC_{0-24}$ ＝ AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 32］

図 2.7.6.15-12　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［中／高活性型（$COMT^{L/H}$＋$COMT^{H/H}$）併合集団］（BIA-91067-126 試験）



S-COMT＝赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；C_{max}＝Cmax；E_{max}＝Emax；$AUC_{0-\infty}$＝AUCinf；$AUEC_{0-24}$＝AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 33］

図 2.7.6.15-13　日本人及び白人の健康成人を対象にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ及び S-COMT 活性の薬力学パラメータの平均値［高活性型（$COMT^{H/H}$）単独集団］（BIA-91067-126 試験）



S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；C_{max} = Cmax；E_{max} = Emax；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）16.2.6 Integrated PK-PD Report Figure 34］

4）　薬物動態及び薬力学の結論

以上より，オピカポンの薬物動態及び薬力学は，日本人及び白人の健康成人の間で類似していた．人種間で認められたオピカポンの薬物動態及び薬力学の違いは小さく，統計学的に有意な差はなかった．人種及び COMT 遺伝子多型は，本治験の条件ではオピカポンの薬物動態及び薬力学に意味のある影響を与えなかった．

2.7.6.15.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集は，同意取得時から事後検査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 14.0 を用いて読み替えた．

治験薬投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められており，治験薬投与後により高い程度となった有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した．

治験薬との因果関係は，「関連なし（not related）」，「多分関連なし（unlikely related）」，「関連ないともいえない（possibly related）」，「多分関連あり（probably related）」，「関連あり（related）」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「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 TEAE と定義した．

（1） 有害事象の要約

白人及び日本人の健康成人の TEAE の要約を，それぞれ表 2.7.6.15-33 及び表 2.7.6.15-34 に示した．

発現したすべての TEAE の程度は軽度であった．TEAE の発現件数はオピカポン各用量群とプラセボ群で同程度であった．白人では日本人に比べてわずかに TEAE の発現頻度が高かったが，人種間で概ね同程度であった．治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は，白人及び日本人のいずれでも低かった．用量増加に伴う TEAE の発現頻度の増加は認められず，用量に相関した傾向はみられなかった．

治験期間中に重篤な TEAE 及び治験中止の原因となった TEAE の報告はなかった．

表 2.7.6.15-33 白人健康成人の TEAE の要約（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

	Incidences (Number of Distinct Subjects)				
	Placebo (N=15)	5 mg OPC (N=13)	25 mg OPC (N=12)	50 mg OPC (N=11)	Overall (N=51)
Any Adverse Event	14 (n=8)	19 (n=7)	7 (n=5)	12 (n=6)	52 (n=26)
Mild	14 (n=8)	19 (n=7)	7 (n=5)	12 (n=6)	52 (n=26)
Moderate	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---
Severity (Possibly/Probably related, or Related events)					
Mild	2 (n=1)	2 (n=2)	---	---	4 (n=3)
Relationship to study drug					
Not related	12 (n=7)	12 (n=6)	7 (n=5)	10 (n=6)	41 (n=24)
Unlikely related	---	5 (n=4)	---	2 (n=2)	7 (n=6)
Possibly related	2 (n=1)	2 (n=2)	---	---	4 (n=3)

OPC＝ オピカポン；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 12-2］

表 2.7.6.15-34 日本人健康成人の TEAE の要約（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

	Incidences (Number of Distinct Subjects)				
	Placebo (N=14)	5 mg OPC (N=14)	25 mg OPC (N=14)	50 mg OPC (N=12)	Overall (N=54)
Any Adverse Event	17 (n=5)	8 (n=3)	13 (n=6)	13 (n=6)	51 (n=20)
Mild	17 (n=5)	8 (n=3)	13 (n=6)	13 (n=6)	51 (n=20)
Moderate	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---
Severity (Possibly/Probably related, or Related events)					
Mild	6 (n=2)	1 (n=1)	2 (n=1)	---	9 (n=4)
Relationship to study drug					
Not related	9 (n=5)	6 (n=2)	11 (n=5)	11 (n=6)	37 (n=18)
Unlikely related	2 (n=1)	1 (n=1)	---	2 (n=2)	5 (n=4)
Possibly related	6 (n=2)	1 (n=1)	2 (n=1)	---	9 (n=4)

OPC＝ オピカポン；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 12-3］

（2） 有害事象の分析

白人及び日本人の健康成人に発現したすべての TEAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を，それぞれ表 2.7.6.15-35 及び表 2.7.6.15-36 に，治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度を，それぞれ表 2.7.6.15-37 及び表 2.7.6.15-38 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は，いずれの人種でも，オピカポンのすべての用量群で低かった．

白人のオピカポン群では，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，オピカポン 5 mg 群の 1 名に悪心 1 件，もう 1 名に視力障害 1 件が発現し，オピカポン 25 及び 50 mg 群では認められなかった．

日本人のオピカポン群では，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，オピカポン 5 mg 群の 1 名に頭痛 1 件，オピカポン 25 mg 群の 1 名に動悸 1 件及び活力増進 1 件が発現し，オピカポン 50 mg 群では認められなかった．

表 2.7.6.15-35 白人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Total (N= 51)
Overall Total	7 (53.8%) [19]	5 (41.7%) [7]	6 (54.5%) [12]	8 (53.3%) [14]	18 (50.0%) [38]	26 (51.0%) [52]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5%) [6]	3 (25.0%) [4]	1 (9.1%) [1]	2 (13.3%) [5]	9 (25.0%) [11]	11 (21.6%) [16]
血管穿刺部位血腫	4 (30.8%) [4]	3 (25.0%) [4]	---	2 (13.3%) [5]	7 (19.4%) [8]	9 (17.6%) [13]
疲労	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
易刺激性	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
血管穿刺部位疼痛	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (15.4%) [2]	---	2 (18.2%) [4]	3 (20.0%) [3]	4 (11.1%) [6]	7 (13.7%) [9]
節足動物咬傷	---	---	1 (9.1%) [3]	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [3]	2 (3.9%) [4]
挫傷	1 (7.7%) [1]	---	---	2 (13.3%) [2]	1 (2.8%) [1]	3 (5.9%) [3]
関節損傷	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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.

出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

表 2.7.6.15-35 白人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Overall Total (N= 51)
傷害、中毒および処置合併症						
サンバーン	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
胃腸障害	4 (30.8%) [4]	---	1 (9.1%) [1]	1 (6.7%) [2]	5 (13.9%) [5]	6 (11.8%) [7]
悪心	3 (23.1%) [3]	---	---	1 (6.7%) [2]	3 (8.3%) [3]	4 (7.8%) [5]
消化不良	1 (7.7%) [1]	---	1 (9.1%) [1]	---	2 (5.6%) [2]	2 (3.9%) [2]
神経系障害	1 (7.7%) [2]	---	2 (18.2%) [3]	2 (13.3%) [2]	3 (8.3%) [5]	5 (9.8%) [7]
浮動性めまい	1 (7.7%) [2]	---	1 (9.1%) [1]	1 (6.7%) [1]	2 (5.6%) [3]	3 (5.9%) [4]
頭痛	---	---	1 (9.1%) [2]	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [2]	2 (3.9%) [3]
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4%) [2]	1 (8.3%) [1]	2 (18.2%) [2]	---	5 (13.9%) [5]	5 (9.8%) [5]
背部痛	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
四肢不快感	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
筋骨格痛	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
筋骨格硬直	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
筋肉痛	---	1 (8.3%) [1]	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7%) [1]	1 (8.3%) [1]	1 (9.1%) [1]	---	3 (8.3%) [3]	3 (5.9%) [3]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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.

表 2.7.6.15-35 白人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）（続き 2）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Overall Total (N= 51)
皮膚および皮下組織障害						
爪変色	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
そう痒症	---	---	1 (9.1%) [1]	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
皮膚刺激	---	1 (8.3%) [1]	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
眼障害	1 (7.7%) [1]	---	---	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [1]	2 (3.9%) [2]
眼瞼刺激	---	---	---	1 (6.7%) [1]	---	1 (2.0%) [1]
視力障害	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
感染症および寄生虫症	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (6.7%) [1]	1 (2.8%) [1]	2 (3.9%) [2]
麦粒腫	---	---	---	1 (6.7%) [1]	---	1 (2.0%) [1]
上気道感染	---	1 (8.3%) [1]	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]
血管障害	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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.

表 2.7.6.15-35 白人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）（続き 3）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 13)	25 mg BIA 9-1067 (N= 12)	50 mg BIA 9-1067 (N= 11)	Overall Placebo (N= 15)	Overall BIA 9-1067 (N= 36)	Overall Total (N= 51)
血管障害						
ほてり	1 (7.7%) [1]	---	---	---	1 (2.8%) [1]	1 (2.0%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events
事象名：MedDRA/J ver 14.0
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.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

表 2.7.6.15-36 日本人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Total (N= 54)
Overall Total	3 (21.4%) [8]	6 (42.9%) [13]	6 (50.0%) [13]	5 (35.7%) [17]	15 (37.5%) [34]	20 (37.0%) [51]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1%) [1]	3 (21.4%) [6]	4 (33.3%) [5]	3 (21.4%) [5]	8 (20.0%) [12]	11 (20.4%) [17]
血管穿刺部位血腫	1 (7.1%) [1]	2 (14.3%) [4]	3 (25.0%) [4]	2 (14.3%) [4]	6 (15.0%) [9]	8 (14.8%) [13]
血管穿刺部位疼痛	---	1 (7.1%) [1]	1 (8.3%) [1]	---	2 (5.0%) [2]	2 (3.7%) [2]
活力増進	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
圧痛	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
神経系障害	2 (14.3%) [2]	2 (14.3%) [5]	2 (16.7%) [3]	3 (21.4%) [7]	6 (15.0%) [10]	9 (16.7%) [17]
頭痛	2 (14.3%) [2]	1 (7.1%) [1]	1 (8.3%) [1]	2 (14.3%) [4]	4 (10.0%) [4]	6 (11.1%) [8]
体位性めまい	---	1 (7.1%) [2]	---	---	1 (2.5%) [2]	1 (1.9%) [2]
傾眠	---	---	---	1 (7.1%) [2]	---	1 (1.9%) [2]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events
事象名：MedDRA/J ver 14.0
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.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

表 2.7.6.15-36 日本人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Overall Total (N= 54)
神経系障害						
緊張性頭痛	---	---	2 (16.7%) [2]	---	2 (5.0%) [2]	2 (3.7%) [2]
浮動性めまい	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
失神寸前の状態	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
失神	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (14.3%) [3]	---	1 (8.3%) [1]	1 (7.1%) [1]	3 (7.5%) [4]	4 (7.4%) [5]
節足動物咬傷	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
挫傷	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
擦過傷	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
損傷	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
裂傷	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events

事象名：MedDRA/J ver 14.0

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.

表 2.7.6.15-36 日本人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）（続き 2）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Overall Total (N= 54)
感染症および寄生虫症	1 (7.1%) [2]	1 (7.1%) [1]	1 (8.3%) [1]	---	3 (7.5%) [4]	3 (5.6%) [4]
上気道感染	1 (7.1%) [1]	1 (7.1%) [1]	---	---	2 (5.0%) [2]	2 (3.7%) [2]
感染	1 (7.1%) [1]	---	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
ウイルス感染	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
胃腸障害	---	---	---	1 (7.1%) [2]	---	1 (1.9%) [2]
悪心	---	---	---	1 (7.1%) [2]	---	1 (1.9%) [2]
心臓障害	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
動悸	---	1 (7.1%) [1]	---	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
耳および迷路障害	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
耳鳴	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
眼障害	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
眼刺激	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events
事象名：MedDRA/J ver 14.0
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.

表 2.7.6.15-36 日本人健康成人に発現した TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）（続き 3）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class Preferred Term	5 mg BIA 9-1067 (N= 14)	25 mg BIA 9-1067 (N= 14)	50 mg BIA 9-1067 (N= 12)	Overall Placebo (N= 14)	Overall BIA 9-1067 (N= 40)	Overall Total (N= 54)
筋骨格系および結合組織障害	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
背部痛	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
腎および尿路障害	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
頻尿	---	---	---	1 (7.1%) [1]	---	1 (1.9%) [1]
皮膚および皮下組織障害	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]
皮膚刺激	---	---	1 (8.3%) [1]	---	1 (2.5%) [1]	1 (1.9%) [1]

N = number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events
事象名：MedDRA/J ver 14.0
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.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 14.3.1-2］

表 2.7.6.15-37　白人健康成人に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

	Number of Distinct Subjects (%)					
System Organ Class Preferred Term	5 mg OPC N=13	25 mg OPC N=12	50 mg OPC N=11	Placebo N=15	OPC N=36	Total N=51
胃腸障害	1 (7.7%)	---	---	1 (6.7%)	1 (2.8%)	2 (3.9%)
悪心	1 (7.7%)	---	---	1 (6.7%)	1 (2.8%)	2 (3.9%)
眼障害	1 (7.7%)	---	---	---	1 (2.8%)	1 (2.0%)
視力障害	1 (7.7%)	---	---	---	1 (2.8%)	1 (2.0%)
Overall Total	2 (15.4%)	---	---	1 (6.7%)	2 (5.6%)	3 (5.9%)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC＝ オピカポン；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 12-4］

表 2.7.6.15-38　日本人健康成人に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-126 試験）

解析対象集団：Safety population

	Number of Distinct Subjects (%)					
System Organ Class Preferred Term	5 mg OPC N=14	25 mg OPC N=14	50 mg OPC N=12	Placebo N=14	OPC N=40	Total N=54
神経系障害	1 (7.1%)	---	---	2(14.3%)	1 (2.5%)	3 (5.6%)
頭痛	1 (7.1%)	---	---	1 (7.1%)	1 (2.5%)	2 (3.7%)
傾眠	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
浮動性めまい	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
心臓障害	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
動悸	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
胃腸障害	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
悪心	---	---	---	1 (7.1%)	---	1 (1.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
活力増進	---	1 (7.1%)	---	---	1 (2.5%)	1 (1.9%)
Overall Total	1 (7.1%)	1 (7.1%)	---	2 (14.3%)	2 (5.0%)	4 (7.4%)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC＝ オピカポン；TEAE＝ 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.3-4（BIA-91067-126 試験）Table 12-5］

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 TEAE 及び他の重要な TEAE の発現はなかった．また，TEAE により治験中止に至った被験者はいなかった．

3） 臨床検査値

臨床検査値の評価で，臨床的に問題となる変動又は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，理学的検査及び 12 誘導心電図に，臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった.

2.7.6.15.5 結論

日本人及び白人の健康成人にオピカポンを 1 日 1 回，最大 50 mg の用量で反復経口投与したとき，安全性に問題はなく，忍容性は良好であると考えられた.

本治験の条件で，オピカポンの薬物動態及び薬力学に対し，人種及び COMT 遺伝子多型による重要な影響はなかった.