2.7.6.16 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-107 試験）（参考資料）

2.7.6.16.1 試験方法の概要

表 2.7.6.16-1 試験方法の概要（BIA-91067-107 試験）

治験の標題	Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-107
治験実施施設	[redacted]（カナダ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2008 年 9 月 2 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2008 年 11 月 29 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Prolopa® 100-25）の単回投与と併用して BIA 9-1067（以下，オピカポン）25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したとき，オピカポンがレボドパの薬物動態に及ぼす影響を検討する． 副次目的： ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したときのオピカポンの忍容性を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンが赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性に及ぼす影響を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したときのオピカポン及び BIA 9-1079 の薬物動態を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンが 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）の生成（薬物動態）に及ぼす影響を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンがベンセラジドの薬物動態に及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，16 名の健康成人男性を，投与期 1～4 にそれぞれオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与する 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付した． 本治験は，スクリーニング期（投与期 1 入所前 28 日以内），投与期 1～4（各治験薬投与前日～投与 72 時間後）及び事後検査（投与期 4 での治験薬最終投与約 14 日後以降）で構成した．各治験薬投与の間に washout 期間（14 日間以上）を設けた．

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（BIA-91067-107 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	<table><tr><td>Treatment sequence</td><td colspan="4">Treatment Periods</td></tr><tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>A</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>B</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td></tr><tr><td>C</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td></tr><tr><td>D</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td></tr></table>BIA 9-1067 = オピカポン 投与期 1～4（Day 0～Day 4，Day 14～Day 18，Day 28～Day 32，Day 42～Day 46；実際の washout 期間の長さに応じて変更あり）： 被験者は，各投与期の治験薬投与前日に入所した．投与期 1 開始時に無作為割付された投与順序に従って，オピカポン又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与された．治験薬投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に一旦退所した．その後，治験薬投与 72 時間後に再度来所し，規定の観察・検査を受けた． 事後検査（実際の washout 期間の長さに応じて変更あり）： 被験者は，投与期 4 での治験薬最終投与又は早期中止の約 14 日後以降に来所した．規定の観察・検査を受け，全スケジュールを完了した．
被験者数	計画時：16 名 解析時：16 名
対象	健康成人男性
主な組入れ基準	・　男性 ・　年齢 25 歳以上 45 歳以下 ・　体格指数が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満 ・　非喫煙者又は過去喫煙者［治験薬初回投与日（Day 1）前 12 カ月以上，禁煙している者］ ・　健康成人［スクリーニング時の既往歴，理学的検査，バイタルサイン，神経学的検査及び 12 誘導心電図（3 回測定）に基づき判断］ ・　スクリーニング時及び投与期 1 の入所時検査（Day 0）で，臨床検査結果が臨床的に許容できると判断された（臨床検査値が基準値範囲内である，又は基準値範囲外だが臨床的に問題となる所見を伴わない）者 ・　スクリーニング時の B 型肝炎表面（HBs）抗原検査，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 抗体検査で陰性の者 ・　スクリーニング時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（互いに識別不能） バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（100 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル（オピカポン 25 及び 100 mg カプセルと識別不能） バッチ番号 [redacted]
その他使用薬剤 剤形，含量，製造番号	レボドパ／ベンセラジド： レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Prolopa® 100-25）（カプセル剤） バッチ番号 [redacted]
投与方法	オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボ（計 2 カプセル）を，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤 1 カプセルと併用単回投与 各投与期の治験薬投与日の朝，10 時間以上の絶食下で，室温で保管された水約 240 mL とともに治験薬を経口投与した．このとき，オピカポン又はプラセボを二重盲検下で計 2 カプセル，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を非盲検下で 1 カプセル，併せて投与した．治験薬投与後 4 時間以上絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 時間の飲水は不可とした．

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（BIA-91067-107 試験）（続き 2）

治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示した.
前治療及び併用療法	有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験薬初回投与後から治験終了時まで本治験の使用薬剤以外の薬剤の使用を不可とした．併用薬の使用が必要な場合は，治験担当医師（若しくは指名された者）又は治験依頼者が，被験者の治験継続可否を決定した. 治験薬初回投与日（Day 1）前 84 日以内にオピカポンを投与された者又は Day 1 前 28 日以内に他の治験薬を使用した者は，本治験の参加から除外した. キサンチンを含有する食品又は飲料（茶，コーヒー，コーラ若しくはチョコレート）及びアルコールの摂取は，各投与期の治験薬投与 58 時間前から各投与期を通して禁止した. グレープフルーツを含む食品又は飲料の摂取は，各投与期の治験薬投与 7 日前から各投与期を通して禁止した. 代謝酵素に影響を及ぼす薬剤及び処方箋薬（MAO 阻害薬を含む）の使用は Day 1 の 28 日前から治験期間を通して禁止し，市販薬の使用は Day 1 の 7 日前から治験期間を通して禁止した．風邪薬，アセチルサリチル酸，治療効果が期待されるビタミン剤及び自然製品並びに制酸薬についても，これらの制限を適用した．ビタミン剤の使用については，非治療量で栄養補給を目的とする場合は許容されたが（治験担当医師又は指名された者により判断），少なくとも治験薬投与 48 時間前から治験期間中は使用禁止とした.
評価基準	薬物動態： レボドパ，3-OMD，ベンセラジド，オピカポン及び BIA 9-1079 の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した. Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf 及び T1/2 薬力学： 個々の被験者の S-COMT 活性の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した. Emax，TEmax，AUEC 及び Emax% 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，神経学的検査及びその他の安全性評価項目
統計的手法	薬物動態： 薬物動態パラメータについて，要約統計量（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）を算出した．レボドパ，3-OMD，ベンセラジドの主要な薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）を，投与順序，被験者（投与順序内），投与方法及び投与期を効果とする分散分析を用いて投与方法間で比較した．レボドパ，3-OMD，ベンセラジドの対数変換後の薬物動態パラメータについて，幾何平均値の比［プラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤との併用単回投与（以下，プラセボ併用）に対する，オピカポン各用量とレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤との併用単回投与（以下，オピカポン併用）］及びその 90%信頼区間を算出した．Tmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた. 薬力学： 薬力学パラメータは，要約統計量（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）を算出した. 主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）を，対数変換後，投与順序，被験者（投与順序内），投与方法及び投与期を効果とする分散分析を用いて，投与方法間で比較した．幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を算出した．TEmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた.

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（BIA-91067-107 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	安全性： 有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）に基づいて要約した．血圧及び心拍数は，要約統計量を算出し，12 誘導心電図データは一覧表に示した．臨床検査値の基準値範囲外の値は，一覧表に印を付け示した．

表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（BIA-91067-107 試験）

PROCEDURES	Screening	Each treatment period (1 to 4)																	Follow-up
		Admission	Pre-dose	0 (dosing)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h	36 h	48 h	72 h (discharge)	
Written informed consent	X																		
Medical history	X																		
Medical history update																			X
Physical examination	X																		
Vital signs (blood pressure, heart rate and body temperature)	X	X	X			X[1]				X[1]			X[1]		X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X
Physical examination update		X																	X
Complete neurological examination	X																X		
Brief neurological examination			X			X				X			X		X	X		X	
12-lead ECG (in triplicate)	X	X				X				X			X		X	X	X	X	X
Haematology	X	X																X	X
Biochemistry	X	X																X	X
Coagulation	X																		
Urinalysis	X																		X
HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1&2 Ab	X																		
Ethyl alcohol and drugs of abuse screen	X	X																	
Verification of inclusion and exclusion criteria	X																		
Blood sampling for Drug and COMT assays			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Adverse events monitoring				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of study medication				X[2]															

1 Only blood pressure and heart rate;
2 BIA 9-1067 or matched Placebo administration was to occur concomitantly with 1 capsule of Prolopa® 100-25 in fasting conditions.

BIA 9-1067 = オピカポン；Prolopa® 100-25 = レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ECG = 心電図；HBs = B 型肝炎表面；Ag = 抗原；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；Ab = 抗体.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table B］

2.7.6.16.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

16 名の健康成人男性が組み入れられて治験薬を 1 回以上投与され，14 名が治験を完了した．残り 2 名のうち 1 名は投与期 4（オピカポン 100 mg 投与予定）の入所前に被験者からの申し出により治験を中止し，もう 1 名は投与期 4（オピカポン 100 mg 投与予定）の入所時に有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）を発現し，治験責任医師の判断で治験を中止した．

組み入れられた 16 名の被験者はいずれも組入れ基準に合致していた．重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Pharmacokinetic/pharmacodynamic population は，すべての投与期で評価可能なデータが得られたすべての被験者とした．3 つの投与期を完了した被験者は 16 名，4 つの投与期すべてを完了した被験者は 14 名であった（投与方法別の投与被験者数は 2.7.6.16.2 3）治験薬の投与状況参照）．

Safety population は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 16 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-3 に示した．

表 2.7.6.16-3　人口統計学的特性（BIA-91067-107 試験）

Subjects	n	16
Age (Years)	Mean	33.31
	SD	6.90
	Median	30
	Minimum	25
	Maximum	43
Body Weight (Kg)	Mean	69.50
	SD	8.02
	Median	67.00
	Minimum	56.00
	Maximum	83.00
Height (m)	Mean	1.71
	SD	0.04
	Median	1.73
	Minimum	1.65
	Maximum	1.79
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	23.69
	SD	3.03
	Median	23
	Minimum	19
	Maximum	29

n = No. of Subjects
SD = Standard Deviation
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table C］

3）　治験薬の投与状況

レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用して，治験実施計画書の規定どおりに 4 つの投与期のいずれかでオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボをそれぞれ単回経口投与（計 4 回）された被験者は，14 名であった．残り 2 名は，投与期 4 を除く 3 つの投与期のいずれかでオピカポン 25 若しくは 50 mg 又はプラセボをそれぞれ単回経口投与（計 3 回）され，オピカポン 100 mg は投与されなかった．治験薬はいずれも各投与期の治験薬投与日の朝に単回経口投与された．

投与方法別の投与被験者数は，オピカポン 25 mg 併用が 16 名，オピカポン 50 mg 併用が 16 名，オピカポン 100 mg 併用が 14 名，プラセボ併用が 16 名であった．

2.7.6.16.3 薬物動態及び薬力学の結果

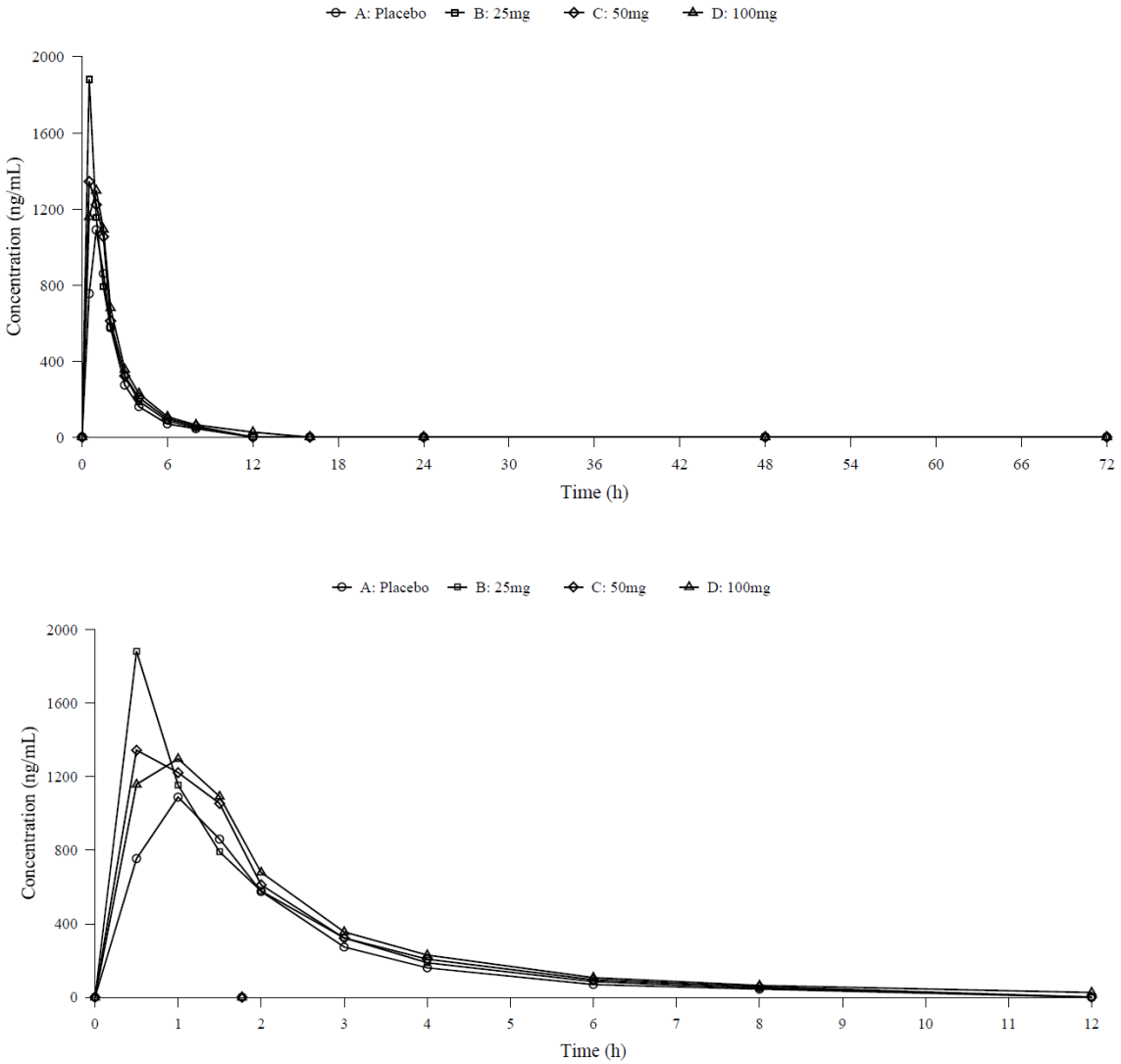
1） 薬物動態

（1） レボドパ

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.16-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-4 に示した．

各投与方法で血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.5～1.0 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，その T1/2 の平均値はオピカポンの用量依存的に延長して 2.4 時間（プラセボ併用時）～3.1 時間（オピカポン 100 mg 併用時）であった．レボドパの Cmax は，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤をオピカポンと併用投与したときより，プラセボと併用投与したときに低かった．一方で，注目すべき点として，レボドパの Cmax はオピカポンの用量増加に伴って低下したことから，オピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じることにより，レボドパの吸収率を低下させている可能性が示唆された．

図 2.7.6.16-1　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-107 試験）



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
オピカポン 25 及び 50 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 16，オピカポン 100 mg 併用単回投与時 n = 14.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Figure A］

表 2.7.6.16-4　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 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)
Placebo	1453	1.00	2524	2641	2.39*
	(38.6)	(0.5-1.5)	(34.1)	(32.8)	(32.9)
BIA 9-1067 25 mg	2176	0.50	3241	3371	2.47*
	(51.7)	(0.5-2.0)	(30.6)	(29.6)	(29.6)
BIA 9-1067 50 mg	1920	1.00	3289	3429	3.02*
	(42.0)	(0.5-1.5)	(21.5)	(20.6)	(27.8)
BIA 9-1067 100 mg	1870#	1.00#	3463#	3620#	3.11#*
	(46.3)	(0.5-1.5)	(28.7)	(28.2)	(30.9)

t_{max} values are median with range values in parentheses; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; # = 14 subjects.

特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table D］

レボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.16-5 に示した．

レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．その増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，レボドパの Cmax では 26.76%［126.76%（96.66～166.25%）］（オピカポン 100 mg 併用時）～47.00%［147.00%（113.49～190.41%）］（オピカポン 25 mg 併用時）であり，レボドパの AUCinf では 28.72%［128.72%（117.28～141.26%）］（オピカポン 25 mg 併用時）～34.40%［134.40%（121.86～148.23%）］（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

また，レボドパの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，プラセボ併用時との間に統計学的に有意な差が認められたのは，オピカポン 50 mg 併用時（$p<0.0001$）及び 100 mg 併用時（$p=0.0001$）であった．

表 2.7.6.16-5　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	147.00 (113.49; 190.41)	129.73 (117.88; 142.76)	128.72 (117.28; 141.26)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	132.66 (102.42; 171.83)	134.40 (122.13; 147.90)	133.61 (121.74; 146.63)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	126.76 (96.66; 166.25)	134.85 (121.92; 149.16)	134.40 (121.86; 148.23)

単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；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 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table E］

（2）　3-OMD

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.16-6 に示した.

オピカポンの投与により，オピカポンの用量依存的に 3-OMD の Cmax 及び AUCinf の平均値は減少し，オピカポン 50 mg 併用時及び 100 mg 併用時に，プラセボ併用時との差は統計学的に有意であった.

また，3-OMD の Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，プラセボ併用時との間に統計学的に有意な差が認められたのは，オピカポン 50 mg 併用時（p=0.0073）及び 100 mg 併用時（p=0.0408）であった.

表 2.7.6.16-6　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	91.54 (83.20; 100.70)	94.78 (85.55; 105.01)	93.57 (85.95; 101.86)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	80.78 (73.43; 88.87)	83.34 (75.22; 92.33)	84.92 (78.00; 92.44)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	70.40 (63.67; 77.83)	64.90 (58.27; 72.29)	68.63 (62.77; 75.05)

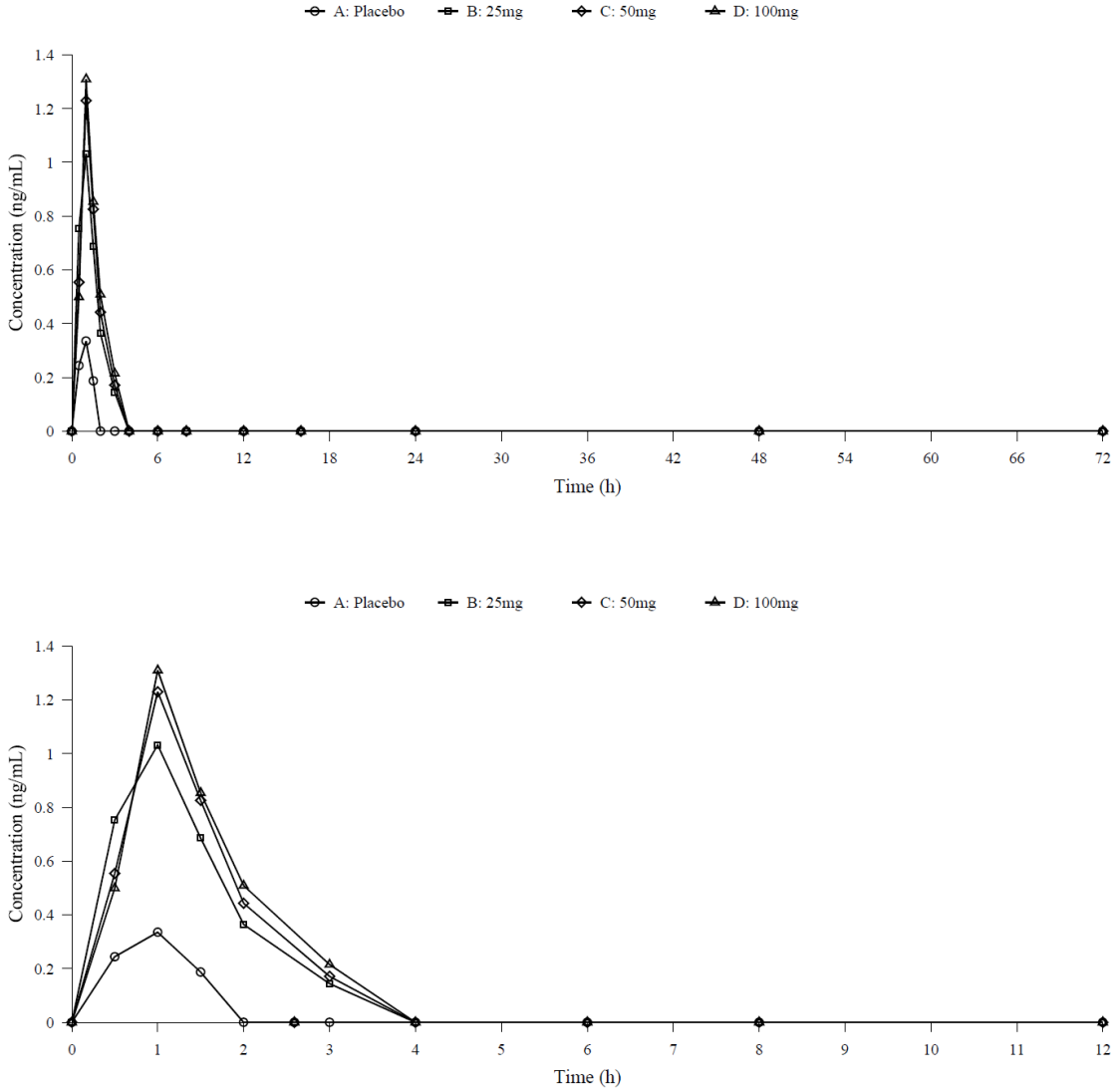
単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table G］

（3）　ベンセラジド

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中ベンセラジド濃度の推移を図 2.7.6.16-2 に，血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-7 に示した.

すべての投与方法で血漿中ベンセラジド濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 1.0 時間であった．その後，血漿中ベンセラジド濃度は低下し，その T1/2 の平均値は 0.82 時間（プラセボ併用時）～0.92 時間（オピカポン 25 mg 併用時）であった．ベンセラジドの Cmax は，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤をオピカポンと併用投与したときより，プラセボと併用投与したときに低かった．この結果から，オピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じることにより，ベンセラジドの吸収率を上昇させている可能性が示唆された.

図 2.7.6.16-2　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中ベンセラジド濃度の推移（BIA-91067-107 試験）



Mean benserazide plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.

オピカポン 25 及び 50 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 16，オピカポン 100 mg 併用単回投与時 n = 14.

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Figure C］

表 2.7.6.16-7　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 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)
Placebo	0.439^{+}	1.00^{+}	0.414^{+}	$0.776^{++@}$	0.820^{++*}
	(60.3)	(0.5-1.0)	(74.9)	(43.7)	(71.8)
BIA 9-1067 25 mg	1.28	1.00	1.60	$2.09^{+++@}$	0.923^{+++*}
	(75.7)	(0.5-3.0)	(76.3)	(55.2)	(50.0)
BIA 9-1067 50 mg	1.45	1.00	1.81	$2.00^{@}$	0.911
	(70.5)	(0.5-1.0)	(66.8)	(59.2)	(47.4)
BIA 9-1067 100 mg	1.42^{++++}	1.00^{++++}	1.92^{++++}	$2.28^{+++@}$	0.853^{+++*}
	(55.3)	(0.5-1.5)	(58.7)	(47.3)	(37.6)

t_{max} values are median with range values in parentheses; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; @ = Extrapolated area > 20% of total for several subjects; $^{+}$ n = 15; $^{++}$n = 8; $^{+++}$n = 13; $^{++++}$n = 14.

特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table H］

ベンセラジドの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.16-8 に示した．

オピカポンの投与により，オピカポンの用量依存的にベンセラジドの Cmax 及び AUClast の平均値は増加し，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．一方，ベンセラジドの全身曝露量（AUCinf）の増加は，オピカポンに対して用量依存的ではなかった．しかし，数名の被験者では AUCinf を算出する際に終末相の外挿部分が 20%を超え，信頼性のある推定値ではなかったことから，この結果は慎重に解釈する必要がある．

また，ベンセラジドの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.16-8　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのベンセラジドの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	260.86 (186.60; 364.66)	356.05 (254.29; 498.53)	312.96 (242.21; 404.38)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	332.83 (238.09; 465.27)	479.10 (342.18; 670.82)	304.08 (237.40; 389.49)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	345.90 (243.03; 492.31)	520.53 (365.06; 742.19)	328.72 (255.26; 423.31)

単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；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 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table I］

（4）　オピカポン及び BIA 9-1079

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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を表 2.7.6.16-9 に，血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-10 に示した.

オピカポン及び BIA 9-1079 のいずれについても，全身曝露の速度（それぞれの Cmax により評価）及び程度（それぞれの AUC により評価）は，オピカポンの用量比例的に増加した.

表 2.7.6.16-9　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 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)
Placebo	NC	NC	NC	NC	NC
BIA 9-1067 25 mg	316 (44.9)	1.75 (1.0-4.0)	855 (49.1)	953 (42.5)	1.24^{*} (67.5)
BIA 9-1067 50 mg	637 (28.8)	2.00 (1.0-6.0)	1795 (36.9)	1876+ (34.2)	0.841^{+*} (28.0)
BIA 9-1067 100 mg	1096^{++} (43.7)	3.00^{++} (1.0-6.0)	3221^{++} (48.1)	3425^{+++} (49.6)	0.812^{+++*} (15.7)

t_{max} values are median with range values in parentheses; NC = not calculated; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; $^{+}$ n = 15; $^{++}$ n = 14; $^{+++}$ n = 11.
特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table J］

表 2.7.6.16-10　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-107 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)
Placebo	NC	NC	NC	NC	NC
BIA 9-1067 25 mg	25.9^{+} (26.0)	3.00^{+} (2.0-4.0)	82.5^{+} (45.5)	$142^{++@}$ (28.0)	2.60^{++*} (40.1)
BIA 9-1067 50 mg	46.7 (25.6)	3.00 (1.5-6.0)	174 (37.6)	$223^{+++@}$ (28.5)	2.04^{+++*} (16.0)
BIA 9-1067 100 mg	79.0^{x} (33.5)	3.00^{x} (2.0-6.0)	312^{x} (42.8)	419^{xx} (32.9)	2.17^{xx*} (17.0)

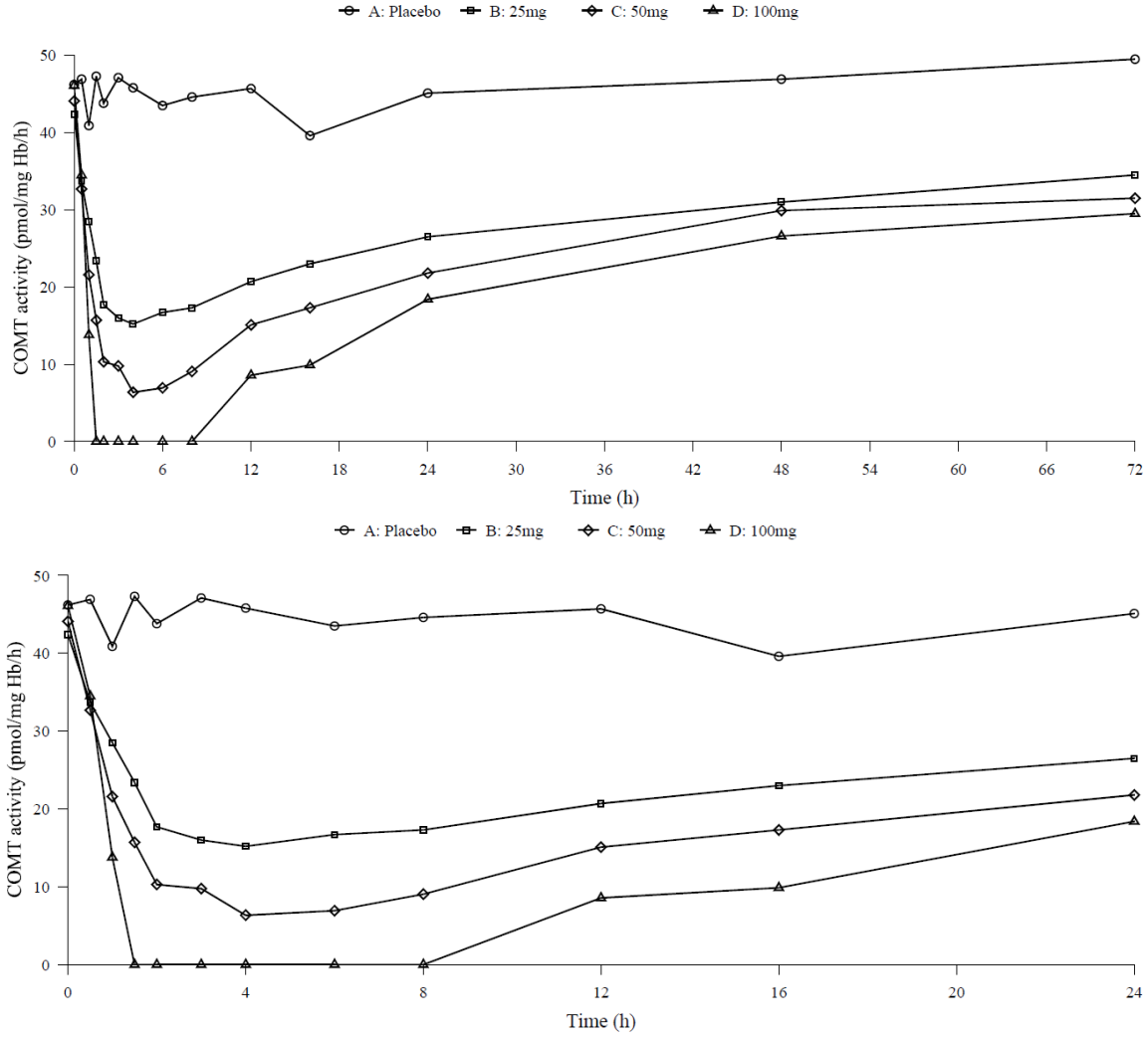
t_{max} values are median with range values in parentheses; NC = not calculated; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; @ = Extrapolated area > 20% of total for several subjects; $^{+}$ n = 15; $^{++}$ n = 9; $^{+++}$ n = 13; ^{x} n = 14; ^{xx} n = 10.
特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table K］

2）　薬力学

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移を図 2.7.6.16-3 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.16-11 に示した．

最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 2.2 時間（オピカポン 100 mg 併用時）～3.8 時間（オピカポン 50 mg 併用時）で，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は 72.8%（オピカポン 25 mg 併用時）～98.1%（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.16-3　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-107 試験）



Mean S-COMT activity profiles (0-24 h) displayed to ease the appraisal.
オピカポン 25 及び 50 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 16，オピカポン 100 mg 併用単回投与時 n = 14.
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Figure F］

表 2.7.6.16-11　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-107 試験）

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	46.2±26.0	37.4±18.5	11.5±20.4	16.9±10.9	1050±579	3311±1864
BIA 9-1067 25 mg	42.4±20.0	13.3±12.0	3.41±1.95	72.8±19.3	512±320	1972±996
BIA 9-1067 50 mg	44.1±19.3	3.98±6.16	3.78±1.45	91.3±12.9	364±216	1718±867
BIA 9-1067 100 mg	46.1±29.4	0.62±2.32	2.18±1.60	98.1±6.93	244±181	1458±791

オピカポン 25 及び 50 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 16，オピカポン 100 mg 併用単回投与時 n = 14.
BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_0 = E0；E_{max} = Emax；t_{Emax} = TEmax；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table L］

S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.16-12 に示した．

最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h 及び AUEC72h）のいずれについても，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な差が認められた．また，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h 及び AUEC72h）は，オピカポンの用量依存的であった．

また，S-COMT 活性の TEmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，プラセボ併用時との間に統計学的に有意な差が認められたのは，オピカポン 100 mg 併用時（p=0.0161）であった．

表 2.7.6.16-12　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-107 試験）

Parameters		BIA 9-1067 25 mg / Placebo	BIA 9-1067 50 mg / Placebo	BIA 9-1067 100 mg / Placebo
E_{max}	PE	35.56	10.62	3.85
(pmol/mg Hb/h)	90% CI	21.21; 49.91	-3.73; 24.97	-11.23; 18.93
$AUEC_{0-24}$	PE	44.42	33.66	19.59
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	35.22; 56.03	26.69; 42.46	15.34; 25.01
$AUEC_{0-72}$	PE	59.98	53.27	46.44
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	54.35; 66.20	48.27; 58.79	41.85; 51.52

単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} = Emax；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table M］

2.7.6.16.4　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，投与期 1 の入所後から事後検査時までとした.

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 12.0 を用いて読み替えた.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「明らかに関連あり（Definitely related）」，「判定不能（Not assessable）」の 4 段階で評価された.

（1）　有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 15/16 名（93.8%）に 86 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，78 件が「関連ないともいえない」，8 件が「関連なし」と判定された.

1 名が，高度の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）を発現し，治験責任医師の判断により治験中止に至った.

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

（2）　有害事象の分析

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.16-13 に示した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象には，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された 78 件が該当した.

最もよくみられた有害事象は傾眠であり，9 名に 20 件発現した．当該事象は主にオピカポン 25 mg 投与時（3 名 6 件）及び 100 mg 投与時（5 名 6 件）に発現した．次いでよくみられた有害事象は，眼充血 5 名 9 件［主にオピカポン 25 mg 投与時（3 名 6 件）］及び悪心 3 名 7 件［主にオピカポン 25 mg 投与時（2 名 2 件）及び 50 mg 投与時（2 名 3 件）］であった．

有害事象の程度別では，軽度が 14/16 名（87.5%）に 68 件，中等度が 9/16 名（56.3%）に 15 件及び高度が 1/16 名（6.3%）に 1 件発現した．中等度の有害事象は，オピカポン 25 mg 投与時に 4/16 名（25.0%）に 5 件，オピカポン 50 mg 投与時に 3/16 名（18.8%）に 5 件，オピカポン 100 mg 投与時に 2/14 名（14.3%）に 2 件，プラセボ投与時に 2/16 名（12.5%）に 3 件発現した．高度の有害事象は，1 名に 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）発現した．当該事象は投与期 4（オピカポン 100 mg 投与予定）の入所時に認められ，治験中止の原因となった．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定されたが，当該事象は投与期 4 での治験薬（オピカポン 100 mg）投与前に認められていた．

上記以外に，有害事象の程度が「該当せず（Not applicable）：経過中に症状を伴わない臨床検査値異常又は臨床的所見」と判定された事象が 1 名に 1 件（血中ブドウ糖減少）発現した．また，有害事象の程度が「軽度／中等度／高度／該当せず」の 4 段階で判定されずに「判定不能（Not available）」と報告された事象が 1 名に 1 件［PT：平衡障害，医師報告名：不安定（Unsteadiness）］認められた．

また，高度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加以外に，臨床的に問題となる異常値又は異常所見が 2 名で認められ，有害事象として報告された．このうち 1 名では，臨床的に問題となる心電図異常所見［PT：上室性不整脈，医師報告名：上室性調律（Supraventricular rhythm）；程度：軽度］が投与期 2（オピカポン 25 mg 投与時）に認められた．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定された．当該事象はオピカポン 25 mg 投与の 3 時間 56 分後に発現し，発現から 8 時間後に後遺症なく回復した．もう 1 名では，臨床的に問題となる神経学的異常所見［PT：平衡障害，医師報告名：不安定（Unsteadiness）；程度：判定不能］が投与期 4（オピカポン 25 mg 投与時）に認められた．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定された．当該事象はオピカポン 25 mg 投与の 5 時間 32 分後に発現し，発現から 6 時間 26 分後に後遺症なく回復した．

表 2.7.6.16-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-107 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=14)¥		Placebo Group (n=16)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
No. of Subjects {No. of Adverse Events} (% of Subjects)	**10 {30} (62.5%)**	**9 {29} (56.3%)**	**10 {23} 62.5%)**	**10 {20} (62.5%)**	**9 {14} (64.3%)**	**8 {11} (50.0%)**	**6 {19} (37.5%)**	**5 {18} (35.7%)**
心臓障害	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
上室性不整脈	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
耳および迷路障害	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
眼障害	3 {6} (18.8%)	3 {6} (18.8%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)
眼充血	3 {6} (18.8%)	3 {6} (18.8%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067＝ オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table N］

表 2.7.6.16-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-107 試験）（続き 1）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=14) ¥		Placebo Group (n=16)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
胃腸障害	3 {4} (18.8%)	3 {4} (18.8%)	3 {5} (18.8%)	3 {5} (18.8%)	2 {2} (14.3%)	2 {2} (14.3%)	1 {3} (6.3%)	1 {3} (6.3%)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
腹痛	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
口内乾燥	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	0	0
悪心	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	2 {3} (12.5%)	2 {3} (12.5%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
嘔吐	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)	1 {1} (7.1%)	0	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)
疲労	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
冷感	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0
血管穿刺部位反応	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.

表 2.7.6.16-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-107 試験）（続き 2）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=14) ¥		Placebo Group (n=16)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
感染症および寄生虫症	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	2 {2} (14.3%)	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	0	0	0
臨床検査	1 {1} (6.3%)	0	2 {3} (12.5%)	1 {2} (6.3%)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	1 {1} (6.3%)	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067 = オピカポン；AE = 有害事象.

表 2.7.6.16-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-107 試験）（続き 3）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=14)¥		Placebo Group (n=16)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
筋骨格系および結合組織障害	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	0	0	0	0	1 {4} (6.3%)	1 {4} (6.3%)
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 {3} (6.3%)	1 {3} (6.3%)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
筋力低下*1	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
筋力低下*2	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 {11} (25.0%)	4 {11} (25.0%)	6 {6} (37.5%)	6 {6} (37.5%)	6 {7} (42.9%)	6 {7} (42.9%)	3 {4} (18.8%)	3 {4} (18.8%)
平衡障害	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
頭痛	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	0	0
傾眠	3 {6} (18.8%)	3 {6} (18.8%)	5 {5} (31.3%)	5 {5} (31.3%)	5 {6} (35.7%)	5 {6} (35.7%)	2 {3} (12.5%)	2 {3} (12.5%)
振戦	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)

事象名：MedDRA/J ver 12.0（*1：CSR 上の記載は「Muscular weakness」，*2：CSR 上の記載は「Weakness in extremity」）
BIA 9-1067 = オピカポン；AE = 有害事象.

表 2.7.6.16-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-107 試験）（続き 4）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=14)¥		Placebo Group (n=16)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
精神障害	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	0	0	0	0
不安	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
不眠症	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {2} (7.1%)	1 {2} (7.1%)	2 {3} (12.5%)	2 {3} (12.5%)
咳嗽	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	0	0
鼻出血	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
口腔咽頭痛[*3]	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
鼻漏	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.0（*3：CSR 上の記載は「Pharyngolaryngeal pain」）
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.

表 2.7.6.16-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-107 試験）（続き 5）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=14)¥		Placebo Group (n=16)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
血管障害	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0

n = No. of subjects

¥Subject #[redacted] was not considered for the accountability because he was withdrawn from study participation before the drug administration.

事象名：MedDRA/J ver 12.0

BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（BIA-91067-107 試験）Table N］

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，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

1 名が，高度の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）を発現し，治験責任医師の判断により治験中止に至った．

3） 臨床検査値

個々の被験者の臨床検査値では，1 名で投与期 4（オピカポン 100 mg 投与予定）の入所時に CPK 値に高度の上昇が認められ，有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告され，治験中止の原因となった（2.7.6.16.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

血液学的検査及び血液生化学的検査の要約統計量には，いずれの検査項目でも，治験期間を通して明らかな経時的傾向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

バイタルサインの結果から，治験期間を通して，臨床的に重要な異常は認められず，明らかな経時的傾向は認められなかった．

理学的検査の結果から，臨床的に問題となる異常所見は認められなかった．

12 誘導心電図では，1 名で投与期 2（オピカポン 25 mg 投与時）に臨床的に問題となる心電図異常所見［上室性調律（Supraventricular rhythm）］が認められ，有害事象（上室性不整脈）として報告された（2.7.6.16.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

神経学的検査では，1 名で投与期 4（オピカポン 25 mg 投与時）に臨床的に問題となる神経学的異常所見［不安定（Unsteadiness）］が認められ，有害事象（平衡障害）として報告された（2.7.6.16.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

2.7.6.16.5 結論

新規のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬であるオピカポンをレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤と併用単回投与したとき，オピカポンはレボドパのバイオアベイラビリティを有意に増加させ，3-OMD の生成を減少させた．オピカポンは用量依存的に S-COMT 活性を阻害し，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は 72.8%（オピカポン 25 mg 併用時）～98.1%（オピカポン 100 mg 併用時）であった．オピカポンの忍容性プロファイルは良好であった．報告された有害事象はほとんどが軽度かつ一過性であり，いずれも併用薬による治療を必要としなかった．オピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じる可能性があり，更なる評価が必要ではあ

るが，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を投与中のパーキンソン病患者に対し，オピカポンはレボドパの補助薬として治療上の有用性があると考えられる．

2.7.6.17 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-108 試験）（参考資料）

2.7.6.17.1 試験方法の概要

表 2.7.6.17-1 試験方法の概要（BIA-91067-108 試験）

治験の標題	Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-108
治験実施施設	[redacted]（カナダ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2008 年 9 月 22 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2008 年 12 月 29 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 100/25）の単回投与と併用して BIA 9-1067（以下，オピカポン）25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したとき，オピカポンがレボドパの薬物動態に及ぼす影響を検討する． 副次目的： ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したときのオピカポンの忍容性を検討する． ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンが赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性に及ぼす影響を検討する． ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したときのオピカポン及び BIA 9-1079 の薬物動態を検討する． ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンが 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）の生成に及ぼす影響を検討する． ・ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンがカルビドパの薬物動態に及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，16 名の健康成人男性を，投与期 1～4 にそれぞれオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与する 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付する計画とし，予備被験者と交代した被験者を含む計 17 名が無作為割付された． 本治験は，スクリーニング期（投与期 1 入所前 28 日以内），投与期 1～4（各治験薬投与前日～投与 72 時間後）及び事後検査（投与期 4 での治験薬最終投与約 14 日後以降）で構成した．各治験薬投与の間に washout 期間（14 日間以上）

表 2.7.6.17-1 試験方法の概要（BIA-91067-108 試験）（続き 1）

<table>
<tr><td>治験方法（続き）</td><td>を設けた．
<table>
<tr><td>Treatment sequence</td><td colspan="4">Treatment Periods</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>A</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td></tr>
<tr><td>B</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td></tr>
<tr><td>C</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td></tr>
<tr><td>D</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td></tr>
</table>
BIA 9-1067= オピカポン

投与期 1～4（Day 0～Day 4，Day 14～Day 18，Day 28～Day 32，Day 42～Day 46；実際の washout 期間の長さに応じて変更あり）：
被験者は，各投与期の治験薬投与前日に入所した．投与期 1 開始時に無作為割付された投与順序に従って，オピカポン又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与された．治験薬投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に一旦退所した．その後，治験薬投与 72 時間後に再度来所し，規定の観察・検査を受けた．
事後検査（実際の washout 期間の長さに応じて変更あり）：
被験者は，投与期 4 での治験薬最終投与又は早期中止の約 14 日後以降に来所した．規定の観察・検査を受け，全スケジュールを完了した．</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：16 名
解析時：16 名</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康成人男性</td></tr>
<tr><td>主な組入れ基準</td><td>・ 男性
・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下
・ 体格指数が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満
・ 非喫煙者又は過去喫煙者［治験薬初回投与日（Day 1）前 12 カ月以上，禁煙している者］
・ 健康成人［スクリーニング時の既往歴，理学的検査，バイタルサイン，神経学的検査及び 12 誘導心電図（3 回測定）に基づき判断］
・ スクリーニング時及び投与期 1 の入所時検査（Day 0）で，臨床検査結果が臨床的に許容できると判断された（臨床検査値が基準値範囲内である，又は基準値範囲外だが臨床的に問題となる所見を伴わない）者
・ スクリーニング時の B 型肝炎表面（HBs）抗原検査，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 抗体検査で陰性の者
・ スクリーニング時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者</td></tr>
<tr><td>被験薬
剤形，含量，製造番号</td><td>オピカポン：
オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（互いに識別不能）
バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（100 mg）</td></tr>
<tr><td>対照薬
剤形，含量，製造番号</td><td>プラセボ：
プラセボカプセル（オピカポン 25 及び 100 mg カプセルと識別不能）
バッチ番号 [redacted]</td></tr>
<tr><td>その他使用薬剤
剤形，含量，製造番号</td><td>レボドパ／カルビドパ：
レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 100/25）（錠剤）
バッチ番号 [redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボ（計 2 カプセル）を，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤 1 錠と併用単回投与

各投与期の治験薬投与日の朝，10 時間以上の絶食下で，室温で保管された水約 240 mL とともに治験薬を経口投与した．このとき，オピカポン又はプラセボを二重盲検下で計 2 カプセル，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を非盲検下で 1 錠，併せて投与した．治験薬投与後 4 時間以上絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 時間の飲水は不可とした．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.17-1 試験方法の概要（BIA-91067-108 試験）（続き 2）

治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.17-2 に示した.
前治療及び併用療法	有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験薬投与開始後から治験終了まで本治験の使用薬剤以外の薬物の使用を不可とした．併用薬の使用が必要な場合は，治験担当医師（若しくは指名された者）又は治験依頼者が，被験者の治験継続可否を決定した. 治験薬初回投与日（Day 1）前 84 日以内にオピカポンを投与された者又は Day 1 前 28 日以内に他の治験薬を使用した者は，本治験の参加から除外した. キサンチンを含有する食品又は飲料（茶，コーヒー，コーラ若しくはチョコレート）及びアルコールの摂取は，各投与期の治験薬投与 58 時間前から各投与期を通して禁止した. グレープフルーツを含む食品又は飲料の摂取は，各投与期の治験薬投与 7 日前から各投与期を通して禁止した. 代謝酵素に影響を及ぼす薬剤及び処方箋薬（MAO 阻害薬を含む）の使用は Day 1 の 28 日前から治験期間を通して禁止し，市販薬の使用は Day 1 の 7 日前から治験期間を通して禁止した．風邪薬，アセチルサリチル酸，治療効果が期待されるビタミン剤及び自然製品並びに制酸薬についても，これらの制限を適用した．ビタミン剤の使用については，非治療量で栄養補給を目的とする場合は許容されたが（治験担当医師又は指名された者により判断），少なくとも治験薬投与 48 時間前から治験期間中は使用禁止とした.
評価基準	薬物動態： レボドパ，3-OMD，カルビドパ，オピカポン及び BIA 9-1079 の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した. Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf 及び T1/2 薬力学： 個々の被験者の S-COMT 活性の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した. Emax，TEmax，AUEC 及び Emax% 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，神経学的検査及びその他の安全性評価項目
統計的手法	薬物動態： 薬物動態パラメータについて，要約統計量（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）を算出した．レボドパ，3-OMD，カルビドパの主要な薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）を，投与順序，被験者（投与順序内），投与方法及び投与期を効果とする分散分析を用いて投与方法間で比較した．レボドパ，3-OMD，カルビドパの対数変換後の薬物動態パラメータについて，幾何平均値の比［プラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤との併用単回投与（以下，プラセボ併用）に対する，オピカポン各用量とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤との併用単回投与（以下，オピカポン併用）］及びその 90%信頼区間を算出した．Tmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた. 薬力学： 薬力学パラメータは，要約統計量（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）を算出した. 主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）は，対数変換後，投与順序，被験者（投与順序内），投与方法及び投与期を効果とする分散分析を用いて，投与方法間で比較した．幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を算出した．TEmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた.

表 2.7.6.17-1 試験方法の概要（BIA-91067-108 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	安全性： 有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）に基づいて要約した．血圧及び心拍数は，要約統計量を算出し，12 誘導心電図データは一覧表に示した．臨床検査値の基準値範囲外の値は，一覧表に印を付け示した．

表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（BIA-91067-108 試験）

PROCEDURES	Screening	Each treatment period (1 to 4)																	Follow-up
		Admission	Pre-dose	0 (dosing)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h	36 h	48 h	72 h (discharge)	
Written informed consent	X																		
Medical history	X																		
Medical history update																			X
Physical examination	X																		
Vital signs (blood pressure, heart rate and body temperature)	X	X	X			X[1]				X[1]			X[1]		X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X
Physical examination update		X																	X
Complete neurological examination	X																X		
Brief neurological examination			X			X				X			X		X	X		X	
12-lead ECG (in triplicate)	X	X				X				X			X		X	X	X	X	X
Haematology	X	X																X	X
Biochemistry	X	X																X	X
Coagulation	X																		
Urinalysis	X																		X
HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1&2 Ab	X																		
Ethyl alcohol and drugs of abuse screen	X	X																	
Verification of inclusion and exclusion criteria	X																		
Blood sampling for Drug and COMT assays			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Adverse events monitoring				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of study medication				X[2]															

1 Only blood pressure and heart rate;
2 BIA 9-1067 or matched Placebo administration was to occur concomitantly with 1 tablet of Sinemet® 100/25 in fasting conditions.

BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ECG = 心電図；HBs = B 型肝炎表面；Ag = 抗原；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；Ab = 抗体.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table B］

2.7.6.17.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験では16名の健康成人男性を無作為割付する計画とした．ただし，1名が，無作為割付されたが治験薬投与前に治験を中止し，予備被験者と交代したため，無作為割付された被験者は計17名であった．結果として，16名の健康成人男性が組み入れられて治験薬を1回以上投与され，このうち14名が治験を完了した．残り2名のうち1名は投与期3（オピカポン100 mg投与予定）の入所前に被験者からの申し出により治験を中止し，もう1名は投与期3（プラセボ投与予定）の入所時に実施した依存性薬物検査でベンゾジアゼピンが陽性であったため，治験責任医師の判断で治験を中止した．

組み入れられた16名の被験者はいずれも組入れ基準に合致していた．重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Pharmacokinetic/pharmacodynamic populationは，すべての投与期で評価可能なデータが得られたすべての被験者とした．2つの投与期を完了した被験者は16名，4つの投与期すべてを完了した被験者は14名であった（投与方法別の投与被験者数は2.7.6.17.2 3）治験薬の投与状況参照）．

Safety populationは，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者とした．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた16名の人口統計学的特性を表2.7.6.17-3に示した．

表 2.7.6.17-3　人口統計学的特性（BIA-91067-108 試験）

Subjects	n	16
Age (Years)	Mean	33.00
	SD	7.38
	Median	33
	Minimum	18
	Maximum	45
Body Weight (Kg)	Mean	73.38
	SD	9.23
	Median	75.00
	Minimum	58.00
	Maximum	87.00
Height (m)	Mean	1.73
	SD	0.05
	Median	1.73
	Minimum	1.64
	Maximum	1.82
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	24.50
	SD	2.68
	Median	25
	Minimum	20
	Maximum	28

n = No. of Subjects
SD = Standard Deviation
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table C］

3）　治験薬の投与状況

レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用して，治験実施計画書の規定どおりに 4 つの投与期のいずれかでオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボをそれぞれ単回経口投与（計 4 回）された被験者は，14 名であった．残り 2 名のうち 1 名は，投与期 3 開始時に入所したが治験中止となり，投与予定であったプラセボを投与されず，2 つの投与期にオピカポン 50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与（計 2 回）された．もう 1 名は，投与期 3 開始前に治験を中止したため，2 つの投与期にオピカポン 25 及び 50 mg をそれぞれ単回経口投与（計 2 回）された．治験薬はいずれも各投与期の治験薬投与日の朝に単回経口投与された．

投与方法別の投与被験者数は，オピカポン 25 mg 併用が 15 名，オピカポン 50 mg 併用が 16 名，オピカポン 100 mg 併用が 15 名，プラセボ併用が 14 名であった．

2.7.6.17.3 薬物動態及び薬力学の結果

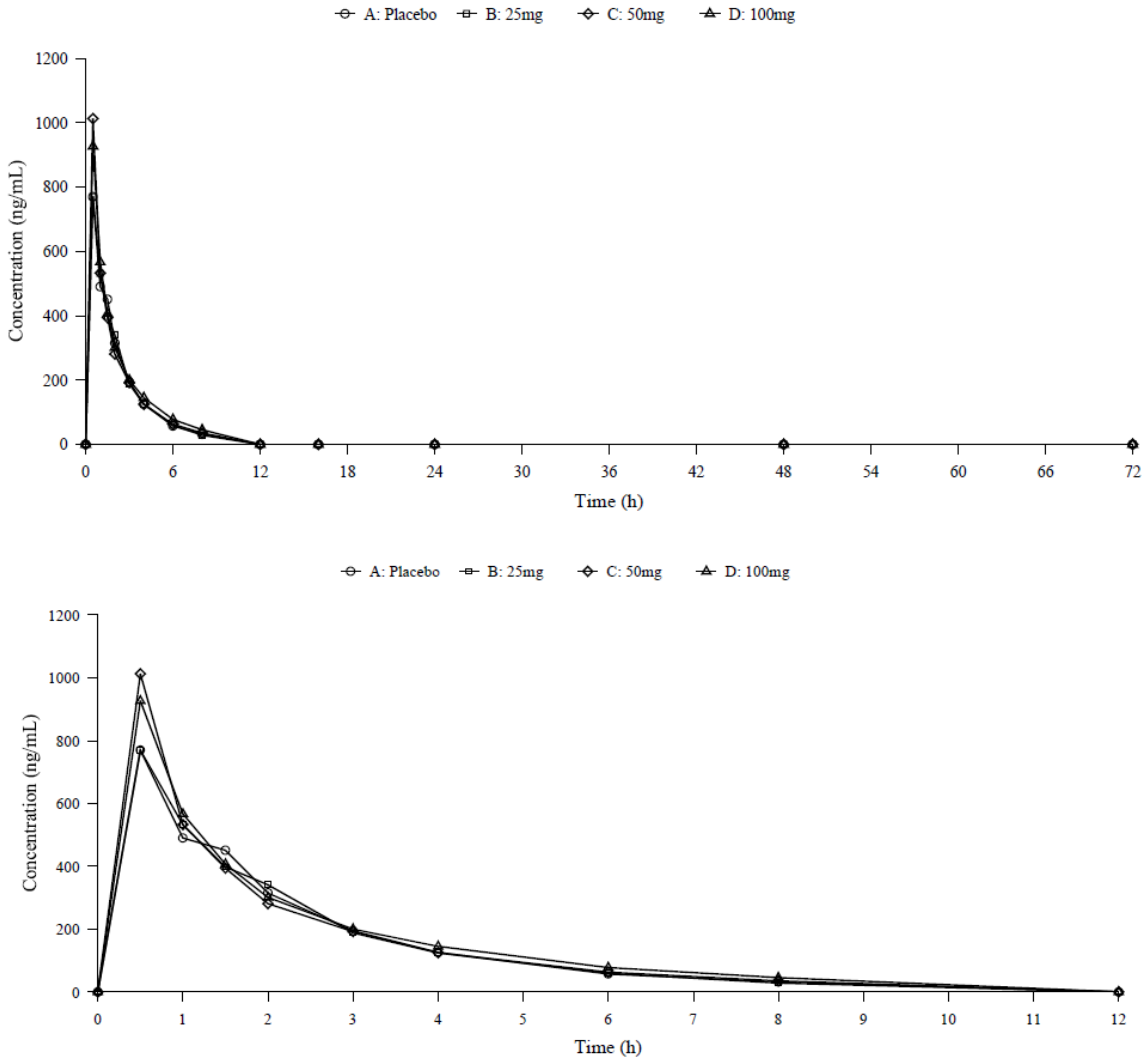
1） 薬物動態

（1） レボドパ

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.17-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-4 に示した．

すべての投与方法で血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.5 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，その T1/2 の平均値はオピカポンの用量依存的にわずかに延長して 2.08 時間（プラセボ併用時）～2.69 時間（オピカポン 100 mg 併用時）であった．レボドパの Cmax は，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤をオピカポンと併用投与したときより，プラセボと併用投与したときに低かった．一方で，注目すべき点として，レボドパの Cmax はオピカポン 50 mg 併用時と比べて 100 mg 併用時に低下したことから，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じることにより，レボドパの吸収率を低下させている可能性が示唆された．

図 2.7.6.17-1　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-108 試験）



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 16，オピカポン 25 及び 100 mg 併用単回投与時 n = 15，プラセボ併用単回投与時 n = 14.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Figure A］

表 2.7.6.17-4　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 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)
Placebo[+]	889	0.5	1629	1733	2.08
	(34.6)	(0.5-1.5)	(26.9)	(24.9)	(24.4)
BIA 9-1067[++] 25 mg	896	0.5	1629	1739	2.10[*]
	(33.5)	(0.5-2.0)	(24.2)	(23.6)	(22.1)
BIA 9-1067 50 mg	1088	0.5	1727	1853	2.29[*]
	(29.0)	(0.5-3.0)	(23.5)	(22.5)	(20.9)
BIA 9-1067[++] 100 mg	1014	0.5	1853	1995	2.69[*]
	(26.4)	(0.5-1.5)	(19.5)	(18.9)	(27.5)

t_{max} values are median with range values in parentheses; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; [+] = 14 subjects; [++] = 15 subjects.
特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table D］

レボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.17-5 に示した．

レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUCinf により評価）について，オピカポン 50 mg 併用時及び 100 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．

増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，レボドパの Cmax では 3.75%［103.75%（91.04～118.23%）］（オピカポン 25 mg 併用時）～28.46%［128.46%（112.83～146.25%）］（オピカポン 50 mg 併用時）であり，レボドパの AUCinf では 3.13%［103.13%（94.02～113.12%）］（オピカポン 25 mg 併用時）～16.64%［116.64%（106.34～127.94%）］（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

また，レボドパの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.17-5　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-108 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	103.75 (91.04; 118.23)	103.35 (93.55; 114.17)	103.13 (94.02; 113.12)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	128.46 (112.83; 146.25)	109.29 (98.99; 120.64)	109.85 (100.22; 120.41)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	118.14 (103.67; 134.63)	115.70 (104.73; 127.82)	116.64 (106.34; 127.94)

単位［%］
BIA 9-1067＝ オピカポン；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 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table E］

（2）　3-OMD

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.17-6 に示した.

オピカポンの投与により，オピカポンの用量依存的に 3-OMD の Cmax 及び AUCinf の平均値は減少し，オピカポン 50 mg 併用時及び 100 mg 併用時に，プラセボ併用時との差は統計学的に有意であった.

また，3-OMD の Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.17-6　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-108 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	94.06 (85.11; 103.95)	92.04 (79.53; 106.52)	93.59 (83.66; 104.71)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	85.42 (77.35; 94.33)	75.09 (64.94; 86.82)	79.57 (71.18; 88.95)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	82.06 (74.26; 90.69)	68.15 (58.89; 78.87)	72.60 (64.89; 81.22)

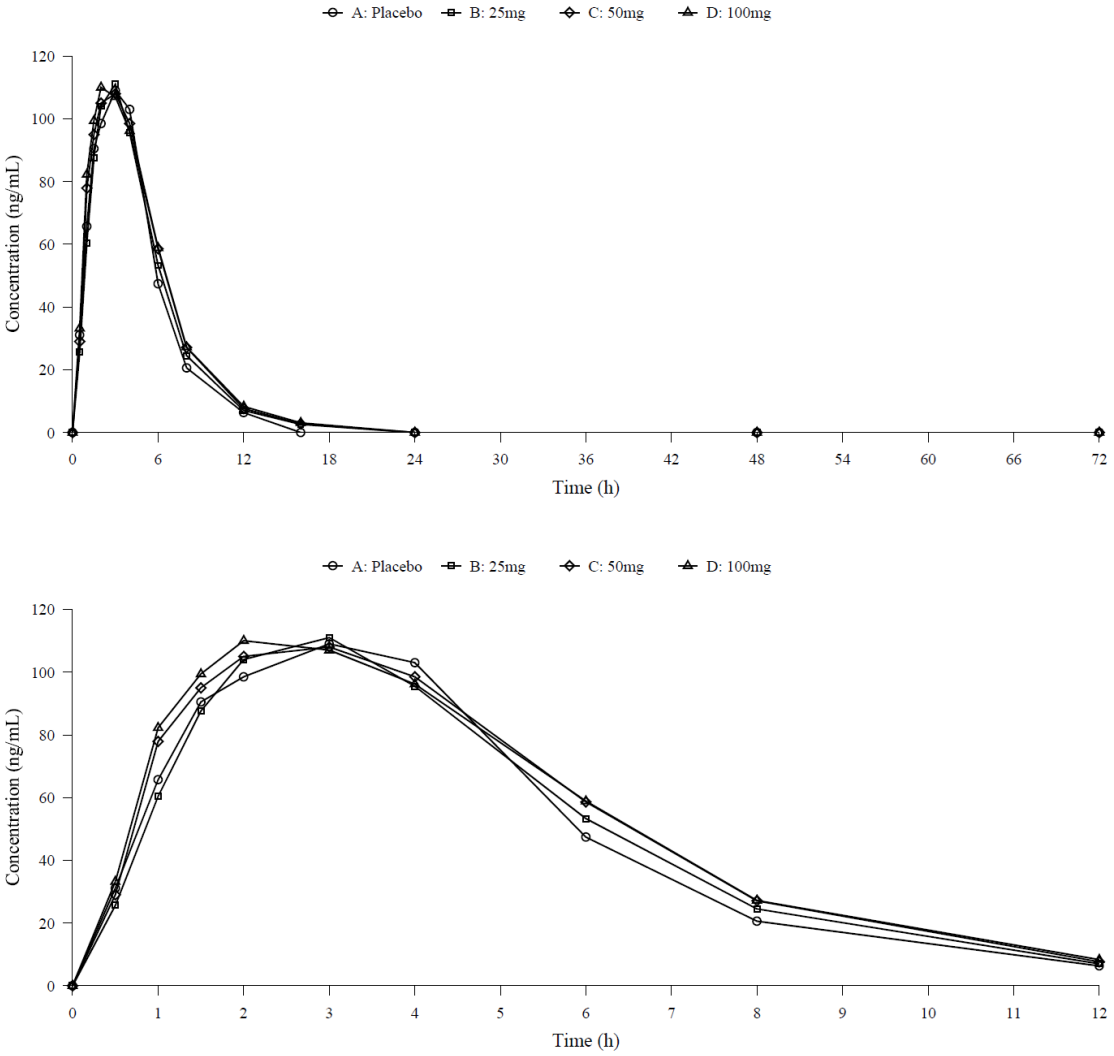
単位［%］
BIA 9-1067＝ オピカポン；3-OMD＝3-*O*-メチルドパ；C_{max}＝Cmax；AUC_{0-t}＝AUClast；$AUC_{0-\infty}$＝AUCinf；PE＝ 点推定値；CI＝信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table G］

（3） カルビドパ

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中カルビドパ濃度の推移を図 2.7.6.17-2 に，血漿中カルビドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-7 に示した．

すべての投与方法で血漿中カルビドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 3.0 時間であった．その後，血漿中カルビドパ濃度は低下し，そのT1/2の平均値は2.35時間（オピカポン 25 mg 併用時）～2.64 時間（オピカポン 50 mg 併用時）であった．カルビドパの Cmaxは，レボドパ／カルビドパ100/25 mg即放性製剤をオピカポンと併用投与したときと，プラセボと併用投与したときとで同程度であった．

図 2.7.6.17-2　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中カルビドパ濃度の推移（BIA-91067-108 試験）



Mean carbidopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 16，オピカポン 25 及び 100 mg 併用単回投与時 n = 15，プラセボ併用単回投与時 n = 14.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Figure C］

表 2.7.6.17-7　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中カルビドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 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)
Placebo+	133	3.00	612	627	2.36
	(36.4)	(1.0-4.0)	(29.4)	(29.1)	(26.3)
BIA 9-1067++ 25 mg	127	3.00	629	643	2.35
	(33.5)	(1.5-4.0)	(33.4)	(32.8)	(18.6)
BIA 9-1067 50 mg	130	3.00	669	685	2.64*
	(47.3)	(1.0-6.0)	(46.7)	(46.1)	(58.9)
BIA 9-1067++ 100 mg	129	3.00	681	698	2.56
	(46.2)	(1.0-6.0)	(45.7)	(45.5)	(42.5)

t_{max} values are median with range values in parentheses; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; + = 14 subjects; ++ = 15 subjects.
特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table H］

カルビドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.17-8 に示した．

カルビドパの Cmax 及び AUC について，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

また，カルビドパの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.17-8　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのカルビドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-108 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	99.77 (83.50; 119.21)	106.16 (82.75; 136.19)	106.05 (83.15; 135.25)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	92.92 (77.87; 110.89)	103.18 (80.61; 132.08)	103.37 (81.22; 131.56)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	86.96 (72.78; 103.91)	95.35 (74.33; 122.32)	95.88 (75.18; 122.28)

単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；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 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table I］

（4） オピカポン及び BIA 9-1079

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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を表 2.7.6.17-9 に，血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-10 に示した．

オピカポン及び BIA 9-1079 のいずれについても，全身曝露の速度（それぞれの Cmax により評価）及び程度（それぞれの AUC により評価）は，オピカポンの用量比例的に増加した．

表 2.7.6.17-9 健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 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)
Placebo	NA	NA	NA	NC	NC
BIA 9-1067^{+} 25 mg	327	2.00	881	1007^{++}	1.04^{++*}
	(42.9)	(0.5-4.0)	(42.8)	(31.2)	(27.7)
BIA 9-1067 50 mg	642	3.00	2048	2200^{+}	1.01^{+*}
	(28.9)	(1.0-6.0)	(39.5)	(34.0)	(29.7)
BIA 9-1067^{+} 100 mg	1110	2.00	3841	3888	1.03*
	(38.8)	(1.0-6.0)	(51.1)	(50.6)	(30.5)

t_{max} values are median with range values in parentheses; NA = not available; NC = not calculated; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; $^{+}$ n = 15; $^{++}$ n = 14.
特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table J］

表 2.7.6.17-10　健康成人男性を対象にオピカポン25，50若しくは100 mg又はプラセボとレボドパ／カルビドパ100/25 mg即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中BIA9-1079の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-108 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)
Placebo	NA	NA	NA	NC	NC
BIA 9-1067^{+} 25 mg	3.79	1.50	86.3	155$^{+++@}$	2.33^{+++*}
	(36.2)	(0.5-3.0)	(45.6)	(24.1)	(16.5)
BIA 9-1067 50 mg	52.4	4.00	213	296$^{x@}$	2.33^{x*}
	(23.0)	(3.0-6.0)	(44.0)	(33.5)	(34.3)
BIA 9-1067^{+} 100 mg	89.3	4.00	418	519$^{x@}$	2.24^{x*}
	(35.8)	(2.0-6.0)	(57.1)	(49.1)	(30.5)

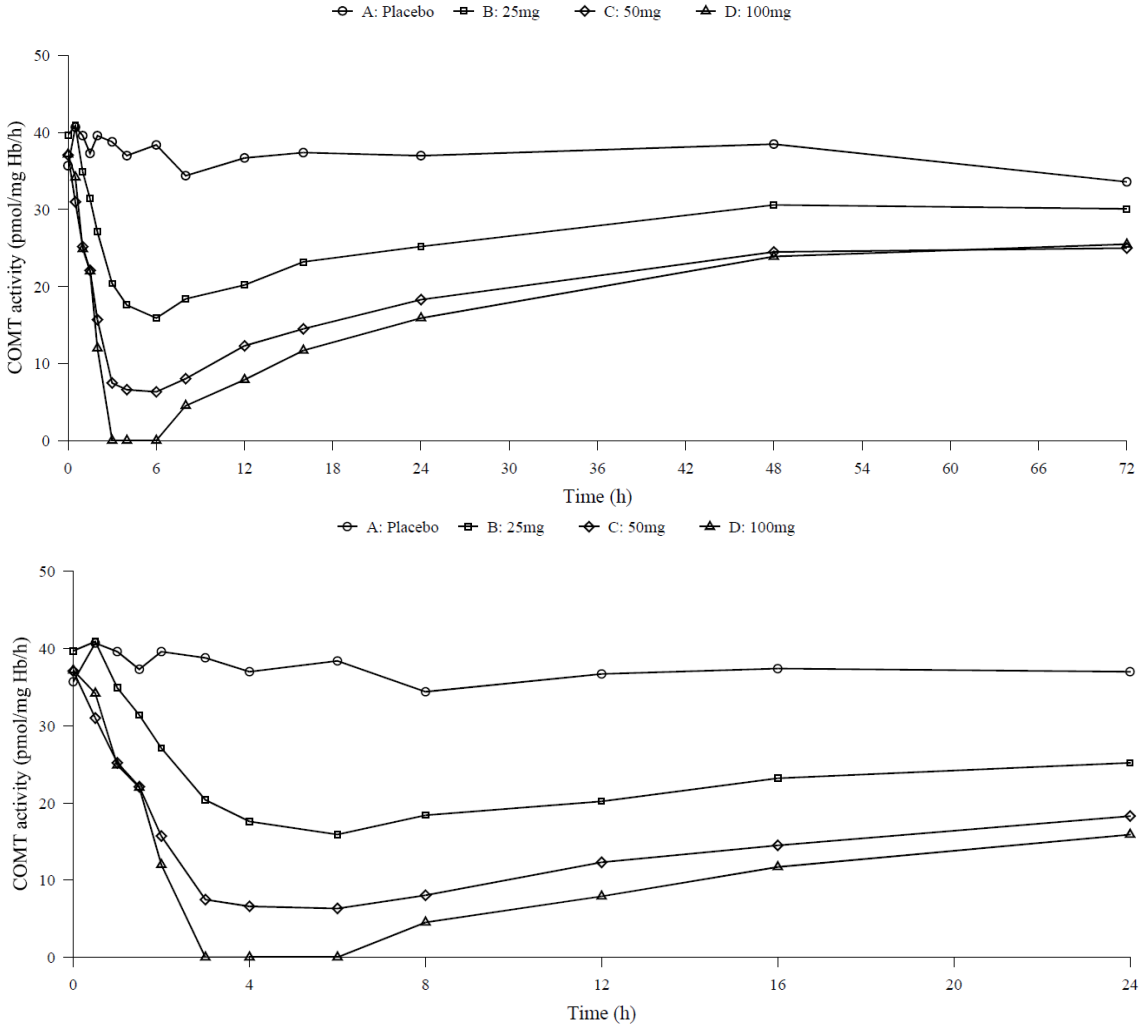
t_{max} values are median with range values in parentheses; NA = not available; NC = not calculated; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; @ = Extrapolated area > 20% of total for several subjects; $^{+}$ n = 14; $^{++}$ n = 15; $^{+++}$ n = 6; ^{x} n = 13.
特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table K］

2）　薬力学

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移を図 2.7.6.17-3 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.17-11 に示した.

最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 2.9 時間（オピカポン 100 mg 併用時）～6.1 時間（オピカポン 25 mg 併用時）で，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は 70.0%（オピカポン 25 mg 併用時）～95.7%（オピカポン 100 mg 併用時）であった.

図 2.7.6.17-3　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-108 試験）



Mean S-COMT activity profiles (0-24 h) displayed to ease the appraisal.

オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 16，オピカポン 25 及び 100 mg 併用単回投与時 n = 15，プラセボ併用単回投与時 n = 14.
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Figure F］

表 2.7.6.17-11　健康成人男性を対象にオピカポン25，50若しくは100 mg又はプラセボとレボドパ／カルビドパ100/25 mg即放性製剤を併用単回投与したときのS-COMT活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-108 試験）

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	35.7±9.88	30.8±10.3	27.1±26.9	14.1±10.8	891±253	2664±796
BIA 9-1067 25 mg	39.7±14.0	14.0±14.7	6.13±3.80	70.0±23.3	538±341	1935±987
BIA 9-1067 50 mg	37.1±13.3	4.36±4.99	3.94±1.44	89.6±10.0	324±156	1433±554
BIA 9-1067 100 mg	37.2±12.6	2.03±3.29	2.87±1.68	95.7±6.47	255±142	1325±502

オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 16，オピカポン 25 及び 100 mg 併用単回投与時 n = 15，プラセボ併用単回投与時 n = 14.
BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_0 = E0；E_{max} = Emax；t_{Emax} = TEmax；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table L］

S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.17-12 に示した.

最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h 及び AUEC72h）のいずれについても，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な差が認められた．また，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h 及び AUEC72h）は，オピカポンの用量依存的であった.

また，S-COMT 活性の TEmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したすべての用量で，オピカポン併用時とプラセボ併用時と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 併用時 p=0.0034，50 mg 併用時 p=0.0004 及び 100 mg 併用時 p=0.0005）.

表 2.7.6.17-12　健康成人男性を対象にオピカポン25，50若しくは100 mg又はプラセボとレボドパ／カルビドパ100/25 mg即放性製剤を併用単回投与したときのS-COMT活性のEmax，AUEC24h及びAUEC72hの幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその90%信頼区間（BIA-91067-108試験）

Parameters		BIA 9-1067 25 mg / Placebo	BIA 9-1067 50 mg / Placebo	BIA 9-1067 100 mg / Placebo
E_{max}	PE	45.92	12.76	8.86
(pmol/mg Hb/h)	90% CI	33.02; 58.82	-0.04; 25.56	-4.04; 21.76
$AUEC_{0-24}$	PE	53.06	34.27	25.63
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	45.24; 62.23	29.24; 40.15	21.85; 30.06
$AUEC_{0-72}$	PE	67.98	52.92	49.23
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	61.24; 75.47	47.70; 58.71	44.35; 54.65

単位［%］
BIA 9-1067＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max}＝Emax；$AUEC_{0-24}$＝AUEC24h；$AUEC_{0-72}$＝AUEC72h；PE＝ 点推定値；CI＝信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table M］

2.7.6.17.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，投与期 1 の入所後から事後検査時までとした.

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 12.0 を用いて読み替えた.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「明らかに関連あり（Definitely related）」，「判定不能（Not assessable）」の 4 段階で評価された.

（1）　有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 13/16 名（81.3%）に 46 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，40 件が「関連ないともいえない」，6 件が「関連なし」と判定された.

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．また，治験中止の原因となった有害事象はなかった.

（2）　有害事象の分析

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.17-13 に示した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象には，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された 40 件が該当した.

最もよくみられた有害事象は傾眠であり，7 名に 7 件発現した．当該事象は主にオピカポン 25 mg 投与時（3 名 3 件）及び 50 mg 投与時（2 名 2 件）に発現した．次いでよくみられ

た有害事象は，頭痛で 4 名 5 件［主にオピカポン 25 mg 投与時（2 名 3 件）及び 50 mg 投与時（2 名 2 件）］であった．

有害事象の程度別では，軽度が 12/16 名（75.0%）に 25 件，中等度が 5/16 名（31.3%）に 11 件及び高度が 3/16 名（18.8%）に 3 件発現した．中等度の有害事象は，オピカポン 25 mg 投与時に 2/15 名（13.3%）に 2 件，オピカポン 50 mg 投与時に 3/16 名（18.8%）に 7 件，オピカポン 100 mg 投与時に 1/15 名（6.7%）に 1 件，プラセボ投与時に 1/14 名（7.1%）に 1 件発現した．高度の有害事象は，オピカポン 25 mg 投与時に 1 件（悪心），オピカポン 50 mg 投与時に 2 件（皮膚裂傷，筋骨格系胸痛）発現した．これら 3 件は 3 名の異なる被験者に発現し，治験薬との因果関係は，悪心が「関連ないともいえない」，皮膚裂傷及び筋骨格系胸痛が「関連なし」と判定された．これら 3 件の転帰は，1 件（皮膚裂傷）が追跡不能，2 件が回復であった．

上記以外に，有害事象の程度が「該当せず（Not applicable）：経過中に症状を伴わない臨床検査値異常又は臨床的所見」と判定された事象が 7 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件；血中リン減少，心電図 QT 延長，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，悪夢，及び血尿，各 1 件）認められた．

また，臨床的に問題となる異常値又は異常所見が 1 名で認められ，有害事象として報告された．当該被験者では，臨床的に問題となる心電図異常所見［PT：心電図 QT 延長，医師報告名：QTc 延長（Prolonged QTC）；程度：該当せず］がプラセボ投与時に認められた．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定された．当該事象はプラセボ投与の 4 時間 4 分後に発現し，発現から 3 分後に後遺症なく回復した．

表 2.7.6.17-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-108 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=15)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=15)		Placebo Group (n=14)¥	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
Number of Subjects {Number of Adverse Events} (% of Subjects)	7 {14} (46.7%)	6 {13} (40.0%)	9 {20} (56.3%)	8 {16} (50.0%)	5 {5} (33.3%)	4 {4} (26.7%)	4 {6} (28.6%)	4 {6} (28.6%)
眼障害	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
結膜炎	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
胃腸障害	2 {4} (13.3%)	2 {4} (13.3%)	3 {3} (18.8%)	3 {3} (18.8%)	0	0	2 {2} (14.3%)	2 {2} (14.3%)
便秘	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
下痢	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
消化不良[*1]	0	0	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
悪心	2 {2} (13.3%)	2 {2} (13.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
嘔吐	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.0（*1：CSR 上の記載は「Heartburn」）
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table N］

表 2.7.6.17-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-108 試験）（続き 1）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=15)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=15)		Placebo Group (n=14)¥	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
全身障害および投与局所様態	1 {1} (6.7%)	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
疲労	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	1 {1} (6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (13.3%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 {2} (13.3%)	1 {1} (6.7%)	0	0
血中リン減少	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.

表 2.7.6.17-13　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-108 試験）（続き 2）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=15)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=15)		Placebo Group (n=14)¥	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
代謝および栄養障害	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
食欲減退	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.3%)	0	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0
脛骨内側過労性症候群 *	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0
神経系障害	5 {6} (33.3%)	5 {6} (33.3%)	4 {8} (25.0%)	4 {7} (25.0%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
注意力障害	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	3 {3} (18.8%)	3 {3} (18.8%)	0	0	0	0
頭痛	2 {3} (13.3%)	2 {3} (13.3%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	0	0	0	0
傾眠	3 {3} (20.0%)	3 {3} (20.0%)	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067 = オピカポン；AE = 有害事象.

表 2.7.6.17-13 すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-108 試験）（続き 3）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=15)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=16)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=15)		Placebo Group (n=14)¥	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
精神障害	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
神経過敏	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0
血尿	0	0	0	0	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0
血管障害	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0	0	0	0	0
蒼白	1 {1} (6.7%)	1 {1} (6.7%)	0	0	0	0	0	0

n = No. of subjects
¥ Subject #[redacted] was not considered for the accountability because he was withdrawn from study participation before the drug administration.
* The start date of adverse event “Medial tibial stress syndrome” that occurred in Subject #016, was not available. Therefore, it was not possible to allocate this AE to any treatment period.
事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（BIA-91067-108 試験）Table N］

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，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．有害事象により，治験を中止した被験者はいなかった．

3） 臨床検査値

いずれの検査項目でも，治験期間を通して明らかな経時的傾向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

バイタルサインの結果から，治験期間を通して，臨床的に問題となる異常は認められず，明らかな経時的傾向は認められなかった．

神経学的検査及び理学的検査の結果から，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

12 誘導心電図では，1 名でプラセボ投与時に臨床的に問題となる心電図異常所見［QTc 延長（Prolonged QTC）］が認められ，有害事象（心電図 QT 延長）として報告された（2.7.6.17.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

2.7.6.17.5 結論

新規のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬であるオピカポンをレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と併用単回投与したとき，オピカポンはレボドパのバイオアベイラビリティを増加させ，3-OMD の生成を減少させた．レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUCinf により評価）について，オピカポン 50 mg 併用時及び 100 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．オピカポンは用量依存的に S-COMT 活性を阻害し，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は，70.0%（オピカポン 25 mg 併用時）～95.7%（オピカポン 100 mg 併用時）であった．オピカポンの忍容性プロファイルは良好であった．報告された有害事象のほとんどが軽度かつ一過性であった．高用量のオピカポンとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じる可能性があり，更なる評価が必要ではあるが，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を投与中のパーキンソン病患者に対し，オピカポンはレボドパの補助薬として治療上の有用性があると考えられる．

2.7.6.18 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of controlled-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-109 試験）（参考資料）

2.7.6.18.1 試験方法の概要

表 2.7.6.18-1 試験方法の概要（BIA-91067-109 試験）

治験の標題	Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of controlled-release 100/25 mg levodopa/benserazide: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-109
治験実施施設	[redacted]（ポルトガル，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）：2009 年 1 月 7 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2009 年 5 月 11 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤（Madopar® HBS）の単回投与と併用して BIA 9-1067（以下，オピカポン）25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したとき，オピカポンがレボドパの薬物動態に及ぼす影響を検討する． 副次目的： ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したときのオピカポンの忍容性を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンが赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性に及ぼす影響を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したときのオピカポン及び BIA 9-1079 の薬物動態を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンが 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）の生成（薬物動態）に及ぼす影響を検討する． ・ レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤の単回投与と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回投与したとき，オピカポンがベンセラジドの薬物動態に及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，20 名の健康成人男性を，投与期 1～4 にそれぞれオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与する 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付する計画とし，22 名が組み入れられた． 本治験は，スクリーニング期（投与期 1 入所前 28 日以内），投与期 1～4（各治験薬投与前日～投与 72 時間後）及び事後検査（投与期 4 での治験薬最終投与の約 2 週間後）で構成した．各治験薬投与の間に washout 期間（10 日間以上）を設けた．

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（BIA-91067-109 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	<table><tr><th>Treatment sequence</th><th colspan="4">Treatment Periods</th></tr><tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr><tr><td>A</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>B</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td></tr><tr><td>C</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td></tr><tr><td>D</td><td>BIA 9-1067 50 mg</td><td>BIA 9-1067 100 mg</td><td>Placebo</td><td>BIA 9-1067 25 mg</td></tr></table>BIA 9-1067 = オピカポン 投与期 1～4： 被験者は，各投与期の治験薬投与前日に入所した．投与期 1 開始時に無作為割付された投与順序に従って，オピカポン又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与された．治験薬投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に一旦退所した．その後，治験薬投与 72 時間後に再度来所し，規定の観察・検査を受けた． 事後検査： 被験者は，投与期 4 での治験薬最終投与又は早期中止の約 2 週間後に来所した．規定の観察・検査を受け，全スケジュールを完了した．
被験者数	計画時：20 名 解析時：22 名
対象	健康成人男性
主な組入れ基準	・　男性 ・　年齢 18 歳以上 45 歳以下 ・　体格指数が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 ・　健康成人（治験開始前の既往歴，理学的検査，バイタルサイン，神経学的検査及び 12 誘導心電図に基づき判断） ・　スクリーニング時及び投与期 1 の入所時検査で，臨床検査結果が臨床的に許容できると判断された者 ・　スクリーニング時の B 型肝炎表面（HBs）抗原検査，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 抗体検査で陰性の者 ・　スクリーニング時及び各投与期の入所時の依存性薬物検査で陰性の者 ・　非喫煙者又は 1 日の喫煙本数が 10 本以下であった喫煙者 ・　自分の意思で文書同意できる者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（互いに識別不能） バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（100 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル（オピカポン 25 及び 100 mg カプセルと識別不能） バッチ番号 [redacted]
その他使用薬剤 剤形，含量，製造番号	レボドパ／ベンセラジド： レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤（Madopar® HBS）（カプセル剤） バッチ番号 [redacted]
投与方法	オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボ（計 2 カプセル）を，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤 1 カプセルと併用単回投与 各投与期の治験薬投与日の朝，8 時間以上の絶食下で，水約 240 mL とともに治験薬を経口投与した．このとき，オピカポン又はプラセボを二重盲検下で計 2 カプセル，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を非盲検下で 1 カプセル，併せて投与した．治験薬投与後 4 時間以上絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 時間の飲水は不可とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.18-2 に示した．

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（BIA-91067-109 試験）（続き 2）

前治療及び併用療法	有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験期間中は治験薬以外の薬物の使用を不可とした． 投与期 1 の入所前 2 週間以内に他の薬剤を使用し，治験担当医師の判断によりその薬剤の使用が安全性又は治験での他の評価に影響を及ぼすと判断された者，及び投与期 1 の入所前 2 カ月以内に他の治験薬を使用した者は，本治験の参加から除外した． 治験実施施設に滞在している間は，喫煙及びキサンチンを含有する飲料の摂取を禁止した．アルコールの摂取は，各投与期の入所 24 時間前から退所時まで禁止した．
評価基準	薬物動態： レボドパ，3-OMD，ベンセラジド，オピカポン及び BIA 9-1079 の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf 及び T1/2 薬力学： 個々の被験者の S-COMT 活性の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，TEmax，AUEC 及び Emax% 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，神経学的検査及びその他の安全性評価項目
統計的手法	薬物動態： 薬物動態パラメータについて，要約統計量（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）を算出した．レボドパ，3-OMD，ベンセラジドの主要な薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）を，投与順序，被験者（投与順序内），投与方法及び投与期を効果とする分散分析を用いて投与方法間で比較した．レボドパ，3-OMD，ベンセラジドの対数変換後の薬物動態パラメータについて，幾何平均値の比［プラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤との併用単回投与（以下，プラセボ併用）に対する，オピカポン各用量とレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤との併用単回投与（以下，オピカポン併用）］及びその 90%信頼区間を算出した．Tmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた． 薬力学： 薬力学パラメータは，要約統計量（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）を算出した． 主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）を，対数変換後，投与順序，被験者（投与順序内），投与方法及び投与期を効果とする分散分析を用いて，投与方法間で比較した．幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を算出した．TEmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた． 安全性： 有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）に基づいて要約した．血圧及び心拍数は，要約統計量を算出し，12 誘導心電図データは一覧表に示した．臨床検査値の基準値範囲外の値は，一覧表に印を付け示した．

表 2.7.6.18-2　治験スケジュール（BIA-91067-109 試験）

PROCEDURES	**Screening**	**Each treatment period (1 to 4)**																	**Follow-up**
		Admission	Pre-dose	0 (dosing)	1 h	1½ h	2 h	2 ½ h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h	36 h	48 h	72 h (discharge)	
Written informed consent	X																		
Medical history	X																		
Medical history update		X																	X
Physical examination	X																		
Vital signs (blood pressure and heart rate)	X	X	X				X			X			X		X	X	X	X	X
Physical examination update		X																	X
Complete neurological examination	X																		
Brief neurological examination			X				X			X			X		X	X	X	X	
12-lead ECG	X	X					X			X			X		X	X	X	X	X
Haematology	X	X																X	X
Biochemistry	X	X																X	X
Coagulation	X																		
Urinalysis	X																		X
HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1&2 Ab	X																		
Drugs of abuse screen	X	X																	
Verification of selection criteria	X	X[1]																	
Blood sampling for Drug and COMT assays			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Lead II ECG monitoring			X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Adverse events monitoring		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of study medication				X[2]															

xxxx – procedure to be performed continuously

1 Only at admission to the first period

2 BIA 9-1067/Placebo administration was to occur concomitantly with 1 capsule of Madopar® HBS in fasting conditions.

BIA 9-1067 = オピカポン；Madopar® HBS = レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ECG = 心電図；HBs = B 型肝炎表面；Ag = 抗原；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；Ab = 抗体.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table B］

2.7.6.18.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

22 名の健康成人男性が組み入れられて治験薬を 1 回以上投与され，20 名が治験を完了した．残り 2 名のうち 1 名は投与期 3（オピカポン 100 mg 併用時）の退所時に被験者からの申し出により治験を中止し，もう 1 名は投与期 3（プラセボ併用時）の治験薬投与から約 24 時間後に有害事象（うつ病）を発現し，本人の希望により治験を中止した．

組み入れられた 22 名の被験者はいずれも組入れ基準に合致していた．重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Pharmacokinetic/pharmacodynamic population は，すべての投与期で評価可能なデータが得られたすべての被験者とした．3 つの投与期を完了した被験者は 22 名，4 つの投与期すべてを完了した被験者は 20 名であった（投与方法別の投与被験者数は 2.7.6.18.2 3）治験薬の投与状況参照）．

Safety population は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 22 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.18-3 に示した．

表 2.7.6.18-3　人口統計学的特性（BIA-91067-109 試験）

Subjects	n	22
Age (Years)	Mean	27.05
	SD	3.40
	Median	27
	Minimum	23
	Maximum	36
Gender	Male	22 (100.0%)
	Female	0
Body Weight (Kg)	Mean	75.64
	SD	9.04
	Median	73.50
	Minimum	59.00
	Maximum	95.00
Height (m)	Mean	1.75
	SD	0.04
	Median	1.75
	Minimum	1.66
	Maximum	1.83
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	24.73
	SD	2.62
	Median	25
	Minimum	21
	Maximum	30

n = No. of Subjects
SD = Standard Deviation
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table C］

3）　治験薬の投与状況

レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤の単回投与と併用して，治験実施計画書の規定どおりに 4 つの投与期のいずれかでオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボをそれぞれ単回経口投与（計 4 回）された被験者は，20 名であった．残り 2 名は，投与期 4 の入所前に治験を中止したため，1 名ではプラセボが投与されず，もう 1 名ではオピカポン 25 mg が投与されなかった．治験薬はいずれも各投与期の治験薬投与日の朝に単回経口投与された．

投与方法別の投与被験者数は，オピカポン 25 mg 併用が 21 名，オピカポン 50 mg 併用が 22 名，オピカポン 100 mg 併用が 22 名，プラセボ併用が 21 名であった．

2.7.6.18.3 薬物動態及び薬力学の結果

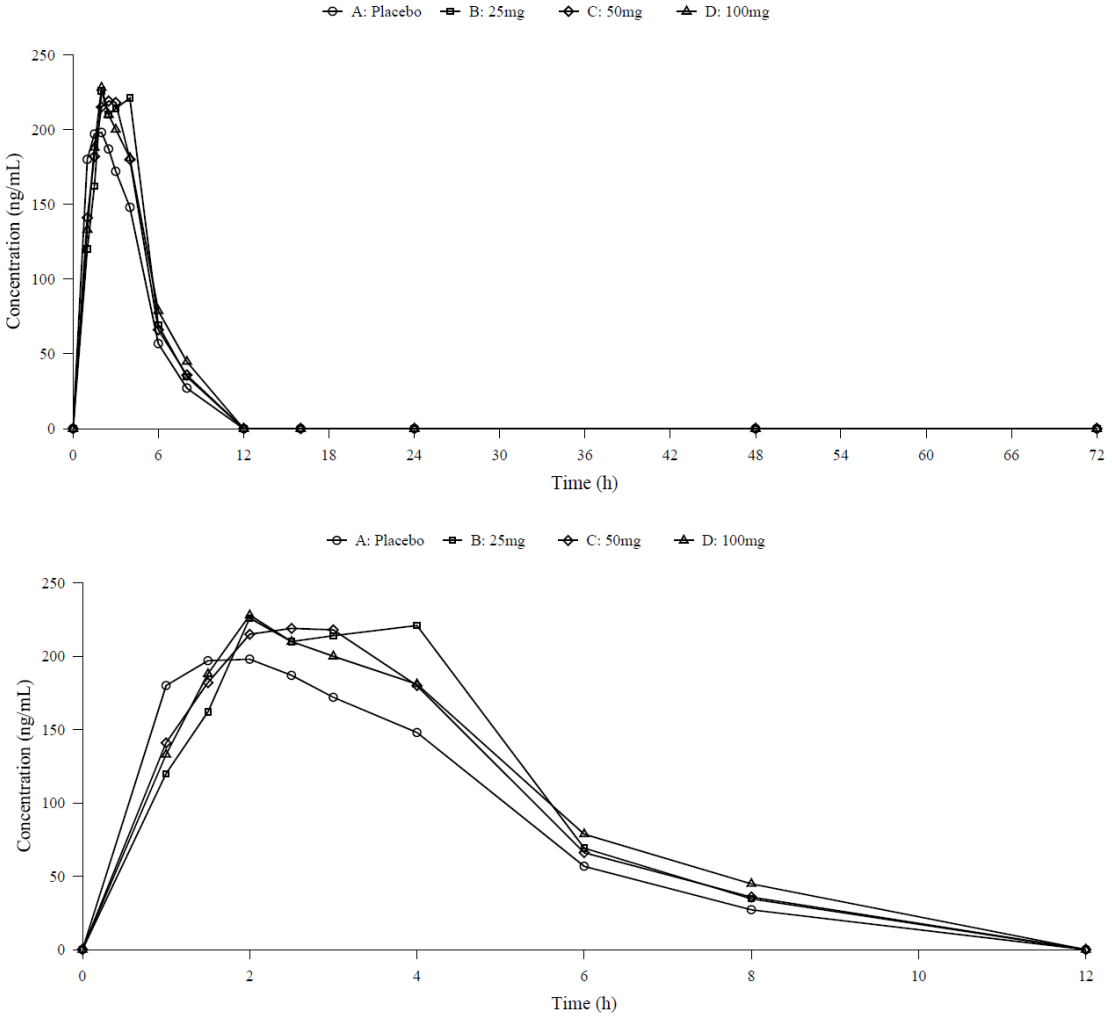
1） 薬物動態

（1） レボドパ

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.18-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-4 に示した．

各投与方法で血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 2.0～2.5 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，その T1/2 の平均値は 2.14 時間（オピカポン 25 mg 併用時）～3.34 時間（オピカポン 100 mg 併用時）であった．レボドパの Cmax は，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤をオピカポンと併用投与したときより，プラセボと併用投与したときにわずかに低かった．一方で，注目すべき点として，レボドパの Cmax はオピカポンの用量増加に伴って低下したことから，オピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じることにより，レボドパの吸収率を低下させている可能性が示唆された．

図 2.7.6.18-1　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-109 試験）



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
オピカポン 50 及び 100 mg 併用単回投与時 n = 22，オピカポン 25 mg 及びプラセボ併用単回投与時 n = 21.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Figure A］

表 2.7.6.18-4　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-109 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)
Placebo	260	2.00	933	1086^{+}	2.34^{+*}
	(46.0)	(1.0-4.0)	(45.3)	(35.0)	(68.9)
BIA 9-1067 25 mg	314	2.50	1084	1190^{+}	2.14^{+*}
	(35.2)	(1.0-4.0)	(36.7)	(37.0)	(50.1)
BIA 9-1067 50 mg	266	2.50	1064	1181	2.39*
	(29.2)	(1.0-4.0)	(34.3)	(31.6)	(46.5)
BIA 9-1067 100 mg	263	2.00	1140	1326^{+}	3.34^{+*}
	(36.0)	(1.0-6.0)	(51.9)	(45.6)	(84.6)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); 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; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; $^{+}$ = 19 subjects.

特記した場合を除き n = 20.

BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table D］

レボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.18-5 に示した．

レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）について，オピカポン 25 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．また，レボドパ曝露の程度（AUCinf により評価）について，オピカポン 100 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．レボドパの Cmax の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は 5.47%［105.47%（87.65～126.92%）］（オピカポン 100 mg 併用時）～26.27%［126.27%（104.93～151.95%）］（オピカポン 25 mg 併用時）であり，レボドパの AUCinf の増加率は 12.55%［112.55%（94.95～133.41%）］（オピカポン 25 mg 併用時）～25.86%［125.86%（106.17～149.20%）］（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

また，レボドパの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.18-5　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-109 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
25 mg BIA 9-1067/ Placebo	126.27 (104.93; 151.95)	124.19 (101.20, 152.41)	112.55 (94.95; 133.41)
50 mg BIA 9-1067 / Placebo	109.68 (91.14; 131.98)	124.47 (101.43; 152.75)	117.71 (99.59; 139.12)
100 mg BIA 9-1067 / Placebo	105.47 (87.65; 126.92)	123.02 (100.24; 150.97)	125.86 (106.17; 149.20)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table E］

（2）　3-OMD

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.18-6 に示した．

オピカポンの投与により，オピカポンの用量依存的に 3-OMD の Cmax 及び AUC の平均値はいずれも減少し，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な減少が認められた．

また，3-OMD の Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.18-6　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-109 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
25 mg BIA 9-1067/ Placebo	79.77 (67.07; 94.87)	78.70 (63.08; 98.20)	81.25 (69.18; 95.43)
50 mg BIA 9-1067 / Placebo	67.25 (56.55; 79.28)	63.43 (50.83; 79.14)	66.99 (57.04; 78.86)
100 mg BIA 9-1067 / Placebo	52.44 (44.09; 62.36)	39.21 (31.42; 48.92)	50.04 (42.61; 58.78)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table G］

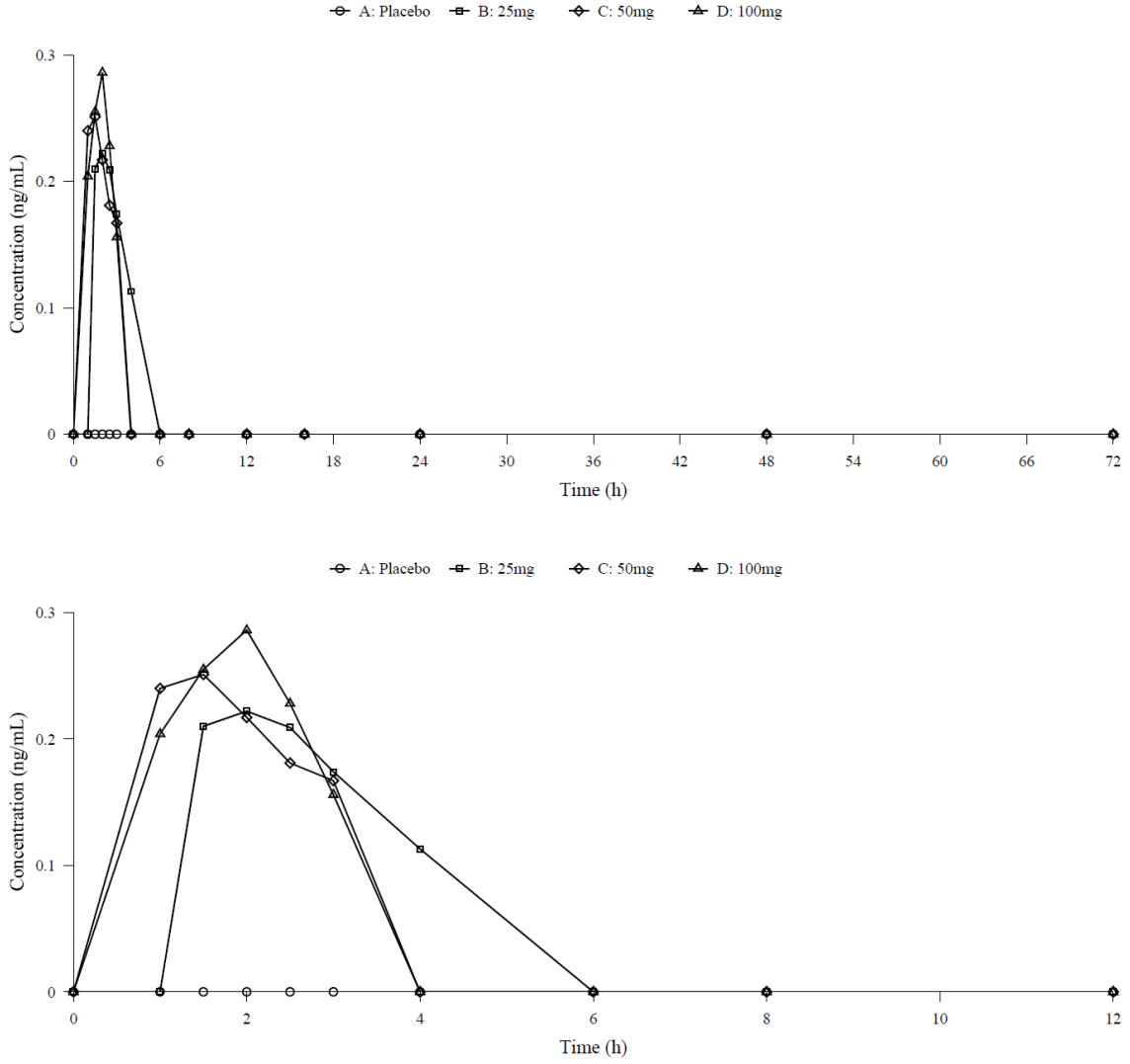
（3） ベンセラジド

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中ベンセラジド濃度の推移を図 2.7.6.18-2 に，血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-7 に示した．

各投与方法で血漿中ベンセラジド濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 1.5～2.0 時間であった．その後，血漿中ベンセラジド濃度は低下し，その T1/2 の平均値は 1.01 時間（オピカポン 25 mg 併用時）～1.60 時間（オピカポン 50 mg 併用時）であった．ベンセラジドの Cmax は，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤をオピカポンと併用投与したときより，プラセボと併用投与したときに低かった．この結果からオピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じることにより，ベンセラジドの吸収率を上昇させている可能性が示唆された．

プラセボ併用時に主要な薬物動態パラメータを算出するためのサンプル数が少なかったこと（Cmax = 11 名；AUClast = 7 名；AUCinf = 2 名）並びに AUClast 及び AUCinf の値に不確かな値が含まれたことから，オピカポン 25，50 及び 100 mg とレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用投与したときにオピカポンがベンセラジドの全身曝露に及ぼす影響について確定的な評価を行うことはできなかった．

図 2.7.6.18-2　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中ベンセラジド濃度の推移（BIA-91067-109 試験）



Mean benserazide plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
オピカポン 50 及び 100 mg 併用単回投与時 n = 22，オピカポン 25 mg 及びプラセボ併用単回投与時 n = 21.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Figure C］

表 2.7.6.18-7　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの血漿中ベンセラジドの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-109 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)
Placebo	0.176[a]	1.50[a]	0.211[b]	0.569[c#]	1.10[c*]
	(32.4)	(1.0-2.0)	(91.6)	NC	NC
BIA 9-1067 25 mg	0.360[d]	2.00[d]	0.623[e]	0.929[b#]	1.01[b*]
	(52.5)	(1.0-4.0)	(43.1)	(31.3)	(40.5)
BIA 9-1067 50 mg	0.432[e]	1.50[e]	0.715[e]	1.30[f#]	1.60[f*]
	(56.7)	(1.0-4.0)	(70.2)	(33.0)	(52.6)
BIA 9-1067 100 mg	0.396[e]	2.00[e]	0.805[g]	1.21[h#]	1.07[h*]
	(57.6)	(1.0-4.0)	(67.7)	(47.5)	(39.2)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); 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; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; # = extrapolated area > 20% of total for several subjects; [a] = 11 subjects; [b] = 7 subjects; [c] = 2 subjects; [d] = 19 subjects; [e] = 18 subjects; [f] = 10 subjects; [g] = 17 subjects; [h] = 12 subjects; NC = Not calculated.
特記した場合を除き n = 20.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table H］

（4）　オピカポン及び BIA 9-1079

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回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を表 2.7.6.18-8 に示した．

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，オピカポンの用量比例的に増加した．

BIA 9-1079 については，検討したいずれの用量でも，血漿中 BIA 9-1079 濃度が多くの評価時点で定量下限値を下回ったため，薬物動態パラメータを算出できなかった．

表 2.7.6.18-8　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回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［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-109 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)
Placebo	NA	NA	NA	NC	NC
BIA 9-1067 25 mg	359	2.50	1016	1134^{+}	1.01^{+*}
	(29.7)	(1.0-6.0)	(34.2)	(26.7)	(32.8)
BIA 9-1067 50 mg	652	2.50	1909	1980^{++}	0.854^{++*}
	(30.6)	(1.0-4.0)	(28.9)	(27.6)	(32.8)
BIA 9-1067 100 mg	1100	2.00	3231	3279	0.926^{*}
	(24.8)	(1.0-4.0)	(27.6)	(27.2)	(36.0)

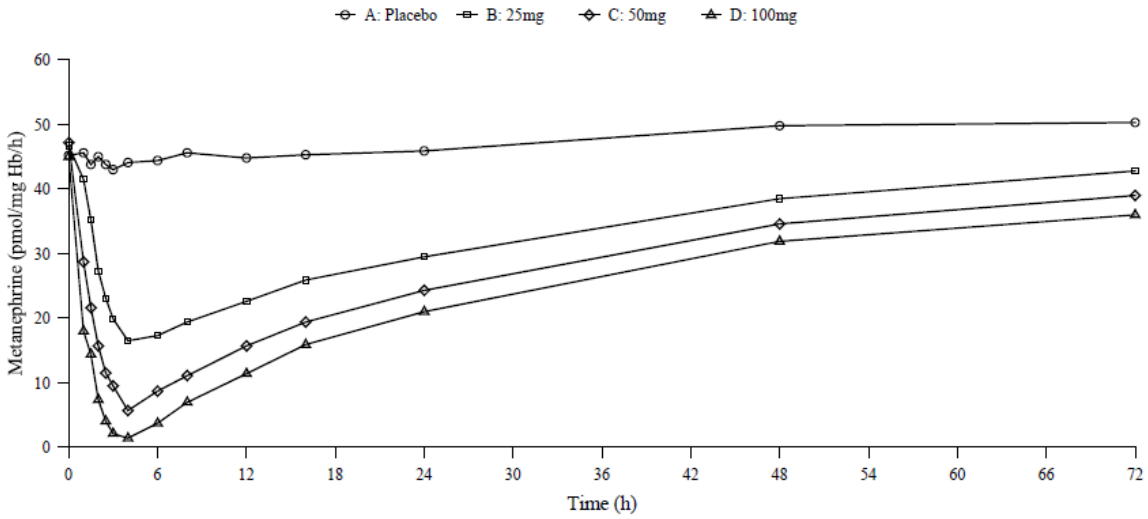
C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; NA = not available; NC = not calculated; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; $^{+}$ = 15 subjects; $^{++}$ = 18 subjects.
特記した場合を除き n = 20.
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table I］

2）　薬力学

健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移を図 2.7.6.18-3 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.18-9 に示した．

最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 2.15 時間（オピカポン 100 mg 併用時）～4.25 時間（オピカポン 25 mg 併用時）で，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は 66.3%（オピカポン 25 mg 併用時）～98.8%（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.18-3　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-109 試験）



オピカポン 50 及び 100 mg 併用単回投与時 n = 22，オピカポン 25 mg 及びプラセボ併用単回投与時 n = 21.
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 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Figure F］

表 2.7.6.18-9　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-109 試験）

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	45.2±14.9	40.4±14.4	2.43±1.18	10.3±10.9	1082±327	3431±1028
BIA 9-1067 25 mg	46.7±16.7	15.4±7.38	4.25±0.967	66.3±10.7	594±228	2384±882
BIA 9-1067 50 mg	47.2±16.4	5.25±5.46	3.23±1.01	89.6±10.8	412±166	2002±696
BIA 9-1067 100 mg	45.0±18.3	0.820±2.53	2.15±0.998	98.8±3.75	309±137	1759±597

BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_0 = E0；E_{max} = Emax；t_{Emax} = TEmax；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table J］

S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.18-10 に示した.

最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h 及び AUEC72h）のいずれについても，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な差が認められた．また，最大阻害時の S-COMT 活性

（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h 及び AUEC72h）は，オピカポンの用量依存的であった．

また，S-COMT 活性の TEmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，プラセボ併用時との間に統計学的に有意な差が認められたのは，オピカポン 25 mg 併用時（p<0.0001）及び 50 mg 併用時（p=0.0161）であった．

表 2.7.6.18-10　健康成人男性を対象にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-109 試験）

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-24}$ PE (90%CI)	$AUEC_{0-72}$ PE (90%CI)
25 mg BIA 9-1067/ Placebo	38.03 (29.52; 46.54)	53.19 (48.97; 57.77)	69.95 (64.97; 71.07)
50 mg BIA 9-1067 / Placebo	13.00 (4.49; 21.51)	36.56 (33.66; 39.72)	57.50 (54.98; 60.14)
100 mg BIA 9-1067 / Placebo	2.03 (-6.48; 10.54)	27.08 (24.93; 29.41)	50.58 (48.37; 52.90)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval
単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} = Emax；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table K］

2.7.6.18.4　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，投与期 1 の入所後から事後検査時までとした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 12.0 を用いて読み替えた．

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「明らかに関連あり（Definitely related）」，「判定不能（Not assessable）」の 4 段階で評価された．

（1）　有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 8/22 名（36.4%）に 12 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，2 件が「関連ないともいえない」，10 件が「関連なし」と判定された．

1 名が，投与期 3 での治験薬（プラセボ）投与から約 24 時間後に発現した有害事象（うつ病）により，治験を中止した．

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.18-11 に示した.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象に該当したのは，治験薬と「関連ないともいえない」と判定された気道感染 1 件（オピカポン 25 mg 投与時）及び頭痛 1 件（オピカポン 100 mg 投与時）の計 2 件であった.

最もよくみられた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（オピカポン 50 mg 投与時に 2 名 2 件及び 25 mg 投与時に 1 名 1 件発現）であり，次いで頭痛（オピカポン 100 mg 投与時及びプラセボ投与時に各 1 名 1 件発現）であった.

有害事象の程度別では，軽度が 7/22 名（31.8%）に 8 件，中等度が 1/22 名（4.5%）に 1 件発現した．残り 3 件は「該当せず（Not applicable）：経過中に症状を伴わない臨床検査値異常又は臨床的所見」と判定された事象（気道感染 1 件及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件）であり，高度の有害事象の発現はなかった.

表 2.7.6.18-11　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-109 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=21)*		BIA 9-1067 50 mg Group (n=22)		BIA 9-1067 100 mg Group (n=22)		Placebo Group (n=21)¥	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
Number of Subjects {Number of Adverse Events} (% of Subjects)	**2 {2} (9.5%)**	**1 {1} (4.8%)**	**4 {5} (18.2%)**	**0**	**3 {3} (13.6%)**	**1 {1} (4.5%)**	**2 {2} (9.5%)**	**0**
感染症および寄生虫症	1 {1} (4.8%)	1 {1} (4.8%)	2 {3} (9.1%)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 {1} (4.5%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 {1} (4.5%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 {1} (4.5%)	0	0	0	0	0
気道感染	1 {1} (4.8%)	1 {1} (4.8%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 {1} (4.8%)	0	2 {2} (9.1%)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 {1} (4.8%)	0	2 {2} (9.1%)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 {1} (4.5%)	1 {1} (4.5%)	1 {1} (4.8%)	0
頭痛	0	0	0	0	1 {1} (4.5%)	1 {1} (4.5%)	1 {1} (4.8%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 {1} (4.8%)	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	1 {1} (4.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 {1} (4.5%)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 {1} (4.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 {1} (4.5%)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1 {1} (4.5%)	0	0	0

n = No. of subjects

¥ Subject #[redacted] was not considered for the accountability as he was withdrawn from study participation before the admission to Treatment Period 4 (Placebo);

* Subject #[redacted] was not considered for the accountability as he was withdrawn from study participation before the admission to Treatment Period 4 (BIA 9-1067 25mg).

事象名：MedDRA/J ver 12.0

BIA 9-1067＝ オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（BIA-91067-109 試験）Table L］

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，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

また，治験薬との因果関係が否定できない有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

3） 臨床検査値

治験期間中に，いずれの臨床検査項目でも，明らかな経時的傾向は認められなかった．

個々の被験者の臨床検査値では，臨床的に重要な臨床検査値異常が 3 名に認められ，いずれも CPK の高値異常であった．3 名のうち 1 名は，スクリーニング時に CPK の高値異常が認められたが，その後の追加検査では臨床的に問題となる異常値が認められず，治験参加について適格であると判断された．残り 2 名で認められた CPK の高値異常は有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告されたが，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され，転帰は回復であった．

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，神経学的検査，12 誘導心電図及び理学的検査で，臨床的に問題となる異常値及び異常所見は認められなかった．

2.7.6.18.5 結論

新規のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬であるオピカポンをレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤と併用単回投与したとき，オピカポンはレボドパのバイオアベイラビリティを増加させ，3-OMD の生成を減少させた．レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUCinf により評価）について，それぞれオピカポン 25 mg 併用時及び 100 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．また，オピカポンの忍容性プロファイルは良好であった．報告された有害事象のほとんどが軽度かつ一過性であった．オピカポンとレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤との相互作用が吸収相である程度生じる可能性はあるが，レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 徐放性製剤を投与中のパーキンソン病患者に対し，オピカポンはレボドパの補助薬として治療上の有用性があると考えられる．