2.7.6.19 Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between each of three different single doses of BIA 9-1067 and a single-dose of controlled-release 100/25 mg levodopa/carbidopa: a double-blind, randomized, four-way crossover, placebo-controlled study in healthy male subjects（BIA-91067-110 試験）（参考資料）

2.7.6.19.1 試験方法の概要

表 2.7.6.19-1 試験方法の概要（BIA-91067-110 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 controlled-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-91067-110
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 10 月 8 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2009 年 1 月 8 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 徐放性製剤（Sinemet® CR 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 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／カルビドパ 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／カルビドパ 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／カルビドパ 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）の生成に及ぼす影響を検討する． ・ レボドパ／カルビドパ 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，12 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 2.7.6.19-1　試験方法の概要（BIA-91067-110 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／カルビドパ 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（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：12 名 解析時：12 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 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，又は基準値範囲外の場合は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／カルビドパ： レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤（Sinemet® CR 100/25）（錠剤） 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／カルビドパ 100/25 mg 徐放性製剤 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 徐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．

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（BIA-91067-110 試験）（続き 2）

治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.19-2 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，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 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／カルビドパ 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）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. 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

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（BIA-91067-110 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	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 2.7.6.19-2　治験スケジュール（BIA-91067-110 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
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® CR 100/25 in fasting conditions.

BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® CR 100/25 = レボドパ／カルビドパ 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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Table B］

2.7.6.19.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

12 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，11 名が治験を完了した．残り 1 名は投与期 4（オピカポン 50 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 12 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 12 名，4 つの投与期すべてを完了した被験者は 11 名であった（投与方法別の投与被験者数は 2.7.6.19.2 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 12 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.19-3 に示した．

表 2.7.6.19-3 人口統計学的特性（BIA-91067-110 試験）

Subjects	n	12
Age (Years)	Mean	37.08
	SD	5.28
	Median	39
	Minimum	29
	Maximum	43
Body Weight (Kg)	Mean	76.75
	SD	9.46
	Median	78.00
	Minimum	53.00
	Maximum	86.00
Height (m)	Mean	1.72
	SD	0.05
	Median	1.71
	Minimum	1.65
	Maximum	1.80
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	25.67
	SD	2.64
	Median	26
	Minimum	19
	Maximum	29

n = No. of Subjects
SD = Standard Deviation

出典［総括報告書 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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 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，11 名であった．残り 1 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 100 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 50 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 12 名，オピカポン 50 mg 併用が 11 名，オピカポン 100 mg 併用が 12 名，プラセボ併用が 12 名であった．

2.7.6.19.3　薬物動態及び薬力学の結果

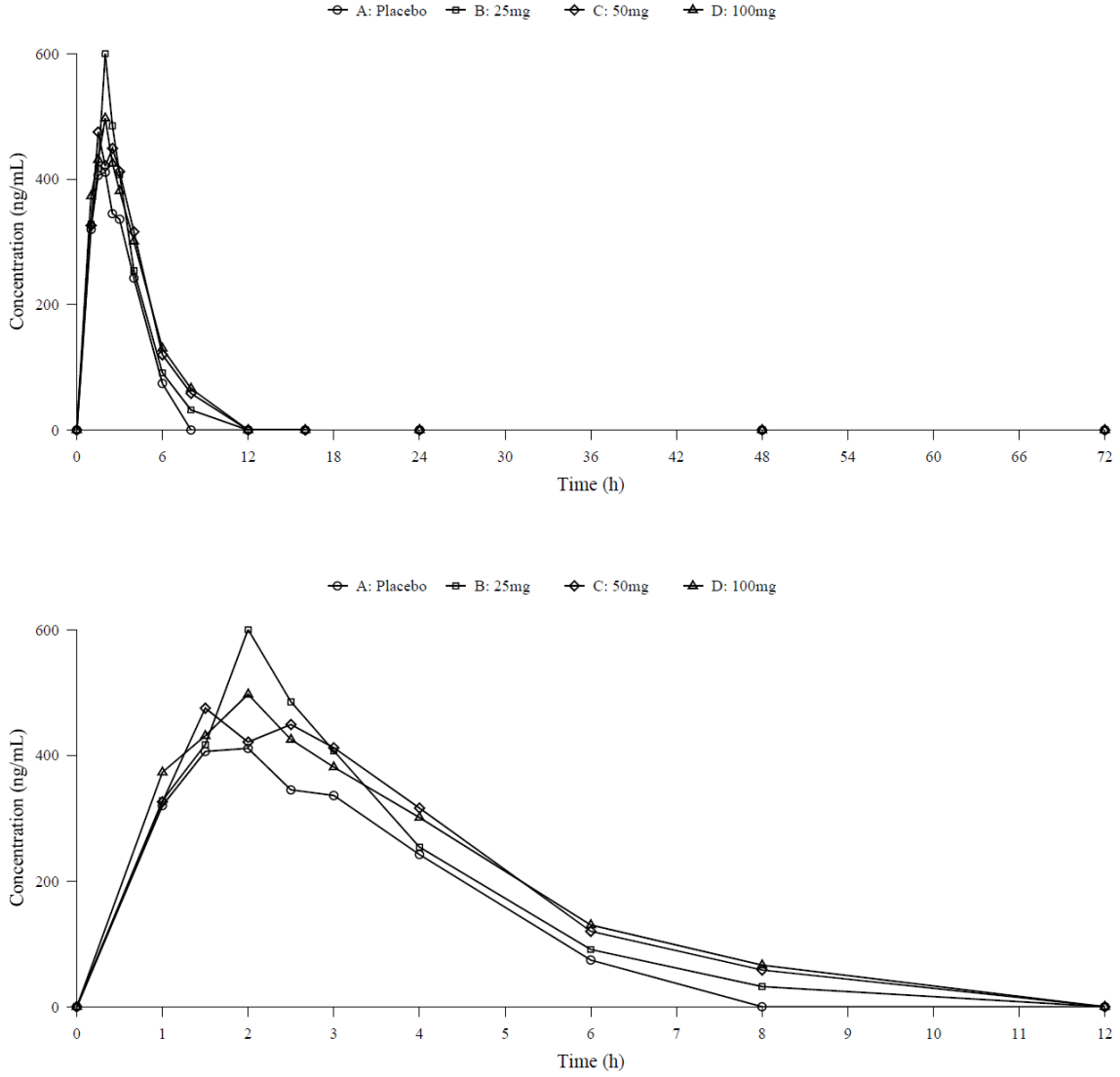
1)　薬物動態

(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 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 2.7.6.19-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-4 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 1.5～2.0 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 1.34 時間（プラセボ併用時）～1.93 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 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．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／カルビドパ 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 2.7.6.19-1　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 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-91067-110 試験）



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

オピカポン 25 及び 100 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 12，オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 11.

出典［総括報告書 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Figure A］

表 2.7.6.19-4　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 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-91067-110 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	554	1.5	1575	1677	1.34*
	(39.8)	(1.0-4.0)	(33.1)	(32.3)	(20.3)
BIA 9-1067 25 mg	716	2.0	1886	1986	1.47*
	(28.2)	(1.0-3.0)	(21.0)	(19.9)	(13.7)
BIA 9-1067+ 50 mg	673	2.0	1997	2144	1.67*
	(40.1)	(1.0-3.0)	(19.5)	(20.4)	(20.4)
BIA 9-1067 100 mg	570	2.0	2059	2215	1.93*
	(23.9)	(1.0-3.0)	(18.1)	(17.2)	(28.9)

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 or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; + = 11 subjects.
特記した場合を除き n = 12.
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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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 2.7.6.19-5 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 25 mg 併用時及び 50 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 8.09%［108.09%（91.56～127.61%）］（オピカポン 100 mg 併用時）～34.33%［134.33%（113.78～158.58%）］（オピカポン 25 mg 併用時）であり，レボドパの AUCinf では 23.29%［123.29%（106.88～142.21%）］（オピカポン 25 mg 併用時）～38.14%［138.14%（119.76～159.34%）］（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 2.7.6.19-5　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 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-91067-110 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	134.33 (113.78; 158.58)	124.64 (107.74; 144.19)	123.29 (106.88; 142.21)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	120.58 (101.61; 143.09)	130.43 (112.26; 151.55)	130.99 (113.08; 151.74)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	108.09 (91.56; 127.61)	136.80 (118.25; 158.26)	138.14 (119.76; 159.34)

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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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 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 2.7.6.19-6 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.

表 2.7.6.19-6　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 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-91067-110 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	96.02 (86.23; 106.91)	92.42 (78.81; 108.39)	93.88 (84.00; 104.92)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	75.29 (67.39; 84.12)	69.94 (59.33; 82.44)	75.59 (67.38; 84.77)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	63.65 (57.16; 70.87)	56.02 (47.76; 65.69)	63.43 (56.76; 70.89)

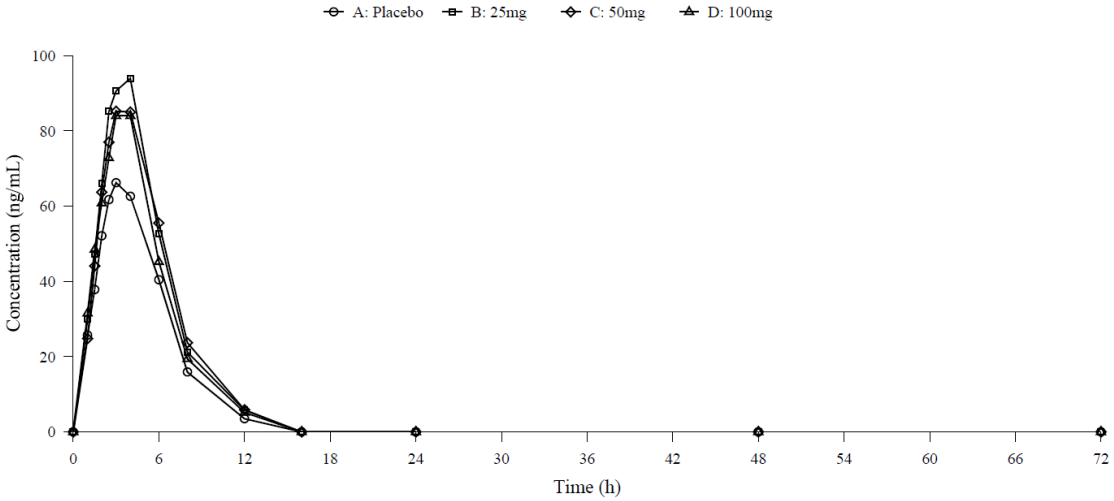
単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Table G］

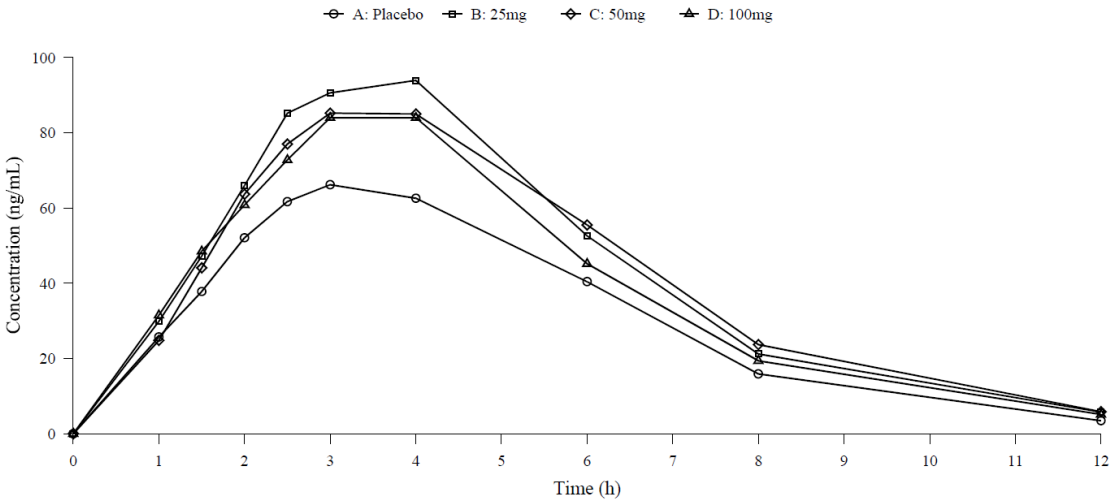
（3） カルビドパ

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 徐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 2.7.6.19-2 に，血漿中カルビドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-7 に示した．

各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 3.0～4.0 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 1.98 時間（オピカポン 50 mg 併用時）～2.21 時間（オピカポン 100 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 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／カルビドパ 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，カルビドパの吸収率を上昇させている可能性が示唆された．

図 2.7.6.19-2　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 徐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-91067-110 試験）





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

オピカポン 25 及び 100 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 12，オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 11.

出典［総括報告書 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Figure C］

表 2.7.6.19-7　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 徐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-91067-110 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	78.8	3.00	370	386	2.00*
	(23.5)	(2.0-6.0)	(29.1)	(27.3)	(22.0)
BIA 9-1067 25 mg	98.3	3.00	514	528	2.05*
	(24.4)	(2.0-4.0)	(22.1)	(21.4)	(15.6)
BIA 9-1067+ 50 mg	94.6	4.00	502	515	1.98*
	(34.1)	(2.0-6.0)	(26.7)	(26.0)	(9.19)
BIA 9-1067 100 mg	90.5	3.00	472	483	2.21
	(36.1)	(2.0-4.0)	(34.0)	(32.9)	(15.5)

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; + = 11 subjects.

特記した場合を除き n = 12.
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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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 2.7.6.19-8 に示した．

カルビドパの Cmax 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．カルビドパの AUCinf の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，22.51%［122.51%（98.62～152.18%）］（オピカポン 100 mg 併用時）～39.17%［139.17%（112.04～172.89%）］（オピカポン 25 mg 併用時）であり，オピカポン 25 mg 併用時及び 50 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，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 2.7.6.19-8　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 徐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-91067-110 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	124.68 (99.28; 156.58)	142.25 (112.99; 179.07)	139.17 (112.04; 172.89)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	119.07 (94.31; 150.33)	140.40 (110.90; 177.75)	136.86 (109.58; 170.92)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	110.09 (87.67; 138.26)	124.98 (99.28; 157.34)	122.51 (98.62; 152.18)

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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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 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 2.7.6.19-9 に，血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-10 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 2.7.6.19-9　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 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-91067-110 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	317 (41.4)	2.50 (1.0-4.0)	927 (46.6)	1061^{+} (38.1)	0.849^{+*} (17.8)
BIA 9-1067 50 mg	703 (41.9)	2.50 (1.0-4.0)	2235 (36.1)	2490^{++} (29.4)	1.12^{++*} (47.4)
BIA 9-1067 100 mg	1137 (40.0)	2.50 (1.0-4.0)	3634 (60.7)	3661 (60.5)	0.982^{*} (52.3)

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 = 10; $^{++}$ n = 9; $^{+++}$ n = 11.
特記した場合を除き n = 12.
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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Table J］

表 2.7.6.19-10　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 徐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-91067-110 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	28.7 (36.3)	3.50 (1.5-4.0)	94.7 (57.5)	$194^{+@}$ (34.8)	2.54^{+*} (38.1)
BIA 9-1067^{++} 50 mg	56.6 (22.0)	4.00 (2.5-6.0)	248 (24.5)	$327^{+++@}$ (22.7)	2.28^{+++*} (43.9)
BIA 9-1067 100 mg	89.0 (29.6)	3.00 (1.5-4.0)	426 (49.6)	$512^{++@}$ (42.6)	2.29^{++*} (23.9)

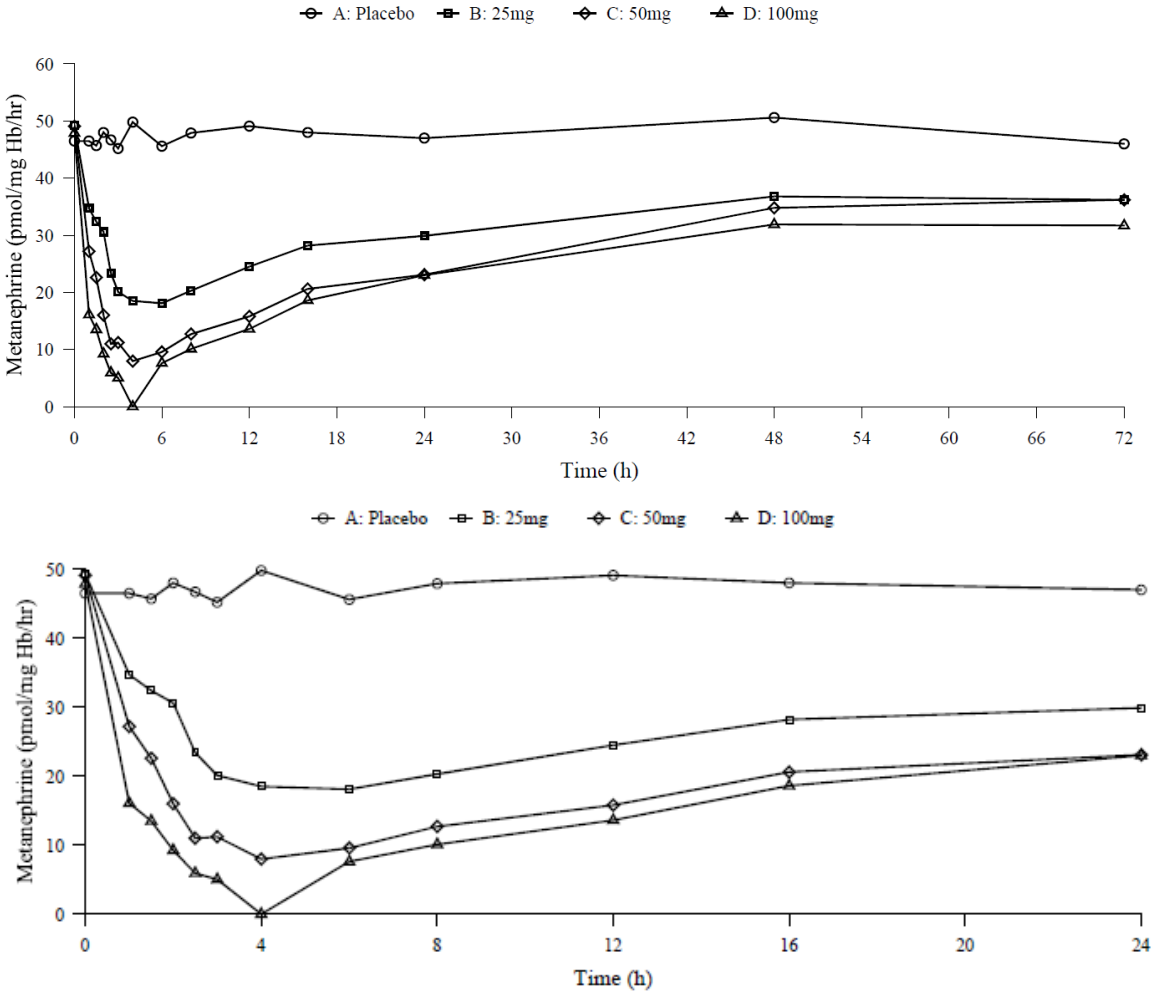
t_{max} values are median with range values in parentheses; NA = not available; NC = not calculated; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; @ = Extrapolated area > 20% of total for several subjects; $^{+}$ n = 3; $^{++}$ n = 11; $^{+++}$ n = 9.
特記した場合を除き n = 12.
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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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 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 2.7.6.19-3 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.19-11 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 2.33 時間（オピカポン 100 mg 併用時）～4.92 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 68.4%（オピカポン 25 mg 併用時）～94.7%（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.19-3　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 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-91067-110 試験）



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

オピカポン 25 及び 100 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 12，オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 11.
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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Figure F］

表 2.7.6.19-11　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 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-91067-110 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	46.5±16.1	39.3±16.0	7.17±8.95	16.6±7.93	1144±445	3473±1375
BIA 9-1067 25 mg	49.3±17.7	16.5±10.8	4.92±2.71	68.4±18.1	621±300	2297±958
BIA 9-1067 50 mg	49.1±16.9	7.44±7.42	3.59±1.95	87.2±10.8	427±214	1976±840
BIA 9-1067 100 mg	47.9±17.1	3.16±4.97	2.33±0.985	94.7±8.28	363±201	1785±795

オピカポン 25 及び 100 mg 並びにプラセボ併用単回投与時 n = 12，オピカポン 50 mg 併用単回投与時 n = 11.
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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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 2.7.6.19-12 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 2.7.6.19-12　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 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-91067-110 試験）

Parameters		BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
E_{max}	PE	42.15	22.38	8.03
(pmol/mg Hb/h)	90% CI	30.92; 53.38	10.79; 33.98	-3.21; 19.26
$AUEC_{0-24}$	PE	50.30	36.34	27.57
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	41.12; 61.53	29.52; 44.75	22.53; 33.72
$AUEC_{0-72}$	PE	64.97	58.55	50.22
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	59.34; 71.14	53.31; 64.30	45.87; 54.99

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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Table M］

2.7.6.19.4　　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 12/12 名（100%）に 65 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，39 件が「関連ないともいえない」，26 件が「関連なし」と判定された.

1 名が，投与期 4（オピカポン 50 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 2.7.6.19-13 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 39 件が該当した.

よくみられた有害事象は，傾眠 5 名 9 件［主にオピカポン 25 mg 投与時（2 名 4 件）及びプラセボ投与時（3 名 3 件）］及び頭痛 4 名 9 件［主にオピカポン 25 mg 投与時（2 名 3 件）及びプラセボ投与時（3 名 5 件）］であった．

有害事象の程度別では，軽度が 10/12 名（83.3%）に 45 件，中等度が 3/12 名（25.0%）に 14 件及び高度が 1/12 名（8.3%）に 2 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 1/12 名（8.3%）に 3 件，オピカポン 100 mg 投与時に 1/12 名（8.3%）に 1 件，プラセボ投与時に 3/12 名（25.0%）に 10 件発現した．高度の有害事象は，1 名に 2 件（口内乾燥及び悪夢，各 1 件）発現した．これらはいずれもプラセボ投与時に発現した事象であった．

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 4 件（第一度房室ブロック，洞性不整脈，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び心電図 PR 間隔，各 1 件）発現した．

また，臨床的に問題となる異常値又は異常所見が認められ，有害事象として報告された被験者は 5 名であった．このうち 1 名では，臨床的に問題となる神経学的異常所見［PT：歩行障害，医師報告名：単脚起立時の歩行能力の低下（Decrease in gait when standing on one leg）；程度：軽度］が投与期 1（オピカポン 50 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 50 mg 投与の 24 時間後に発現し，発現から 3 時間 36 分後に後遺症なく回復した．別の 1 名では，臨床的に問題となる心電図異常所見［PT：第一度房室ブロック，医師報告名：1 度 AV ブロック（First degree AV block）；程度：該当せず］が投与期 2（オピカポン 50 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 50 mg 投与の 72 時間後に発現し，発現から 10 日後に後遺症なく回復した．また別の 1 名では，臨床的に問題となる心電図異常所見［PT：心電図 PR 間隔，医師報告名：PR 間隔延長（Prolonged PR interval）；程度：該当せず］が投与期 1（オピカポン 100 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 100 mg 投与の 72 時間後に発現し，発現から 10 日後に後遺症なく回復した．また別の 1 名では，臨床的に問題となる心電図異常所見［PT：洞性不整脈，医師報告名：洞性不整脈（Sinus arrhythmia）；程度：該当せず］が投与期 2（オピカポン 100 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 100 mg 投与の 2 時間後に発現し，発現から 2 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臨床検査値異常［PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加，医師報告名：血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Blood CK elevated）；程度：該当せず］が，投与期 4（オピカポン 50 mg 投与予定）の入所時に認めら

れた．当該事象は投与期 4 での治験薬（オピカポン 50 mg）投与前に認められた事象であり，治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判定された．当該事象を発現した被験者は，当該事象が原因で，治験責任医師の判断により治験を中止した．

表 2.7.6.19-13　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-91067-110 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=12)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=11) ¥		BIA 9-1067 100 mg Group (n=12)		Placebo Group (n=12)	
	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 AEs} (% of Subjects)	6 {27} (50.0%)	4 {15} (33.3%)	4 {7} (36.4%)	3 {6} (27.3%)	4 {6} (33.3%)	2 {2} (16.7%)	5 {25} (41.7%)	4 {16} (33.3%)
心臓障害	0	0	1 {1} (9.1%)	1 {1} (9.1%)	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 {1} (9.1%)	1 {1} (9.1%)	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
眼の異物感	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)

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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 試験）Table N］

表 2.7.6.19-13　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-91067-110 試験）（続き 1）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=12)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=11)¥		BIA 9-1067 100 mg Group (n=12)		Placebo Group (n=12)	
	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	2 {5} (16.7%)	1 {2} (8.3%)	0	0	1 {1} (8.3%)	0	2 {4} (16.7%)	2 {3} (16.7%)
腹痛	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0
下痢	2 {2} (16.7%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
口内乾燥	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0
悪心	1 {1} (8.3%)	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
全身障害および投与局所様態	2 {3} (16.7%)	2 {2} (16.7%)	2 {2} (18.2%)	1 {1} (9.1%)	0	0	2 {2} (16.7%)	1 {1} (8.3%)
適用部位紅斑	0	0	1 {1} (9.1%)	0	0	0	0	0
疲労	1 {2} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	2 {2} (16.7%)	1 {1} (8.3%)
熱感	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	1 {1} (9.1%)	1 {1} (9.1%)	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 2.7.6.19-13　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-91067-110 試験）（続き 2）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=12)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=11) ¥		BIA 9-1067 100 mg Group (n=12)		Placebo Group (n=12)	
	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	0	0	1 {1} (8.3%)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0	0	0
臨床検査	1 {1} (8.3%)	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＰＲ間隔	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0
開口障害	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)

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

表 2.7.6.19-13　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-91067-110 試験）（続き 3）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=12)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=11) ¥		BIA 9-1067 100 mg Group (n=12)		Placebo Group (n=12)	
	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
神経系障害	4 {10} (33.3%)	4 {7} (33.3%)	2 {3} (18.2%)	2 {3} (18.2%)	1 {1} (8.3%)	0	4 {11} (33.3%)	4 {9} (33.3%)
浮動性めまい	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	1 {2} (8.3%)	1 {2} (8.3%)
味覚異常	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	2 {3} (16.7%)	1 {1} (8.3%)	0	0	1 {1} (8.3%)	0	3 {5} (25.0%)	2 {3} (16.7%)
感覚鈍麻	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0
傾眠	2 {4} (16.7%)	2 {4} (16.7%)	2 {2} (18.2%)	2 {2} (18.2%)	0	0	3 {3} (25.0%)	3 {3} (25.0%)
振戦	0	0	1 {1} (9.1%)	1 {1} (9.1%)	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
精神障害	1 {5} (8.3%)	1 {2} (8.3%)	1 {1} (9.1%)	1 {1} (9.1%)	0	0	1 {3} (8.3%)	0
せっかち	1 {2} (8.3%)	0	1 {1} (9.1%)	1 {1} (9.1%)	0	0	1 {1} (8.3%)	0
不眠症	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0
悪夢	1 {2} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	1 {2} (8.3%)	0

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

表 2.7.6.19-13　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-91067-110 試験）（続き 4）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg Group (n=12)		BIA 9-1067 50 mg Group (n=11) ¥		BIA 9-1067 100 mg Group (n=12)		Placebo Group (n=12)	
	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
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0
終末尿滴下	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	2 {2} (16.7%)	1 {1} (8.3%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
鼻出血	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 {1} (8.3%)	0
血管障害	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	0	0	0	0	0	0
ほてり	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)	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.
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 5.3.3.4-4（BIA-91067-110 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．

また，治験薬との因果関係が否定できないと判断され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

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 50 mg 投与予定）の入所時に臨床的に問題となる CPK 値の上昇が認められ，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（2.7.6.19.4 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，いずれの臨床検査項目でも，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

バイタルサイン及び理学的検査の結果，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，3 名で臨床的に問題となる心電図異常所見が各 1 件［1 度 AV ブロック（First degree AV block），PR 間隔延長（Prolonged PR interval），及び洞性不整脈（Sinus arrhythmia）］認められ，それぞれ有害事象（オピカポン 50 mg 投与時の第一度房室ブロック，オピカポン 100 mg 投与時の心電図 PR 間隔及びオピカポン 100 mg 投与時の洞性不整脈）として報告された（2.7.6.19.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

神経学的検査では，1 名で臨床的に問題となる神経学的異常所見［単脚起立時の歩行能力の低下（Decrease in gait when standing on one leg）］がオピカポン 50 mg 投与時に認められ，有害事象（歩行障害）として報告された（2.7.6.19.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

2.7.6.19.5 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 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，オピカポン 25 mg 併用時及び 50 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，68.4%（オピカポン 25 mg 併用時）～94.7%（オピカポン 100 mg 併用時）であった．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．高用量のオピカポンとレボドパ／カルビドパ 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 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．

2.7.6.20 Effect of BIA 9-1067 on rasagiline pharmacokinetics in healthy subjects（BIA-91067-112 試験）（参考資料）

2.7.6.20.1 試験方法の概要

表 2.7.6.20-1 試験方法の概要（BIA-91067-112 試験）

治験の標題	Effect of BIA 9-1067 on rasagiline pharmacokinetics in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-112
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2009 年 11 月 12 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 2 月 8 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 健康成人でのラサギリンの薬物動態に，BIA 9-1067（以下，オピカポン）が及ぼす影響を検討する． 副次目的： ・ 健康成人にオピカポンとラサギリンを併用投与したときの忍容性を検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，3 群 3 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，24 名の健康成人を，以下の 3 つの投与順序のいずれかに，性別を層別因子として層別無作為割付した． 本治験は，スクリーニング期（投与期 1 の入所 28～2 日前），投与期 1～3（各治験薬投与前日～投与 24 時間後）及び事後検査（投与期 3 での退所又は早期中止の約 10～14 日後）で構成した．各投与期の間に washout 期間（14 日間以上）を設けた．

Treatment Sequence	Treatment Periods		
	1	2	3
A	Rasagiline 1 mg alone	Rasagiline 1 mg administered 1 h after BIA 9-1067 50 mg	Rasagiline 1 mg co-administered with BIA 9-1067 50 mg
B	Rasagiline 1 mg co-administered with BIA 9-1067 50 mg	Rasagiline 1 mg alone	Rasagiline 1 mg administered 1 h after BIA 9-1067 50 mg
C	Rasagiline 1 mg administered 1 h after BIA 9-1067 50 mg	Rasagiline 1 mg co-administered with BIA 9-1067 50 mg	Rasagiline 1 mg alone

BIA 9-1067 = オピカポン．

投与期 1～3：
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 の入所時に無作為割付された投与順序に従って，ラサギリンを単独単回投与又はオピカポンと併用単回投与された．治験薬投与 24 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した．

被験者数	計画時：24 名（男性 12 名，女性 12 名） 解析時：24 名（男性 12 名，女性 12 名）
対象	健康成人
主な組入れ基準	・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 ・ 体格指数が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 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

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（BIA-91067-112 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	・　スクリーニング時及び各投与期の入所時の臨床検査結果が，臨床的に許容できると判断された者 ・　スクリーニング時及び各投与期の入所時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者 ・　非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者 ・　文書同意が可能で，その意思がある者 ・　手術を受けたため，妊娠する可能性のない女性．妊娠する可能性のある場合は，ダブルバリア法又は子宮内避妊具による避妊を実施する女性 ・　スクリーニング時及び各投与期の入所時の妊娠検査（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）で陰性の女性
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	ラサギリン： ラサギリン 1 mg 錠（Azilect® 1 mg） バッチ番号 [redacted]
投与方法	ラサギリン単独投与 ラサギリン 1 mg を単独単回投与 オピカポンとラサギリン同時併用投与 オピカポン 50 mg 単回投与と同時に，ラサギリン 1 mg を併用単回投与 オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与 オピカポン 50 mg 単回投与の 1 時間後に，ラサギリン 1 mg を併用単回投与 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 200 mL とともに治験薬を経口投与した．ラサギリン投与の約 4 時間後まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 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 2.7.6.20-2 に示した．
前治療及び併用療法	投与期 1 の入所前 2 週間以内に，安全性又はその他の評価に影響を与えると治験担当医師が判断した薬剤を使用した被験者は除外した． 投与期 1 の入所前 5 週間以内に fluoxetine を投与された被験者は除外した． 過去にオピカポンを投与された被験者は除外した． スクリーニング前 90 日以内に他の治験薬を使用した又は他の治験に参加した被験者は除外した． 有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験期間中は本治験の使用薬剤以外の薬物の使用を不可とした． ラサギリンと他の MAO 阻害薬又はペチジンの併用は禁忌とした．MAO 阻害薬又はペチジンによる治療は，ラサギリンの投与終了から 14 日以上空けてから開始した． ラサギリンと fluoxetine 又はフルボキサミンの併用は禁止した．fluoxetine 又はフルボキサミンによる治療は，ラサギリンの投与終了から 14 日以上空けてから開始した． ラサギリンとデキストロメトルファン又は交感神経作動薬（エフェドリン若しくはプソイドエフェドリンを含む点鼻用及び経口鼻炎薬又は感冒薬などに含まれる）の併用は避けることとした． 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： 血漿中ラサギリン濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びにその他の安全性評価項目

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（BIA-91067-112 試験）（続き 2）

統計的手法	薬物動態： ラサギリンの主要な薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び Cmax）を投与方法間で比較するために分散分析を用いた．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．対数変換後の AUClast，AUCinf 及び Cmax について，幾何平均値の比［ラサギリン単独投与（Reference）に対するオピカポンとラサギリン同時併用投与（Test 1）及び Reference に対するオピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与（Test 2）］並びにその 90%信頼区間を算出した．生物学的同等性試験のガイドラインに基づき，幾何平均値の比（Test／Reference）の 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判定した． Tmax の投与方法間の差の検定では，Wilcoxon 順位和検定を用いた． 安全性： 有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した．血圧，脈拍数及び臨床検査値の要約統計量を算出した．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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（BIA-91067-112 試験）

PROCEDURES		*Each Period*																
	Screening	Admission	Pre-dose	Dosing	0.25 h post-dose	0.5 h	0.75 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h post-dose and discharge	Follow-up
Written informed consent	X																	
Medical history	X																	
Medical history update		X																X
Physical examination	X																	
Physical examination update		X																X
Vital signs (pulse rate & blood pressure)	X	X	X					X[1]		X[1]		X[1]		X[1]	X[1]		X[1]	X
Complete neurological examination	X																	
12-lead ECG	X	X															X[1]	X
Viral serology	X																	
Alcohol and drugs of abuse screen	X	X																
Haematology	X	X															X[1]	X
Coagulation	X	X															X[1]	X
Plasma biochemistry	X	X															X[1]	X
Urinalysis	X																	X
Pregnancy test (if ♀ of childbearing potential)	X	X																X
Selection criteria review	X	X[2]																
Randomisation		X[2]																
Blood sampling for rasagiline assay			X[1]		X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	
Blood sampling for BIA 9-1067 assay			X[3]		X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	X[3]	
Administration of BIA 9-1067 and/or rasagiline				X[4]														
Adverse events monitoring		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

xxx – procedure to be performed continuously throughout the study

[1] In relation to the rasagiline dosing time

[2] On admission to Period 1, only

[3] In relation to BIA 9-1067 dosing time

[4] Rasagiline (1 mg single dose) was to be administered alone in one period, concomitantly with BIA 9-1067 (50 mg single dose) in one period, and 1 h after BIA 9-1067 (50 mg single dose) in one period.

BIA 9-1067 = オピカポン；ECG = 心電図.

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（BIA-91067-112 試験）Table A］

2.7.6.20.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

24 名の健康成人が組み入れられて治験薬を 1 回以上投与され，24 名すべての被験者が治験を完了した．

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

Pharmacokinetic population は，2 つ以上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．

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，24 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 24 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.20-3 に示した．

表 2.7.6.20-3 人口統計学的特性（BIA-91067-112 試験）

Parameter (unit)		N=24
Age (years)	Mean	29.9
	SD	7.6
	Min	18
	Median	28.0
	Max	43
Race	White (N,%)	23 (95.8)
	Black or African American (N,%)	1 (4.2)
Gender	Male (N,%)	12 (50.0)
	Female (N,%)	12 (50.0)
Height (cm)	Mean	170.3
	SD	10.8
	Min	153
	Median	173.0
	Max	189

n = No. of Subjects; SD = Standard Deviation
Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（BIA-91067-112 試験）Table B］

3） 治験薬の投与状況

組み入れられた 24 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，割り付けられた投与順序に従って各投与期の治験薬投与日の朝に治験薬を単回経口投与された．

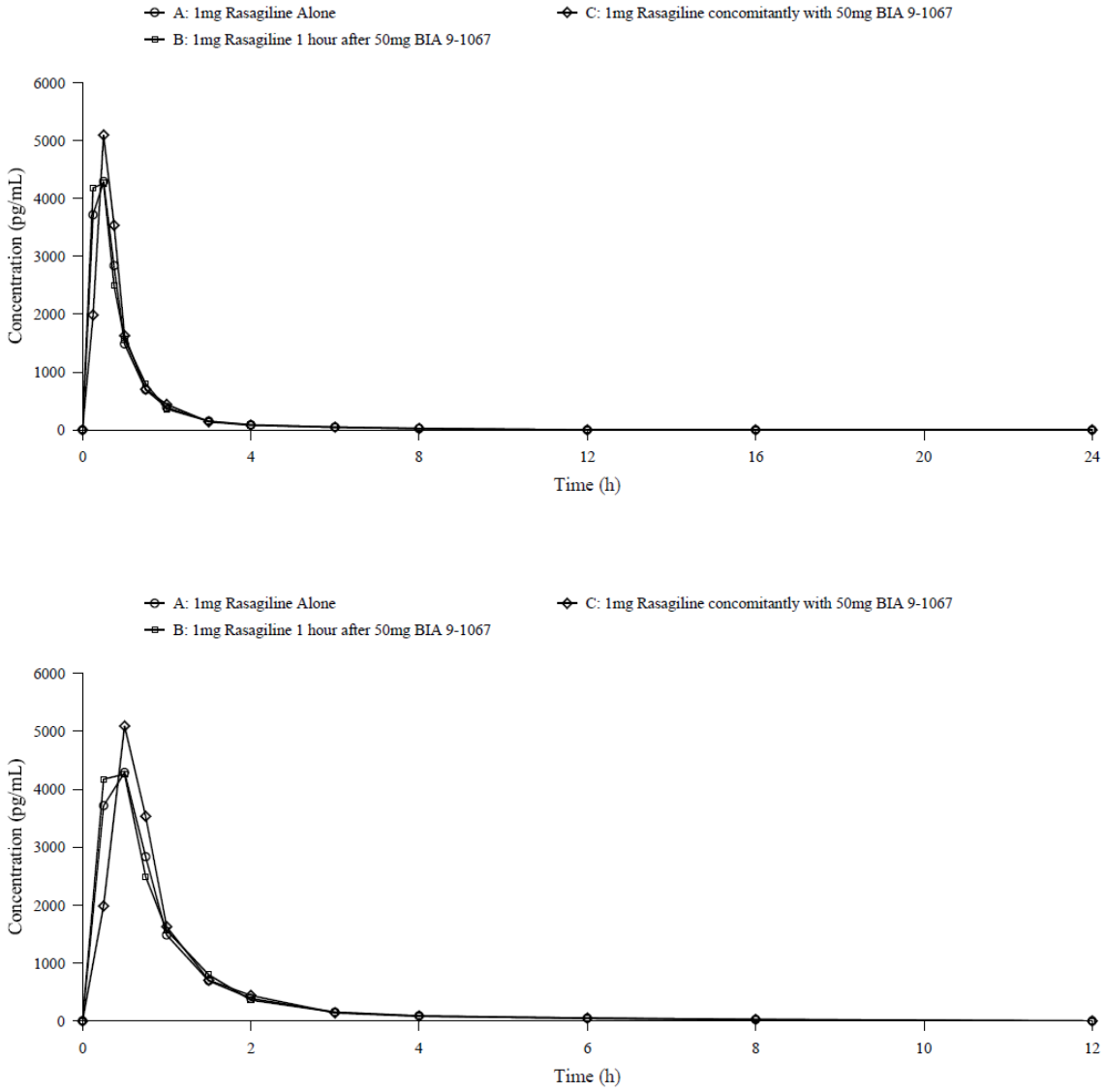
投与方法別の投与被験者数は，ラサギリン単独投与，オピカポンとラサギリン同時併用投与及びオピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与のいずれも 24 名であった．

2.7.6.20.3 薬物動態の結果

健康成人を対象にラサギリン 1 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの平均血漿中ラサギリン濃度の推移を図 2.7.6.20-1 に，血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-4 に示した．

検討したすべての投与方法（ラサギリン単独投与，オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与及びオピカポンとラサギリン同時併用投与）で，血漿中ラサギリン濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.5 時間であった．その後，血漿中ラサギリン濃度は低下し，その T1/2 の平均値はラサギリン単独投与時で 2.69 時間，オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与時で 2.80 時間及びオピカポンとラサギリン同時併用投与時で 2.92 時間であった．ラサギリンの Cmax の平均値は，ラサギリン単独投与時で 6152 pg/mL，オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与時で 6058 pg/mL 及びオピカポンとラサギリン同時併用投与時で 6078 pg/mL であった．ラサギリンの AUClast の平均値は，ラサギリン単独投与時で 4323 pg·h/mL，オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与時で 4431 pg·h/mL 及びオピカポンとラサギリン同時併用投与時で 4391 pg·h/mL であった．

図 2.7.6.20-1　健康成人を対象にラサギリン 1 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの平均血漿中ラサギリン濃度の推移（BIA-91067-112 試験）



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

A：n = 24，B：n = 24，C：n = 24.
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（BIA-91067-112 試験）Figure B］

表 2.7.6.20-4　健康成人を対象にラサギリン 1 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときの血漿中ラサギリンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-112 試験）

	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (pg.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
Azilect® alone	6152	0.50	4323	4455	858	236	2.69#
	(36.5)	(0.25-1.5)	(22.5)	(22.8)	(57.2)	(22.5)	(70.0)
Azilect® with 50 mg BIA 9-1067	6078	0.50	4391	4528	907	229	2.92#
	(37.1)	(0.25-1.5)	(20.0)	(20.4)	(43.9)	(18.5)	(57.8)
Azilect® 1 h after 50 mg BIA 9-1067	6058	0.50	4431	4558	857	230	2.80#
	(39.6)	(0.25-1.5)	(22.8)	(23.2)	(53.8)	(22.3)	(67.6)

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; V/F = apparent volume of distribution; CL/F = apparent total body clearance; + = 21 subjects; # = 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.

特記した場合を除き n = 24.
Azilect® = ラサギリン；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 5.3.3.4-5（BIA-91067-112 試験）Table D］

ラサギリン単独投与を Reference，オピカポンとラサギリン同時併用投与を Test 1，オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与を Test 2 とし，ラサギリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（Test 1／Reference 及び Test 2／Reference）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.20-5 に示した．

ラサギリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間がそれぞれ，生物学的同等性の許容域である 80.00～125.00%の範囲内にあることから，いずれのパラメータについても生物学的に同等であると判定できる．

ラサギリンの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，ラサギリン単独投与時と各併用方法によるオピカポンとラサギリン併用投与時との比較（Reference 対 Test 1 及び Reference 対 Test 2）のいずれでも，統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.20-5　健康成人を対象にラサギリン 1 mg を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時に併用単回投与したときのラサギリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとラサギリン併用投与／ラサギリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-112 試験）

Comparison	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
	PE (90%CI)	PE (90%CI)	PE (90%CI)
Test 1/Reference	100.85 (87.00; 116.89)	102.19 (95.62, 109.22)	102.23 (95.70; 109.21)
Test 2/Reference	99.93 (86.22; 115.83)	102.48 (95.89; 109.53)	102.28 (95.74; 109.26)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval
単位［%］
Reference = ラサギリン単独投与；Test 1 = オピカポンとラサギリン同時併用投与；Test 2 = オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（BIA-91067-112 試験）Table E］

2.7.6.20.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集は，投与期 1 の入所日の無作為割付後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，MedDRA ver 12.0 を用いて読み替えた.

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められていたが治験薬投与後 24 時間以内に悪化した有害事象を治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した.

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

（1）　有害事象の要約

治験薬投与開始後に，有害事象は 12/24 名（50%）に 16 件発現した．このうち TEAE は 5 件であり，5 件の TEAE はすべて，治験薬と「関連なし」又は「多分関連なし」と判定された．また，治験薬投与開始前に，有害事象は 1/24 名（4.2%）に 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）発現した.

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象又は治験中止の原因となった有害事象の発現はなかった.

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.20-6 に示した.

有害事象は，治験薬投与開始前に 1/24 名（4.2%）1 件発現し，ラサギリン単独投与時に 6/24 名（25%）10 件，オピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与時に 3/24 名（12.5%）3 件，及びオピカポンとラサギリン同時併用投与時に 3/24 名（12.5%）3 件発現した.

また，TEAE（5 件）は，ラサギリン単独投与時に 3/24 名（12.5%）3 件（咽頭炎，頭痛及び坐骨神経痛，各 1 名 1 件），並びにオピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与時に 2/24 名（8.3%）2 件（頭痛及び坐骨神経痛，各 1 名 1 件）発現し，いずれも治験薬と「関連なし」又は「多分関連なし」と判定された．オピカポンとラサギリン同時併用投与時に TEAE の発現はなかった.

TEAE の程度別の内訳は，軽度が 2 件及び中等度が 3 件（ラサギリン単独投与時の咽頭炎及び坐骨神経痛，並びにオピカポンとラサギリン 1 時間後併用投与時の坐骨神経痛，各 1 件）であった.

表 2.7.6.20-6　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-112 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	Before treatment (N=24)		Rasagiline alone (N=24)		Rasagiline 1 h after BIA 9-1067 (N=24)		Rasagiline concomitant BIA 9-1067 (N=24)	
		n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae
ALL	ALL	1 (4.2)	1	6 (25.0)	10	3 (12.5)	3	3 (12.5)	3
胃腸障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
	下痢	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
全身障害および投与局所様態	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
感染症および寄生虫症	ALL	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	咽頭炎	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査	ALL	1 (4.2)	1	3 (12.5)	3	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2)	1	3 (12.5)	3	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	ALL	0 (0.0)	0	2 (8.3)	3	2 (8.3)	2	1 (4.2)	1
	頭痛	0 (0.0)	0	2 (8.3)	2	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0
	坐骨神経痛	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1
生殖系および乳房障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	月経困難症	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (4.2)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	紅斑	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	そう痒症	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

N = No. of Subjects
事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067 = オピカポン；n = 発現被験者数；ae = 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（BIA-91067-112 試験）Table F］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象又は治験中止の原因となった有害事象の発現はなかった．

3） 臨床検査値

治験薬投与開始後（投与期 2 若しくは投与期 3 の入所時又は事後検査時）に臨床的に問題となるクレアチンホスホキナーゼ値の上昇が 4 名に認められ，それぞれ有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された．これらはいずれも TEAE には該当せず，治験担当医師により治験薬と「関連なし」と判定され，転帰は回復であった．

また，治験薬投与開始前（投与期 1 の入所時）に，臨床的に問題となるクレアチンホスホキナーゼ値の上昇が 1 名に認められ，有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された．当該事象は治験担当医師により治験薬と「関連なし」と判定され，発現から 18 時間後に回復が確認された．

いずれの臨床検査項目でも，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

治験期間中に，バイタルサインに臨床的に重要な異常値は認められず，明らかな経時的傾向は認められなかった．

また，治験期間中に，臨床的に重要な心電図の異常は認められなかった．

2.7.6.20.5 結論

オピカポン単回投与の 1 時間後又は同時にラサギリンを併用単回投与したときとラサギリンを単独単回投与したときとでラサギリン曝露の速度及び程度が生物学的に同等であることが，それぞれラサギリンの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（オピカポンとラサギリン併用投与／ラサギリン単独投与）の 90%信頼区間が，事前に規定した生物学的同等性の許容域（80.00～125.00%）の範囲内にあることから推定された．したがって，本治験の結果から，オピカポンと併用投与する場合にラサギリンの用量調節は不要と考えられた．

本治験で検討したオピカポンとラサギリンの併用投与について，忍容性は良好であった．

2.7.6.21 Effect of rasagiline on BIA 9-1067 pharmacokinetics in healthy subjects（BIA-91067-113 試験）（参考資料）

2.7.6.21.1 試験方法の概要

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要（BIA-91067-113 試験）

治験の標題	Effect of rasagiline on BIA 9-1067 pharmacokinetics in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-113
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2009 年 11 月 12 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 2 月 5 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 健康成人での BIA 9-1067（以下，オピカポン）の薬物動態に，ラサギリンが及ぼす影響を検討する． 副次目的： ・ 健康成人にオピカポンとラサギリンを併用投与したときの忍容性を検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，3 群 3 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，24 名の健康成人を，以下の 3 つの投与順序のいずれかに，性別を層別因子として層別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 25 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 の入所 28～2 日前），投与期 1～3（各治験薬投与前日～投与 24 時間後）及び事後検査（投与期 3 での退所又は早期中止の約 10～14 日後）で構成した．各投与期の間に washout 期間（14 日間以上）を設けた．

Treatment sequence	Treatment Periods		
	1	2	3
A	BIA 9-1067 50 mg alone	BIA 9-1067 50 mg administered 1 h before rasagiline 1 mg	BIA 9-1067 50 mg co-administered with rasagiline 1 mg
B	BIA 9-1067 50 mg co-administered with rasagiline 1 mg	BIA 9-1067 50 mg alone	BIA 9-1067 50 mg administered 1 h before rasagiline 1 mg
C	BIA 9-1067 50 mg administered 1 h before rasagiline 1 mg	BIA 9-1067 50 mg co-administered with rasagiline 1 mg	BIA 9-1067 50 mg alone

BIA 9-1067 = オピカポン．

投与期 1～3：
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 の入所時に無作為割付された投与順序に従って，オピカポンを単独単回投与又はラサギリンと併用単回投与された．治験薬投与 24 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した．

被験者数	計画時：24 名（男性 12 名，女性 12 名） 解析時：25 名（男性 13 名，女性 12 名）
対象	健康成人
主な組入れ基準	・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 ・ 体格指数が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 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）

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（BIA-91067-113 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	・　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 ・　スクリーニング時及び各投与期の入所時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者 ・　非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者 ・　文書同意が可能で，その意思がある者 ・　手術を受けたため，妊娠する可能性のない女性．妊娠する可能性のある場合は，ダブルバリア法又は子宮内避妊具による避妊を実施する女性 ・　スクリーニング時及び各投与期の入所時の妊娠検査（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）で陰性の女性
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	ラサギリン： ラサギリン 1 mg 錠（Azilect® 1 mg） バッチ番号 [redacted]
投与方法	オピカポン単独投与 オピカポン 50 mg を単独単回投与 ラサギリンとオピカポン同時併用投与 ラサギリン 1 mg 単回投与と同時に，オピカポン 50 mg を併用単回投与 ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与 ラサギリン 1 mg 単回投与の 1 時間前に，オピカポン 50 mg を併用単回投与 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 200 mL とともに治験薬を経口投与した．オピカポン投与の約 4 時間後（ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与時にはラサギリン投与の約 4 時間後）まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，治験薬投与前後 1 時間の飲水は不可とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.21-2 に示した．
前治療及び併用療法	投与期 1 の入所前 2 週間以内に，安全性又はその他の評価に影響を与えると治験担当医師が判断した薬剤を使用した被験者は除外した． 投与期 1 の入所前 5 週間以内に fluoxetine を投与された被験者は除外した． 過去にオピカポンを投与された被験者は除外した． スクリーニング前 90 日以内に他の治験薬を使用した又は他の治験に参加した被験者は除外した． 有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験期間中は本治験の使用薬剤以外の薬物の使用を不可とした． ラサギリンと他の MAO 阻害薬又はペチジンの併用は禁忌とした．MAO 阻害薬又はペチジンによる治療は，ラサギリンの投与終了から 14 日以上空けてから開始した． ラサギリンと fluoxetine 又はフルボキサミンの併用は禁止した．fluoxetine 又はフルボキサミンによる治療は，ラサギリンの投与終了から 14 日以上空けてから開始した． ラサギリンとデキストロメトルファン又は交感神経作動薬（エフェドリン若しくはプソイドエフェドリンを含む点鼻用及び経口鼻炎薬又は感冒薬などに含まれる）の併用は避けることとした． 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： 血漿中オピカポン濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（BIA-91067-113 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びにその他の安全性評価項目
統計的手法	薬物動態： オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び Cmax）を投与方法間で比較するために分散分析を用いた．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．対数変換後の AUClast，AUCinf 及び Cmax について，幾何平均値の比［オピカポン単独投与（Reference）に対するラサギリンとオピカポン同時併用投与（Test 1）及び Reference に対するラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与（Test 2）］並びにその 90%信頼区間を算出した．生物学的同等性試験のガイドラインに基づき，幾何平均値の比（Test／Reference）の 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判定した． Tmax の投与方法間の差の検定では，Wilcoxon 順位和検定を用いた． 安全性： 有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した．血圧，脈拍数及び臨床検査値の要約統計量を算出した．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 2.7.6.21-2　治験スケジュール（BIA-91067-113 試験）

PROCEDURES		*Each Period*																
	Screening	Admission	Pre-dose	Dosing	0.25 h post-dose	0.5 h	0.75 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h post-dose and discharge	Follow-up
Written informed consent	X																	
Medical history	X																	
Medical history update		X																X
Physical examination	X																	
Physical examination update		X																X
Vital signs (pulse rate & blood pressure)	X	X	X					X[1]		X[1]		X[1]		X[1]	X[1]		X[2]	X
Complete neurological examination	X																	
12-lead ECG	X	X															X[2]	X
Viral serology	X																	
Alcohol and drugs of abuse screen	X	X																
Haematology	X	X															X[2]	X
Coagulation	X	X															X[2]	X
Plasma biochemistry	X	X															X[2]	X
Urinalysis	X																	X
Pregnancy test (if ♀ of childbearing potential)	X	X																X
Selection criteria review	X	X[3]																
Randomisation		X[3]																
Blood sampling for BIA 9-1067 assay			X[1]		X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	
Blood sampling for BIA rasagiline assay			X[4]		X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	
Administration of rasagiline and/or BIA 9-1067				X[5]														
Adverse events monitoring		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

xxx – procedure to be performed continuously throughout the study
[1] In relation to BIA 9-1067 dosing time
[2] In relation to rasagiline dosing time, in period "BIA 9-1067 1 h before rasagiline"; in relation to BIA 9-1067 dosing time in the other two periods
[3] On admission to Period 1, only
[4] In relation to rasagiline dosing time
[5] BIA 9-1067 (50 mg single dose) was to be administered alone in one period, concomitantly with rasagiline (1 mg single dose) in one period, and 1 h before rasagiline (1 mg single dose) in one period.

BIA 9-1067 = オピカポン；ECG = 心電図.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（BIA-91067-113 試験）Table A］

2.7.6.21.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

25 名の健康成人が組み入れられて治験薬を 1 回以上投与され，24 名が治験を完了した．残りの 1 名は，投与期 1（オピカポン単独投与）の終了後に被験者からの申し出により治験を中止した．

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

Pharmacokinetic population は，2 つ以上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．

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，25 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 25 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.21-3 に示した．

表 2.7.6.21-3 人口統計学的特性（BIA-91067-113 試験）

Parameter (unit)		N=25
Age (years)	Mean	34.2
	SD	7.3
	Min	22
	Median	36.0
	Max	44
Race	White (N,%)	20 (80.0)
	Black or African American (N,%)	3 (12.0)
	Asian (N,%)	1 (4.0)
	Other (N,%)	1 (4.0)
Gender	Male (N,%)	13 (52.0)
	Female (N,%)	12 (48.0)
Height (cm)	Mean	171.2
	SD	9.8
	Min	153
	Median	172.0
	Max	192

N = No. of Subjects; SD = Standard Deviation
Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（BIA-91067-113 試験）Table B］

3） 治験薬の投与状況

組み入れられた 25 名のうち，治験を完了した 24 名は，治験実施計画書の規定どおりに，割り付けられた投与順序に従って各投与期の治験薬投与日の朝に治験薬を単回経口投与され

た．治験を中止した 1 名は投与期 1 でのみ治験薬を朝に単回経口投与された（オピカポン単独投与）．

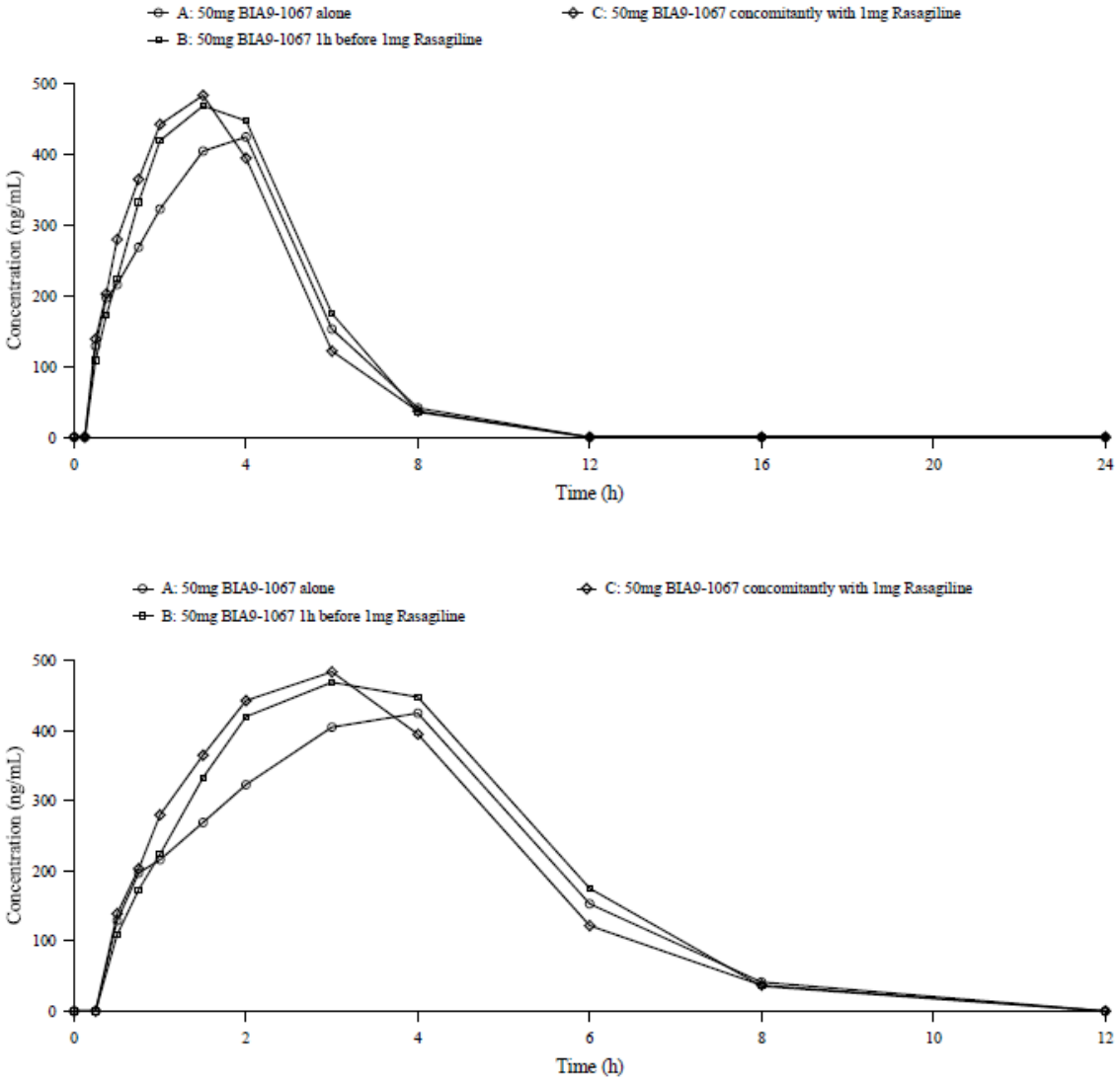
したがって，投与方法別の投与被験者数は，オピカポン単独投与が 25 名，ラサギリンとオピカポン同時併用投与及びラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与がいずれも 24 名であった．

2.7.6.21.3 薬物動態の結果

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はラサギリン 1 mg 投与の 1 時間前若しくは同時に併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.21-1 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-4 に示した．

各投与方法で血漿中オピカポン濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 2.5～3.0 時間であった．その後，血漿中オピカポン濃度は低下し，その T1/2 の平均値はオピカポン単独投与時で約 1.19 時間，ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与時で約 1.04 時間及びラサギリンとオピカポン同時併用投与時で約 1.17 時間であった．オピカポンの Cmax の平均値は，オピカポン単独投与時で 647 ng/mL，ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与時で 703 ng/mL 及びラサギリンとオピカポン同時併用投与時で 640 ng/mL であった．オピカポンの AUClast の平均値は，オピカポン単独投与時で 1966 ng·h/mL，ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与時で 2182 ng·h/mL 及びラサギリンとオピカポン同時併用投与時で 2064 ng·h/mL であった．

図 2.7.6.21-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はラサギリン 1 mg 投与の 1 時間前若しくは同時に併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-113 試験）



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

A：n = 25，B：n = 24，C：n = 24.
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（BIA-91067-113 試験）Figure B］

表 2.7.6.21-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はラサギリン 1 mg 投与の 1 時間前若しくは同時に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-91067-113 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
50 mg BIA 9-1067 alone[a]	647 (40.3)	3.00 (0.75-6.0)	1966 (42.3)	2138[+] (36.7)	46.1[+] (54.0)	27.1[+] (46.4)	1.19[+#] (39.5)
50 mg BIA 9-1067 with Azilect®	640 (35.0)	2.50 (0.5-6.0)	2064 (40.1)	2286[++] (36.0)	39.8[++] (49.4)	24.7[++] (36.9)	1.17[++#] (48.6)
50 mg BIA 9-1067 1 h before Azilect®	703 (29.5)	3.00 (1.0-6.0)	2182 (36.4)	2297[+] (33.3)	38.2[+] (59.9)	25.1[+] (47.0)	1.04[+] (21.4)

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; V/F = apparent volume of distribution; CL/F = apparent total body clearance; [a]=25 subjects; [+] = 23 subjects; [++] = 21 subjects; # = 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.
特記した場合を除き n = 24.
BIA 9-1067 = オピカポン；Azilect® = ラサギリン；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 5.3.3.4-6（BIA-91067-113 試験）Table D］

オピカポン単独投与を Reference，ラサギリンとオピカポン同時併用投与を Test 1，ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与を Test 2 とし，オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（Test 1／Reference 及び Test 2／Reference）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.21-5 に示した．

オピカポン単独投与時に対するラサギリンとオピカポン同時併用投与時のオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間がそれぞれ，生物学的同等性の許容域である 80.00～125.00%の範囲内にあることから，いずれのパラメータについても生物学的に同等であると判定できる．

オピカポンの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，オピカポン単独投与時と各併用方法によるラサギリンとオピカポン併用投与時との比較（Reference 対 Test 1 及び Reference 対 Test 2）のいずれでも，統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.21-5　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又はラサギリン 1 mg 投与の 1 時間前若しくは同時に併用単回投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（ラサギリンとオピカポン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-113 試験）

Comparison	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
	PE (90%CI)	PE (90%CI)	PE (90%CI)
Test 1/Reference	100.11 (88.29; 113.52)	106.87 (92.55, 123.41)	104.85 (91.45; 120.21)
Test 2/Reference	111.60 (98.42; 126.54)	112.06 (97.04; 129.40)	107.37 (94.04; 122.60)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval
単位［%］
Reference = オピカポン単独投与，Test 1 = ラサギリンとオピカポン同時併用投与，Test 2 = ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（BIA-91067-113 試験）Table E］

2.7.6.21.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集は，投与期 1 の入所日の無作為割付後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，MedDRA ver 12.0 を用いて読み替えた.

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象又は治験薬投与前に認められていたが治験薬投与後 24 時間以内に悪化した有害事象を治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Definite）」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした.

（1）　有害事象の要約

治験期間全体で，有害事象は 21/25 名（84%）に 26 件発現した．このうち TEAE は 11 件であり，そのうち 8 件の TEAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された.

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象又は治験中止の原因となった有害事象の発現はなかった.

（2）　有害事象の分析

すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.21-6 に示した.

有害事象は，治験薬投与開始前に 3/25 名（12%）3 件発現し，オピカポン単独投与時に 11/25 名（44%）15 件，ラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与時に 4/24 名（16.7%）5 件，及びラサギリンとオピカポン同時併用投与時に 3/24 名（12.5%）3 件発現した．

また，TEAE（11 件）は，オピカポン単独投与時に 7/25 名（28%）9 件（悪心，胸部不快感及び浮動性めまいが各 1 名 1 件，頭痛が 6 名 6 件），並びにラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与時に 2/24 名（8.3%）2 件（いずれも鼻咽頭炎）発現し，治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 8 件（オピカポン単独投与時の悪心 1 件，浮動性めまい 1 件及び頭痛 6 件）であった．ラサギリンとオピカポン同時併用投与時に TEAE の発現はなかった．

TEAE の程度別の内訳は，軽度が 8 件及び中等度が 3 件（オピカポン単独投与時の胸部不快感及び頭痛，並びにラサギリンとオピカポン 1 時間前併用投与時の鼻咽頭炎，各 1 件）であった．

表 2.7.6.21-6　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-113 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	Before treatment (N=25)		BIA 9-1067 alone (N=25)		BIA 9-1067 1 h before Rasagiline (N=24)		BIA 9-1067 concomitant Rasagiline (N=24)	
		n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae	n (%)	ae
ALL	ALL	3 (12.0)	3	11 (44.0)	15	4 (16.7)	5	3 (12.5)	3
胃腸障害	ALL	1 (4.0)	1	2 (8.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	便秘	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	悪心	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	嘔吐	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
全身障害および投与局所様態	ALL	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	胸部不快感	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症	ALL	2 (8.0)	2	4 (16.0)	4	2 (8.3)	2	1 (4.2)	1
	気管支炎	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	膀胱炎	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	せつ	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	鼻咽頭炎	1 (4.0)	1	1 (4.0)	1	2 (8.3)	2	1 (4.2)	1
	扁桃炎	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1
	背部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0
	頚部痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1
神経系障害	ALL	0 (0.0)	0	7 (28.0)	7	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1
	浮動性めまい	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	頭痛	0 (0.0)	0	6 (24.0)	6	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1
生殖系および乳房障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	月経困難症	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0
	そう痒症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0

N = No. of Subjects.
事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067 = オピカポン；n = 発現被験者数；ae = 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（BIA-91067-113 試験）Table F］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象又は治験中止の原因となった有害事象の発現はなかった.

3） 臨床検査値

いずれの臨床検査項目でも，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

治験期間中に，バイタルサインに臨床的に重要な異常値は認められず，明らかな経時的傾向は認められなかった.

また，治験期間中に，臨床的に重要な心電図の異常は認められなかった.

2.7.6.21.5 結論

ラサギリンとオピカポン同時併用投与時とオピカポン単独投与時でオピカポン曝露の速度及び程度が生物学的に同等であることが，オピカポンの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（ラサギリンとオピカポン併用投与／オピカポン単独投与）の 90%信頼区間が，事前に規定した生物学的同等性の許容域（80.00～125.00%）の範囲内にあることから推定された.

本治験で検討したオピカポンとラサギリンの併用投与について，忍容性は良好であった.

2.7.6.22 A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled multiple-dose study of BIA 9-1067 to investigate its effect on levodopa pharmacokinetics following a levodopa/carbidopa 100/25 mg single-dose in healthy subjects（BIA-91067-114 試験）（参考資料）

2.7.6.22.1 試験方法の概要

表 2.7.6.22-1 試験方法の概要（BIA-91067-114 試験）

治験の標題	A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled multiple-dose study of BIA 9-1067 to investigate its effect on levodopa pharmacokinetics following a levodopa/carbidopa 100/25 mg single-dose in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-114
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 11 月 7 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 2 月 5 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ BIA 9-1067（以下，オピカポン）の反復投与（5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回投与）がレボドパの薬物動態に及ぼす影響を，プラセボ及びエンタカポン（以下，ENT；200 mg を 1 日 3 回投与）と比較検討する． 副次目的： ・ オピカポンの反復投与（5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回投与）が 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）の薬物動態に及ぼす影響を，プラセボ及び ENT（200 mg を 1 日 3 回投与）と比較検討する． ・ オピカポンの反復投与（5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回投与）がカルビドパの薬物動態に及ぼす影響を，プラセボ及び ENT（200 mg を 1 日 3 回投与）と比較検討する． ・ 健康成人被験者を対象としたオピカポンの反復投与（5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回投与）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，プラセボ及び ENT（200 mg を 1 日 3 回投与）と比較検討する． ・ 健康成人被験者を対象にオピカポンを反復投与（5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回投与）したときのオピカポンの薬物動態を検討する． ・ 健康成人被験者を対象としたオピカポンの反復投与（5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回投与）の忍容性及び安全性を，プラセボ及び ENT（200 mg を 1 日 3 回投与）と比較検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，二重盲検，並行群
治験方法	本治験では，80 名の健康成人を性別が均等になるように 5 つの投与群（プラセボ群，オピカポン 5 mg 群，オピカポン 15 mg 群，オピカポン 30 mg 群及び ENT 200 mg 群；各投与群 16 名）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 82 名が無作為割付された． 本治験は，スクリーニング期（投与期の入所 28～7 日前），投与期（Day 0～Day 9）及び事後検査（投与期の退所又は早期中止の約 10～14 日後）で構成した． 投与期（Day 0～Day 9）： 被験者は Day 0（治験薬初回投与前日）に入所し，無作為割付された．割り付けられた投与群に従って，Day 1～Day 7 の午前 7 時頃（起床時），起床 1 時間後（8 AM），午後 4 時頃（4 PM）及び午後 12 時頃（12 PM）に，プラセボ，オピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又は ENT のいずれかを投与され

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（BIA-91067-114 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	た．Day 8 の起床時にプラセボ又はオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）を投与され，8 AM にプラセボ又は ENT と併用してレボドパ／カルビドパを投与された．Day 9 の規定の観察・検査を終了後に退所した．
被験者数	計画時：80 名（男性 40 名，女性 40 名） 解析時：薬物動態解析 80 名，薬力学解析 80 名，安全性解析 81 名 プラセボ群 16 名 オピカポン 5 mg 群 16 名 オピカポン 15 mg 群 18 名（うち 2 名は薬物動態及び薬力学解析から除外） オピカポン 30 mg 群 16 名 ENT 200 mg 群 16 名
対象	健康成人
主な組入れ基準	・　年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 ・　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投与期の入所時（Day 0）の臨床検査結果が臨床的に許容できると判断された者 ・　スクリーニング時及び投与期の入所時（Day 0）のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者 ・　非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者 ・　文書同意が可能で，その意思がある者 ・　手術を受けたため，妊娠する可能性のない女性．妊娠する可能性のある場合は，女性被験者の子宮内避妊具と男性パートナーのコンドームの併用，女性被験者のペッサリーと男性パートナーのコンドームの併用，又は女性被験者の殺精子剤と男性パートナーのコンドームの併用のいずれかによる避妊を実施する女性 ・　妊娠する可能性のある女性で，スクリーニング時及び投与期の入所時（Day 0）の尿妊娠検査で陰性の者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オーバーカプセル封入オピカポン 5 及び 25 mg 製剤 （それぞれオピカポン 5 及び 25 mg カプセルを封入） バッチ番号 [redacted]（5 mg），[redacted]（25 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	エンタカポン（ENT）： オーバーカプセル封入 ENT 200 mg 製剤 ［ENT 200 mg 錠（Comtan® 200 mg）を封入］ バッチ番号 [redacted] プラセボ： プラセボカプセル （オーバーカプセル封入オピカポン製剤及び ENT 製剤と識別不能） 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／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]
投与方法	Day 1～Day 7： プラセボ群：プラセボを 1 日 4 回（起床時，8 AM，4 PM，12 PM）7 日間反復投与 オピカポン 5，15 及び 30 mg 群：それぞれオピカポン 5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与．起床時にオピカポン各用量を投与し，8 AM，4 PM 及び 12 PM にプラセボを投与

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（BIA-91067-114 試験）（続き 2）

<table>
<tr><td>投与方法（続き）</td><td>
ENT 200 mg 群：ENT 200 mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与．起床時にプラセボを投与し，8 AM，4 PM 及び 12 PM に ENT 200 mg を投与

Day 8：
プラセボ群：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．起床時にプラセボを投与し，8 AM にプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を同時に投与
オピカポン 5，15 及び 30 mg 群：オピカポン各用量とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与．起床時にオピカポン各用量を投与し，8 AM にプラセボとレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を同時に投与
ENT 200 mg 群：ENT 200 mg 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．起床時にプラセボを投与し，8 AM に ENT 200 mg とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を同時に投与

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群
投与時点</th><th rowspan="2">プラセボ群</th><th colspan="3">オピカポン</th><th rowspan="2">ENT
200 mg 群</th></tr>
<tr><th>5 mg 群</th><th>15 mg 群</th><th>30 mg 群</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Day 1
～
Day 7</td><td>起床時</td><td>P×3</td><td>O5×1
＋P×2</td><td>O5×3</td><td>O25×1
＋O5×1
＋P×1</td><td>P×3</td></tr>
<tr><td>8 AM</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>E×1</td></tr>
<tr><td>4 PM</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>E×1</td></tr>
<tr><td>12 PM</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>P×1</td><td>E×1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Day 8</td><td>起床時</td><td>P×3</td><td>O5×1
＋P×2</td><td>O5×3</td><td>O25×1
＋O5×1
＋P×1</td><td>P×3</td></tr>
<tr><td>8 AM</td><td>P×1
＋
レボドパ／
カルビドパ
×1</td><td>P×1
＋
レボドパ／
カルビドパ
×1</td><td>P×1
＋
レボドパ／
カルビドパ
×1</td><td>P×1
＋
レボドパ／
カルビドパ
×1</td><td>E×1
＋
レボドパ／
カルビドパ
×1</td></tr>
</table>
P＝ プラセボカプセル；O5＝ オーバーカプセル封入オピカポン 5 mg 製剤；O25＝ オーバーカプセル封入オピカポン 25 mg 製剤；ENT＝ エンタカポン；E＝ オーバーカプセル封入 ENT 200 mg 製剤；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；AM＝ 午前；PM＝ 午後．

起床時には，終夜の絶食下で，水 200 mL とともに治験薬（オピカポン又はプラセボ）を計 3 カプセル経口投与した．治験薬投与約 1.5 時間後（8 AM の投与 30 分後）まで絶食とした．
8 AM（Day 8 を除く），4 PM 及び 12 PM には，水 200 mL とともに治験薬（ENT 又はプラセボ）を 1 カプセル経口投与した．
Day 8 の 8 AM には，水 200 mL とともに，治験薬（ENT 又はプラセボ）を 1 カプセルとレボドパ／カルビドパを 1 錠，併用経口投与した．
プラセボ，オピカポン又は ENT は二重盲検下で投与し，レボドパ／カルビドパは非盲検下で投与した．
</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>治験スケジュールを表 2.7.6.22-2 に示した．</td></tr>
<tr><td>前治療及び併用療法</td><td>
入所前 2 週間以内に，安全性又はその他の評価に影響を与えると治験担当医師が判断した薬剤を使用した被験者は除外した．また，スクリーニング前 6 カ月以内に他の治験薬を使用した又は他の治験に参加した被験者は除外した．有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験期間中は本治験の使用薬剤以外の薬物の使用を不可とした．
アルコールの摂取は，投与期の入所 24 時間前から退所時まで禁止した．
入所期間中は，喫煙及びキサンチンを含有する飲料の摂取は禁止した．
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（BIA-91067-114 試験）（続き 3）

評価基準	薬物動態： Day 8 のオピカポン，レボドパ，3-OMD，カルビドパ及び ENT 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，AUC8h（オピカポンは AUC9h），AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F 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，Emax%及び AUEC 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン及びその他の安全性評価項目
統計的手法	薬物動態及び薬力学： 薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータについて，要約統計量（幾何平均値，算術平均値，標準偏差，変動係数，標準誤差，中央値，最小値及び最大値）を算出した． オピカポンがレボドパの薬物動態に及ぼす影響を，ENT 200 mg 及びプラセボと比較して評価するために，レボドパの AUC8h，AUClast，AUCinf 及び Cmax を主要評価変数とした．3-OMD 及びカルビドパの AUC8h，AUClast，AUCinf 及び Cmax 並びに S-COMT 活性の AUEC 及び Emax を副次評価変数とした．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．分散分析を用いて，試験製剤投与（Test treatments：各用量のオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与）と標準製剤投与-1（Reference 1 treatment：プラセボとレボドパ／カルビドパ併用投与）との差及び標準製剤投与-2（Reference 2 treatment：ENT とレボドパ／カルビドパ併用投与）との差を検定した．薬物動態パラメータは解析の前に対数変換し，薬力学パラメータは対数変換しなかった．有意水準は 0.05 とした．レボドパの AUC8h，AUClast，AUCinf 及び Cmax の幾何平均値の比（Test／Reference）の 90%信頼区間を算出した．生物学的同等性試験のガイドラインに基づき，幾何平均値の比（Test／Reference）の 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲内に含まれない場合には，生物学的に同等ではないと判定された． Tmax 及び TEmax の試験製剤と標準製剤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）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した．血圧，脈拍数及び臨床検査値は，要約統計量（平均値，中央値，標準偏差及び最小値から最大値までの範囲）を算出した．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 2.7.6.22-2　治験スケジュール（BIA-91067-114 試験）

PROCEDURES	Screening	Day 0	Days 1-7				Day 8															Day 9	
		Admission	Waking up (7 AM)	8 AM	4 PM	12 PM	Waking up (7 AM)	½ h post-dose	8 AM	¼ h post-dose	½ h	¾ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h/discharge	Follow-up
Written informed consent	X																						
Medical history	X																						
Medical history update		X																					X
Physical examination	X																						
Physical exam update		X																					X
Vital signs (pulse rate & blood pressure)	X	X		X[1]					X[2]				X		X		X		X	X		X	X
Complete neurological examination	X																						
12-lead ECG	X	X		X[1]					X[2]								X			X		X	X
Viral serology	X																						
Alcohol and drugs of abuse screen	X	X																					
Haematology	X	X																				X	X
Coagulation	X	X																				X	X
Plasma biochemistry	X	X																				X	X
Urinalysis	X																						X
Urine pregnancy test	X	X																					X
Selection criteria review	X	X																					
Randomisation		X																					
Blood sampling for BIA 9-1067 assay			X[3]				X[4]	X	X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for Entacapone assay				X[1]					X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for levodopa, 3-OMD and carbidopa assay									X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for S-COMT activity			X[3]	X[1]			X[4]	X	X[2]		X		X		X		X		X	X	X	X	
Administration of BIA 9-1067/Placebo			X				X																
Administration of Entacapone/Placebo				X	X	X			X														
Administration of levodopa/carbidopa									X														
Adverse events monitoring		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

xxxx – Procedure was to be done continuously.

[1] Before the "8 AM dose", on Days 1, 3, 5 and 7;

[2] Before the "8 AM dose", on Day 8;

[3] Before the "waking-up dose", on Days 1, 3, 5 and 7;

[4] Before the "waking-up dose", on Day 8.

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；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；AM = 午前；PM = 午後；ECG = 心電図.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table B］

2.7.6.22.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験では80名の健康成人を無作為割付する計画としたが，2名が無作為割付された後に治験を中止（うち1名は治験薬投与開始前に被験者都合により中止）し，それぞれ予備被験者と交代した（2名ともオピカポン15 mg群の被験者で，男性及び女性被験者が1名ずつ交代）．結果として，無作為割付された被験者は計82名，治験薬が投与された被験者は81名であり，このうち80名が治験を完了した．治験薬投与後に治験を中止した1名は，不備のある治験薬を投与されたために治験責任医師の判断で治験を中止した．

治験実施計画書からの逸脱は3件認められた．その内訳は，スクリーニング時に1件［組入れ基準違反（避妊の未実施）］，投与期に1件［不備のある治験薬の投与（3カプセルではなく4カプセル入りボトルを提供したために被験者が4カプセルを服用；上記の治験中止の原因となった逸脱）］及び投与期終了時に退所してから事後検査までに1件（妊娠）であり，それぞれ別の被験者に認められた．3件目の逸脱については，女性被験者1名で，治験期間中に効果的な避妊法を実施することに同意していたにもかかわらず妊娠が判明し，その後，重篤な有害事象（自然流産）が発現した．妊娠（有害事象として報告）の判明により，当該被験者の割付けコードは開票された．これら3件の治験実施計画書からの逸脱以外に，薬物動態及び薬力学評価のための採血及び採尿の時点の逸脱が認められたものの，実際の採取時点と治験実施計画書に規定された時点との差は，治験結果の解釈に重大な影響を及ぼさないと判断された．

Pharmacokinetic population及びpharmacodynamic populationは，評価可能なデータが得られたすべての被験者とし，いずれも80名が採用された．

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，81名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付された82名の人口統計学的特性を表2.7.6.22-3に示した．

表 2.7.6.22-3　人口統計学的特性（BIA-91067-114 試験）

		Placebo	BIA 9-1067 5 mg	BIA 9-1067 15 mg	BIA 9-1067 30 mg	Entacapone 200 mg	Total
Subjects	n	16	16	18	16	16	82
Age (Years)	Mean	25.88	27.88	28.83	26.88	27.38	27.40
	SD	4.36	5.63	5.90	4.36	5.88	5.26
	Median	25	27	29	27	26	26
	Minimum	21	21	21	19	20	19
	Maximum	37	43	42	37	44	44
Gender	Male	8 (50.0%)	8 (50.0%)	9 (50.0%)	8 (50.0%)	8 (50.0%)	41 (50.0%)
	Female	8 (50.0%)	8 (50.0%)	9 (50.0%)	8 (50.0%)	8 (50.0%)	41 (50.0%)
Body Weight (kg)	Mean	70.56	70.19	69.06	71.50	68.81	70.00
	SD	10.20	7.24	11.94	10.72	12.79	10.56
	Median	68.50	73.00	71.00	69.50	72.50	70.00
	Minimum	56.00	59.00	47.00	57.00	44.00	44.00
	Maximum	89.00	82.00	89.00	96.00	90.00	96.00
Height (m)	Mean	1.73	1.71	1.69	1.71	1.70	1.71
	SD	0.08	0.10	0.10	0.11	0.11	0.10
	Median	1.73	1.69	1.66	1.71	1.72	1.71
	Minimum	1.55	1.58	1.53	1.55	1.52	1.52
	Maximum	1.85	1.86	1.95	1.86	1.90	1.95
BMI (kg/m^2)	Mean	23.69	24.13	24.17	24.38	23.63	24.00
	SD	2.41	2.70	3.26	2.66	2.55	2.69
	Median	24	24	24	24	23	24
	Minimum	20	20	19	20	19	19
	Maximum	28	30	30	28	29	30

n = No. of Subjects; SD = Standard Deviation
BIA 9-1067 = オピカポン；BMI = 体格指数.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table C］

3)　治験薬の投与状況

投与群別の投与被験者数は，プラセボ群が 16 名，オピカポン 5 mg 群が 16 名，オピカポン 15 mg 群が 17 名，オピカポン 30 mg 群が 16 名及び ENT 200 mg 群が 16 名であった．これら 81 名のうち，治験を完了した 80 名（各投与群 16 名）には，治験実施計画書の規定どおりに，無作為割付された治験薬が Day 1～Day 7 の起床時，8 AM，4 PM 及び 12 PM に 7 日間反復投与された後，Day 8 の起床時及び 8 AM に投与され，レボドパ／カルビドパが Day 8 の 8 AM に併用単回投与された．治験を中止した 1 名（オピカポン 15 mg 群）には Day 1 から Day 7 の起床時まで治験薬が投与された．

2.7.6.22.3　薬物動態の結果

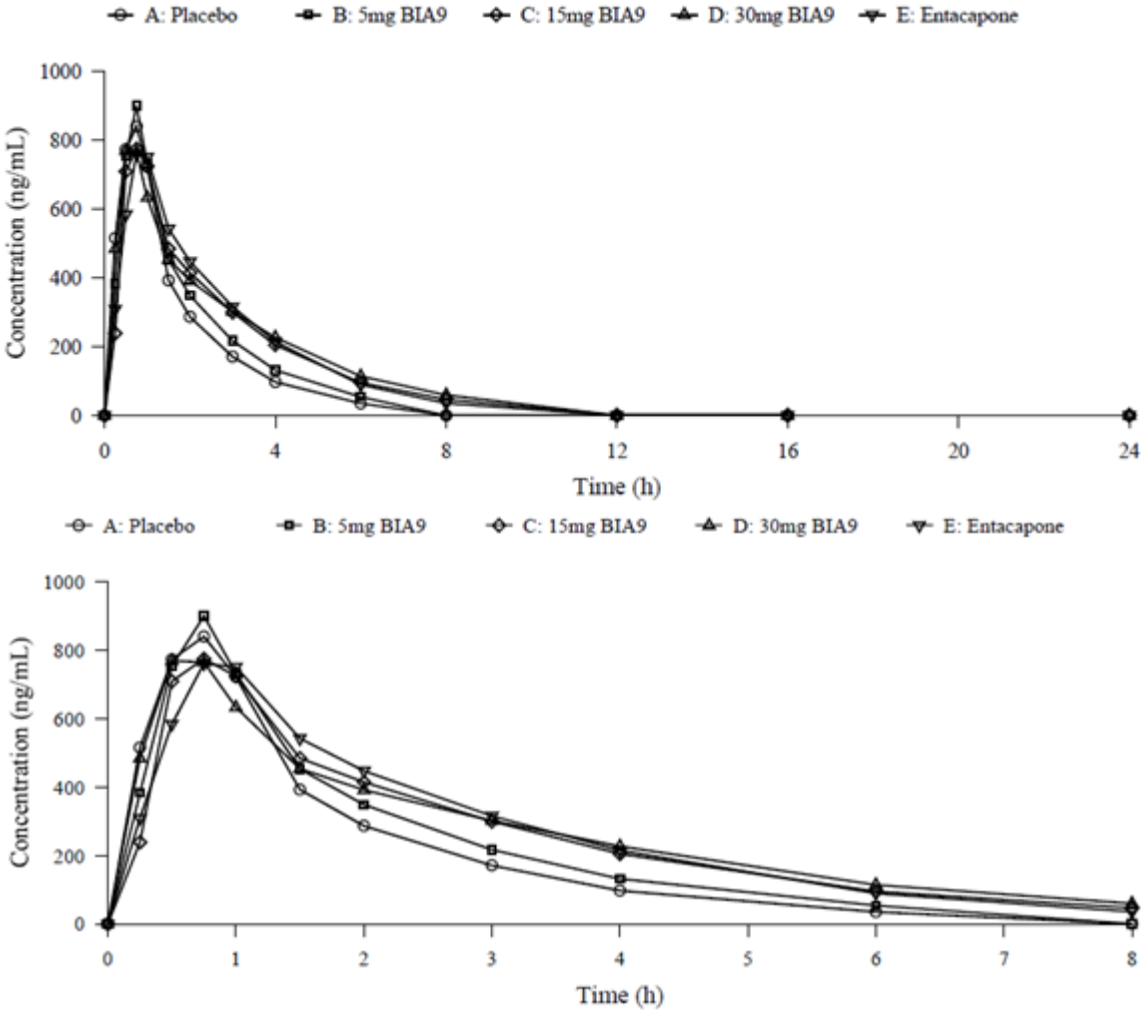
1)　レボドパ

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），ENT（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間（Day 1～Day 7）反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したとき（Day 8）の平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.22-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-4 に示した．

いずれの治験薬の併用時も血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.75 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 1.4 時間（プラセボ併用時）～2.2 時間（オピカポン 30 mg 併用時）であった．レボドパの Cmax は，レボドパ／カルビドパをプラセボと併用投与したときよりも，オピカポン 15 mg 併用時若しくは 30 mg 併用時又は ENT 200 mg 併用時で低かった．レボドパの AUCinf の平均値は，オピカポン 15 mg 併用時と ENT 200 mg 併用時で同程度であった．

図 2.7.6.22-1　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-114 試験）



Mean levodopa plasma concentration-time profiles (0-8 h) displayed to ease the appraisal.

各投与群 n = 16.
BIA9 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Figure A］

表 2.7.6.22-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口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-91067-114 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-8} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	1076 (27.2)	0.75 (0.25-1.0)	1608 (19.5)	1578 (20.3)	1649 (19.0)	124 (29.2)	62.9 (20.7)	1.36 (21.6)
200 mg ENT	928 (26.4)	0.75 (0.5-2.0)	2155 (24.7)	2146 (25.1)	2253 (24.0)	114 (30.9)	46.8 (23.5)	1.67* (16.7)
5 mg BIA 9	1106 (38.0)	0.75 (0.25-1.0)	1809 (31.0)	1785 (32.2)	1873 (30.5)	129 (32.3)	57.9 (28.8)	1.55 (20.6)
15 mg BIA 9	943 (34.5)	0.75 (0.25-3.0)	2102 (27.1)	2102 (27.1)	2233 (25.9)	138 (41.1)	47.8 (26.9)	1.96 (19.0)
30 mg BIA 9	981 (49.8)	0.75 (0.25-1.0)	2190 (28.2)	2202 (27.5)	2381 (26.2)	144 (33.9)	44.6 (24.6)	2.20 (16.1)

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 or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life for several subjects; BIA 9 = BIA 9-1067; ENT = Entacapone.

特記した場合を除き n = 16.
BIA 9 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table D］

Day 8 でのレボドパの Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又は ENT 併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.22-5 に示した．

レボドパ曝露の程度（AUC により評価）について，オピカポン 15 mg 併用時及び 30 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が，オピカポン 5 mg 併用時では有意な変化は認められなかった．プラセボ併用時に対するオピカポン各用量併用時でのレボドパの AUCinf の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，10.94%［110.94%（95.36～129.08%）］（オピカポン 5 mg 併用時）～42.51%［142.51%（122.49～165.81%）］（オピカポン 30 mg 併用時）であった．

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，オピカポン 15 mg 併用時及び 30 mg 併用時と ENT 200 mg 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，レボドパの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，オピカポン 30 mg 併用時と ENT 200 mg 併用時との間で統計学的に有意な差（p=0.0493）が認められたが，その他のオピカポン併用時とプラセボ又は ENT 200 mg 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 2.7.6.22-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときのレボドパの Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-8} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
5 mg BIA 9-1067/Placebo	98.84 (78.61, 124.28)	109.79 (93.81, 128.49)	110.16 (93.90, 129.23)	110.94 (95.36, 129.08)
5 mg BIA 9-1067/Entacapone	*114.85 (91.12, 144.76)*	*82.69 (70.31, 97.26)*	*81.71 (69.33, 96.29)*	*81.89 (70.04, 95.74)*
15 mg BIA 9-1067/Placebo	85.92 (68.33, 108.03)	128.50 (109.80, 150.39)	131.17 (111.81, 153.88)	133.49 (114.73, 155.31)
15 mg BIA 9-1067/Entacapone	*99.84 (79.21, 125.83)*	*96.79 (82.29, 113.84)*	*97.29 (82.55, 114.66)*	*98.53 (84.27, 115.19)*
30 mg BIA 9-1067/Placebo	84.64 (67.31, 106.43)	133.81 (114.33, 156.59)	137.56 (117.26, 161.38)	142.51 (122.49, 165.81)
30 mg BIA 9-1067/Entacapone	*98.35 (78.03, 123.97)*	*100.78 (85.69, 118.54)*	*102.03 (86.57, 120.24)*	*105.19 (89.87, 122.98)*

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table E］

2）　3-OMD

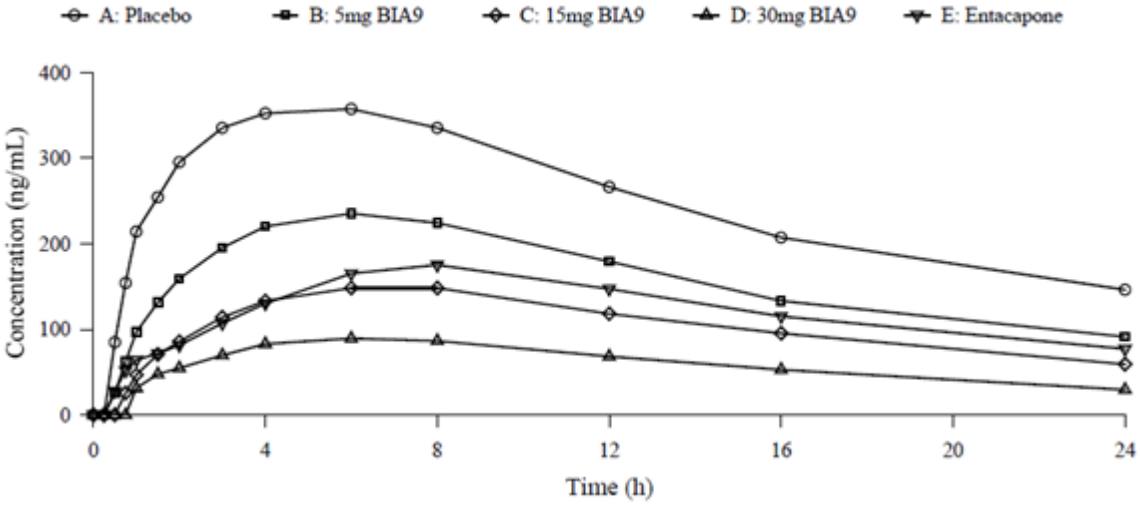
健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），ENT（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間（Day 1～Day 7）反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したとき（Day 8）の平均血漿中 3-OMD 濃度の推移を図 2.7.6.22-2 に，血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-6 に示した．また，Day 8 での 3-OMD の Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又は ENT 併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.22-7 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 の平均値は減少し，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．

3-OMD の薬物動態プロファイルは，オピカポン 15 mg 併用時と ENT 200 mg 併用時で同様であった．

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 15 mg 併用時（p=0.0032）及び 30 mg 併用時（p=0.0122）であり，ENT 200 mg 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 5 mg 併用時（p=0.0033）及び 30 mg 併用時（p=0.036）であった．

図 2.7.6.22-2　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移（BIA-91067-114 試験）



各投与群 n = 16.
BIA9 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Figure B］

表 2.7.6.22-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-8} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	346 (29.2)	6.0 (2.0-6.0)	2297 (30.2)	5727 (27.1)	8531# (26.8)	13.7 (15.5)	346 (29.2)	5.06* (23.6
200 mg ENT	177 (35.4)	8.0 (1.0-8.0)	949 (42.6)	2883 (34.9)	4452# (29.3)	16.9 (24.1)	177 (35.4)	7.19* (25.5)
5 mg BIA 9	237 (32.5)	6.0 (4.0-8.0)	1464 (32.2)	3786 (32.5)	5488# (33.8)	12.7 (19.2)	237 (32.5)	5.88* (19.5)
15 mg BIA 9	152 (45.9)	7.0 (4.0-8.0)	882 (43.6)	2439 (47.5)	3674# (44.8)	13.3 (24.9)	152 (45.9)	6.88* (18.3)
30 mg BIA 9	90.2 (42.0)	6.0 (4.0-8.0)	540 (46.0)	1384 (44.4)	2121# (33.5)	13.4 (27.1)	90.2 (42.0)	6.50* (17.8)

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 or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life for several subjects; # = Extrapolated area > 20% of total for at least half of the subjects; BIA 9 = BIA 9-1067; ENT = Entacapone.

特記した場合を除き n = 16.
BIA 9 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table F］

表 2.7.6.22-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの 3-OMD の Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-8} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
5 mg BIA 9-1067/Placebo	65.71 (52.60, 82.08)	60.99 (48.41, 76.85)	63.35 (49.67, 80.79)	61.43 (49.52, 76.22)
5 mg BIA 9-1067/Entacapone	*135.96 (108.36, 170.59)*	*160.31 (125.52, 204.75)*	*132.56 (103.71, 169.45)*	*122.17 (99.08, 150.63)*
15 mg BIA 9-1067/Placebo	39.70 (31.78, 49.59)	35.07 (27.83, 44.18)	37.89 (29.71, 48.33)	39.08 (31.05, 48.49)
15 mg BIA 9-1067/Entacapone	*82.15 (65.48, 103.07)*	*92.17 (72.17, 117.71)*	*79.29 (62.03, 101.35)*	*77.72 (63.04, 95.83)*
30 mg BIA 9-1067/Placebo	24.19 (19.37, 30.22)	21.26 (16.87, 26.78)	21.86 (17.14, 27.89)	23.55 (18.98, 29.22)
30 mg BIA 9-1067/Entacapone	*50.06 (39.90, 62.81)*	*55.87 (43.75, 71.36)*	*45.75 (35.79, 58.49)*	*46.83 (37.98, 57.74)*

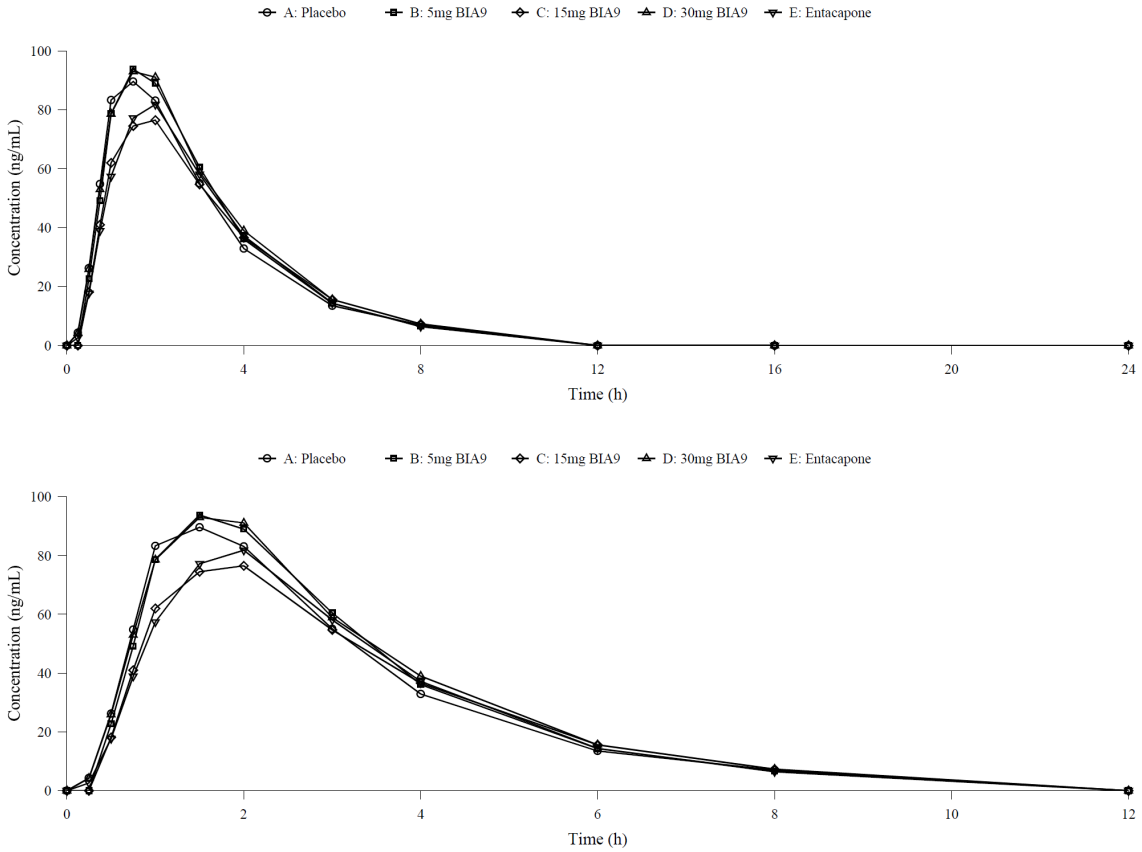
PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table G］

3）　カルビドパ

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），ENT（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間（Day 1～Day 7）反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したとき（Day 8）の平均血漿中カルビドパ濃度の推移を図 2.7.6.22-3 に，血漿中カルビドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-8 に示した．

カルビドパの Cmax の平均値は，いずれの治験薬の併用時でも同程度であった．カルビドパの AUC の平均値は，オピカポン 15 mg 併用時と ENT 200 mg 併用時で同程度であった．

図 2.7.6.22-3　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの平均血漿中カルビドパ濃度の推移（BIA-91067-114 試験）



Mean carbidopa plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
各投与群 n = 16.
BIA9 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Figure C］

表 2.7.6.22-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口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-91067-114 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-8} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	101 (45.5)	1.5 (1.0-2.0)	298 (52.1)	310 (56.8)	321 (55.6)	269 (66.6)	101 (59.8)	1.89 (24.2)
200 mg ENT	88.6 (43.8)	2.0 (1.0-3.0)	285 (42.8)	291 (45.1)	303 (43.6)	236 (49.7)	101 (49.2)	1.64 (14.2)
5 mg BIA 9	100 (34.5)	1.5 (1.0-2.0)	312 (36.6)	321 (38.6)	333 (37.2)	228 (52.3)	89.3 (53.9)	1.82 (18.3)
15 mg BIA 9	81.5 (40.1)	2.0 (1.0-4.0)	281 (41.1)	291 (45.5)	303 (43.6)	246 (42.4)	96.5 (39.5)	1.81* (18.0)
30 mg BIA 9	104 (38.7)	1.5 (1.0-4.0)	324 (40.0)	335 (41.2)	347 (39.5)	249 (59.9)	89.5 (59.3)	1.95* (21.6)

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 or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life for several subjects; BIA 9 = BIA 9-1067; ENT = Entacapone.

特記した場合を除き n = 16.
BIA 9 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table H］

Day 8 でのカルビドパの Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又は ENT 併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.22-9 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又は ENT 200 mg 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，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 15 mg 併用時（p=0.0193）であった．検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時と ENT 200 mg 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 2.7.6.22-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときのカルビドパの Cmax，AUC8h，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-8} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
5 mg BIA 9/Placebo	103.62 (78.79, 136.28)	109.63 (83.48, 143.97)	109.25 (82.05, 145.48)	109.34 (83.06, 143.92)
5 mg BIA 9/Entacapone	*116.99 (89.50, 152.94)*	*111.48 (85.69, 145.03)*	*112.58 (85.43, 148.36)*	*112.21 (86.10, 146.23)*
15 mg BIA 9/Placebo	83.07 (63.16, 109.26)	98.60 (75.08, 129.48)	98.25 (73.79, 130.83)	99.02 (75.22, 130.34)
15 mg BIA 9/Entacapone	*93.79 (71.75, 122.61)*	*100.26 (77.06, 130.43)*	*101.24 (76.83, 133.42)*	*101.62 (77.97, 132.43)*
30 mg BIA 9/Placebo	102.71 (78.10, 135.09)	111.28 (84.74, 146.14)	111.54 (83.76, 148.52)	112.01 (85.10, 147.45)
30 mg BIA 9/Entacapone	*115.97 (88.71, 151.60)*	*113.15 (86.97, 147.21)*	*114.93 (87.21, 151.46)*	*114.95 (88.20, 149.81)*

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
BIA 9＝ オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table I］

4）　オピカポン

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），ENT（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間（Day 1～Day 7）反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したとき（Day 8）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-10 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）はいずれも，検討したすべての用量群に対しオピカポンの用量依存的に増加した.

表 2.7.6.22-10　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-8} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -	NC -
200 mg ENT	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -	NC -
5 mg BIA 9	89.1 (46.4)	2.0 (1.25-3.0)	186 (42.6)	173 (45.0)	$197^{+\#}$ (39.5)	158^{+} (60.3)	97.7^{+} (44.0)	1.13^{+*} (49.4)
15 mg BIA 9^{+}	222 (54.9)	2.0 (1.25-5.0)	558 (34.1)	535 (34.6)	608^{++} (27.1)	58.8^{++} (81.4)	27.9^{++} (30.1)	1.32^{++*} (51.9)
30 mg BIA 9	460 (48.9)	2.0 (1.25-3.0)	1149 (29.1)	1128 (30.1)	1231^{+} (22.5)	54.8^{+} (73.3)	26.6^{+} (30.6)	1.34^{+*} (40.6)

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 or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life for several subjects; # = Extrapolated area > 20% of total for at least half of the subjects; $^{+}$ n=15; $^{++}$ n=14; BIA 9 = BIA 9-1067; ENT = Entacapone.

特記した場合を除き n = 16.
BIA 9 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table J］

5）　エンタカポン（ENT）

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），ENT（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間（Day 1～Day 7）反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したとき（Day 8）の血漿中 ENT の薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-11 に示した.

血漿中 ENT 濃度については個体間変動が大きいことがよく知られているが，それでも本治験での ENT の Cmax 及び AUC の平均値は際立って高く，過去に文献報告されている ENT 200 mg を 1 日 8 回投与した最終投与（夜間の 8 回目投与）後の値と同程度であった.

表 2.7.6.22-11　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの血漿中エンタカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-114 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-8} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	V/F (L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -	NC -
200 mg ENT^{+}	1707 (46.8)	1.0 (0.5-4.0)	2285 (17.5)	2300 (18.9)	2301^{++} (19.4)	108^{++} (43.9)	90.4^{++} (17.4)	0.842^{++} (42.1)
5 mg BIA 9	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -	NC -
15 mg BIA 9	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -	NC -
30 mg BIA 9	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -	NC -	NC -

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; BIA 9 = BIA 9-1067; ENT = Entacapone; $^{+}$ n=14; $^{++}$ n=13.

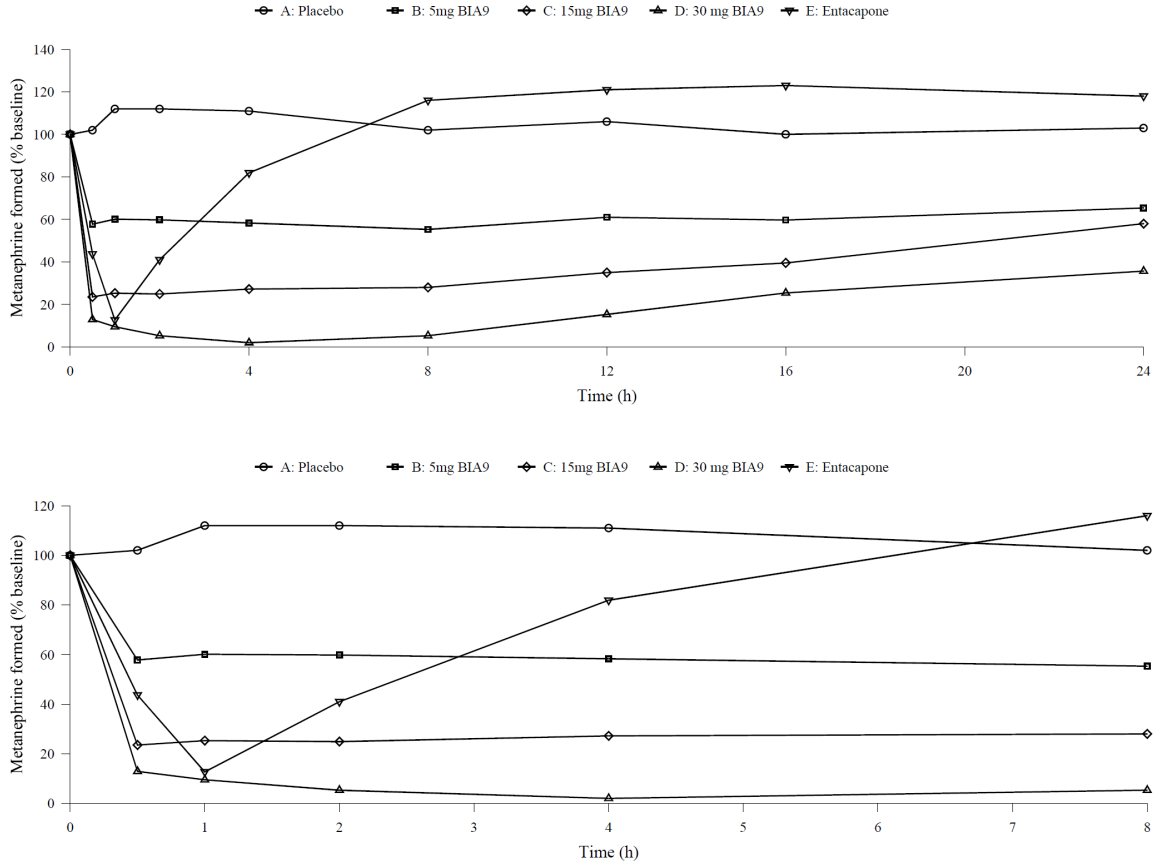
特記した場合を除き n = 16.
BIA 9 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-8} = AUC8h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table K］

2.7.6.22.4　　薬力学の結果

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），ENT（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間（Day 1～Day 7）反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したとき（Day 8）のベースライン（Day 1 の治験薬投与開始前）に対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.22-4 に示した.

ENT 200 mg 併用後に，ベースライン時の S-COMT 活性まで回復するのに要した時間は約 7 時間であった．これに対し，オピカポン併用時では，検討したすべての用量で投与 24 時間後（S-COMT 活性の推移の最終評価時点）でも明らかな阻害が認められたため，ベースライン時の S-COMT 活性まで回復するのに要した時間を正確に見極めることができなかった.

図 2.7.6.22-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときのベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-114 試験）



Mean S-COMT activity profiles (0-8 h) displayed to ease the appraisal.
各投与群 n = 16.
平均値
BIA9 = 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.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Figure H］

Day 8 での S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.22-12 に，S-COMT 活性の Emax 並びに AUEC（AUEC8h 及び AUEC24h）について，算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又は ENT 併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.22-13 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 1.3 時間（ENT 200 mg 併用時）～5.3 時間（オピカポン 5 mg 併用時）であり，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の平均値は 55.6%（オピカポン 5 mg 併用時）～93%（ENT 200 mg 併用時）であった.

オピカポン併用時では検討したすべての用量で，S-COMT 活性が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ことが，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）並びに

S-COMT 活性阻害の程度（AUEC8h 及び AUEC24h）のいずれからも示された．最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）並びに S-COMT 活性阻害の程度（AUEC8h 及び AUEC24h）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 15 mg 併用時（p=0.0130）及び 30 mg 併用時（p=0.0073）であった．

ENT 200 mg 併用時では，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比べて顕著に大きく阻害されたことが，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）並びに S-COMT 活性阻害の程度（AUEC8h 及び AUEC24h）のいずれからも示された．ENT 200 mg 併用時の S-COMT 活性阻害の程度（AUEC8h により評価）はオピカポン 5 mg 併用時と同程度であった．また，S-COMT 活性の TEmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，ENT 200 mg 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 5 mg 併用時（p=0.0311）であった．

過去の文献報告によると，健康成人では，ENT を反復投与した後の S-COMT 活性は ENT の投与開始後と比べてある程度低く，ENT を 2 時間おきに反復投与する限り安定した阻害が認められ，かつ S-COMT 活性阻害効果が蓄積する兆候は認められていなかった．したがって，最大阻害された S-COMT 活性（Emax）は ENT の単回投与後と反復投与後とでは同程度であり，ENT 100～400 mg 単回経口投与の文献報告に基づき，ENT 200 mg 投与（本治験の検討用量で単独投与する場合）による S-COMT 活性阻害率は 50～75%と予測された．本治験での ENT 200 mg 併用時の S-COMT 活性の最大阻害率は，この予測値よりも約 1.5 倍高かった．

表 2.7.6.22-12　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-114 試験）

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-8}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	42.6±10.7	38.9±9.90	8.31±7.25	8.30±10.5	368±93.8	1067±262
200 mg ENT	35.8±13.7	3.02±5.42	1.25±1.14	93.0±12.9	214±87.3	904±330
5 mg BIA 9	46.4±20.0	22.7±13.2	5.28±4.43	55.6±24.1	216±114	668±321
15 mg BIA 9	34.3±18.4	7.06±7.04	2.31±2.98	81.8±18.6	74.1±59.2	302±186
30 mg BIA 9	37.2±9.05	3.09±4.77	1.72±2.92	91.3±14.1	16.7±26.2	153±89.4

E_0 = baseline (pre-first dose) value; E_{max} = maximum observed effect on S-COMT activity; t_{Emax} = time of occurrence of E_{max}; $[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = maximum percent inhibition of S-COMT activity; AUEC = Area under the effect-time curve (AUEC); BIA 9 = BIA 9-1067; ENT = Entacapone.

BIA 9 = 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%；$AUEC_{0-8}$ = AUEC8h；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h.

出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table L］

表 2.7.6.22-13　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg 1 日 1 回），エンタカポン（200 mg 1 日 3 回）又はプラセボを 7 日間反復投与後に治験薬とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回経口投与したときの S-COMT 活性の Emax 及び AUEC（AUEC8h 及び AUEC24h）の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ又はエンタカポン併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-114 試験）

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0\text{-}8}$ PE (90%CI)	$AUEC_{0\text{-}24}$ PE (90%CI)
5 mg BIA 9-1067/Placebo	58.31 (44.18; 72.45)	58.63 (45.70; 71.56)	62.59 (49.77; 75.40)
5 mg BIA 9-1067/Entacapone	*749.17 (586.61; 911.73)*	*101.06 (79.29; 122.83)*	*73.87 (57.38; 90.37)*
15 mg BIA 9-1067/Placebo	18.18 (4.05; 32.31)	20.12 (7.19; 33.05)	28.32 (15.50; 41.14)
15 mg BIA 9-1067/Entacapone	*233.53 (70.97; 396.09)*	*34.70 (12.90; 56.45)*	*33.43 (16.93; 49.93)*
30 mg BIA 9-1067/Placebo	7.95 (-6.18; 22.08)	4.54 (-8.39; 17.48)	14.36 (1.55; 27.20)
30 mg BIA 9-1067/Entacapone	*102.11 (-60.45; 264.67)*	*7.83 (-13.94; 29.61)*	*16.95 (0.46; 33.45)*

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；$AUEC_{0\text{-}8}$ = AUEC8h；$AUEC_{0\text{-}24}$ = AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table M］

2.7.6.22.5　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集は，Day 0（投与期の入所時）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，MedDRA ver 12.1 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）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Definite）」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した.

（1）　有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 44/81 名（54.3%）に 72 件発現した．このうち，治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 32 件（プラセボ群 4 件，オピカポン 5 mg 群 6 件，オピカポン 15 mg 群 7 件，オピカポン 30 mg 群 8 件，ENT 200 mg 群 7 件）であった．いずれも判定は「関連ないともいえない」であり，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された有害事象の報告はなかった.

重篤な有害事象は，1 名（オピカポン 15 mg 群）に 1 件発現した（自然流産）．本治験で死亡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 SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.22-14 に示した．

有害事象の投与群別の内訳は，プラセボ群 6 名（37.5%）10 件，オピカポン 5 mg 群 9 名（56.3%）15 件，オピカポン 15 mg 群 10 名（58.8%）14 件，オピカポン 30 mg 群 12 名（75.0%）21 件及び ENT 200 mg 群 7 名（43.8%）12 件であり，このうち，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判断された有害事象は，プラセボ群 4 件，オピカポン 5 mg 群 6 件，オピカポン 15 mg 群 7 件，オピカポン 30 mg 群 8 件及び ENT 200 mg 群 7 件であった．

最もよくみられた有害事象は頭痛であり，プラセボ群，オピカポン 15 mg 群及びオピカポン 30 mg 群で各 2 名 2 件，ENT 200 mg 群で 1 名 1 件発現した．オピカポン 5 mg 群では頭痛の報告はなかった．

有害事象の程度は，軽度が 62/72 件と大多数を占め，中等度が 5 名 5 件，高度が 1 名 1 件，該当せず（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）が 4 名 4 件であった．重篤な有害事象は自然流産 1 件（程度：高度）であった．

表 2.7.6.22-14　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-91067-114 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (n=16)		BIA 9-1067 5 mg (n=16)		BIA 9-1067 15 mg (n=17)*		BIA 9-1067 30 mg (n=16)		Entacapone 200 mg (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	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
No. of Subjects {No. AEs} (% of Subjects)	**6 {10} (37.5%)**	**3 {4} (18.8%)**	**9 {15} (56.3%)**	**5 {6} (31.3%)**	**10 {14} (58.8%)**	**7 {7} (41.2%)**	**12 {21} (75.0%)**	**6 {8} (37.5%)**	**7 {12} (43.8%)**	**2 {7} (12.5%)**
心臓障害	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
動悸	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
眼障害	1 {1} (6.3%)	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫[*1]	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 {1} (6.3%)	0	2 {2} (12.5%)	0	2 {2} (11.8%)	2 {2} (11.8%)	5 {6} (31.3%)	5 {6} (31.3%)	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)
腹痛	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
空気嚥下	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0
便秘	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.1（*1：CSR 上の記載は「Edema eyelid」）
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 試験）Table N］

表 2.7.6.22-14　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-91067-114 試験）（続き 1）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (n=16)		BIA 9-1067 5 mg (n=16)		BIA 9-1067 15 mg (n=17)*		BIA 9-1067 30 mg (n=16)		Entacapone 200 mg (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	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
No. of Subjects {No. AEs} (% of Subjects)	**6 {10} (37.5%)**	**3 {4} (18.8%)**	**9 {15} (56.3%)**	**5 {6} (31.3%)**	**10 {14} (58.8%)**	**7 {7} (41.2%)**	**12 {21} (75.0%)**	**6 {8} (37.5%)**	**7 {12} (43.8%)**	**2 {7} (12.5%)**
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0
悪心	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
直腸出血	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 {1} (6.3%)	0	0	0	2 {2} (11.8%)	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
適用部位血腫	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
医療機器破損	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	2 {2} (12.5%)	0	1 {1} (5.9%)	0	3 {3} (18.8%)	0	3 {3} (18.8%)	1 {1} (6.3%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.1
BIA 9-1067 = オピカポン；AE = 有害事象.

表 2.7.6.22-14　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-91067-114 試験）（続き 2）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (n=16)		BIA 9-1067 5 mg (n=16)		BIA 9-1067 15 mg (n=17)*		BIA 9-1067 30 mg (n=16)		Entacapone 200 mg (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	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
No. of Subjects {No. AEs} (% of Subjects)	**6 {10} (37.5%)**	**3 {4} (18.8%)**	**9 {15} (56.3%)**	**5 {6} (31.3%)**	**10 {14} (58.8%)**	**7 {7} (41.2%)**	**12 {21} (75.0%)**	**6 {8} (37.5%)**	**7 {12} (43.8%)**	**2 {7} (12.5%)**
咽頭炎	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0
上気道感染	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	2 {2} (12.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
顔面損傷	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
臨床検査	0	0	2 {2} (12.5%)	0	0	0	3 {3} (18.8%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加[*2]	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	2 {2} (12.5%)	0	0	0
体重増加	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.1（*2：CSR 上の記載は「CK increased」）
BIA 9-1067 = オピカポン；AE = 有害事象.

表 2.7.6.22-14　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-91067-114 試験）（続き 3）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (n=16)		BIA 9-1067 5 mg (n=16)		BIA 9-1067 15 mg (n=17)*		BIA 9-1067 30 mg (n=16)		Entacapone 200 mg (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	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
No. of Subjects {No. AEs} (% of Subjects)	**6 {10} (37.5%)**	**3 {4} (18.8%)**	**9 {15} (56.3%)**	**5 {6} (31.3%)**	**10 {14} (58.8%)**	**7 {7} (41.2%)**	**12 {21} (75.0%)**	**6 {8} (37.5%)**	**7 {12} (43.8%)**	**2 {7} (12.5%)**
代謝および栄養障害	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
食欲減退[*3]	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	1 {1} (6.3%)	0	1 {1} (6.3%)	0
背部痛	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	1 {1} (6.3%)	0	1 {1} (6.3%)	0
神経系障害	3 {3} (18.8%)	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	3 {3} (17.6%)	1 {1} (5.9%)	4 {5} (25.0%)	2 {2} (12.5%)	3 {3} (18.8%)	1 {1} (6.3%)
浮動性めまい	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
頭痛	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	0	0	2 {2} (11.8%)	1 {1} (5.9%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0
失神寸前の状態	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	3 {3} (18.8%)	0	0	0
神経根障害	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.1（*3：CSR 上の記載は「Anorexia」）
BIA 9-1067 = オピカポン；AE = 有害事象.

表 2.7.6.22-14　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-91067-114 試験）（続き 4）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (n=16)		BIA 9-1067 5 mg (n=16)		BIA 9-1067 15 mg (n=17)*		BIA 9-1067 30 mg (n=16)		Entacapone 200 mg (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	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
No. of Subjects {No. AEs} (% of Subjects)	**6 {10} (37.5%)**	**3 {4} (18.8%)**	**9 {15} (56.3%)**	**5 {6} (31.3%)**	**10 {14} (58.8%)**	**7 {7} (41.2%)**	**12 {21} (75.0%)**	**6 {8} (37.5%)**	**7 {12} (43.8%)**	**2 {7} (12.5%)**
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	1 {2} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0
自然流産	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0	0
精神障害	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 {2} (6.3%)	1 {2} (6.3%)
急性ストレス反応	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)
腎および尿路障害	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0	0
月経不快感	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.1
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.

表 2.7.6.22-14　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-91067-114 試験）（続き 5）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (n=16)		BIA 9-1067 5 mg (n=16)		BIA 9-1067 15 mg (n=17)*		BIA 9-1067 30 mg (n=16)		Entacapone 200 mg (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	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
No. of Subjects {No. AEs} (% of Subjects)	**6 {10} (37.5%)**	**3 {4} (18.8%)**	**9 {15} (56.3%)**	**5 {6} (31.3%)**	**10 {14} (58.8%)**	**7 {7} (41.2%)**	**12 {21} (75.0%)**	**6 {8} (37.5%)**	**7 {12} (43.8%)**	**2 {7} (12.5%)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
鼻出血	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	2 {2} (11.8%)	2 {2} (11.8%)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0
斑状皮疹*4	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)	0	0	0	0

n = No. of subjects
* For accountability it was only considered 81 subjects because subject #[redacted] was withdrawn from study participation before any IMP intake.
事象名：MedDRA/J ver 12.1（*4：CSR 上の記載は「Macule」）
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（BIA-91067-114 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

本治験で死亡及び治験薬の投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

重篤な有害事象（自然流産）がオピカポン 15 mg 群の女性被験者 1 名に発現した．

当該被験者は，治験期間中に効果的な避妊法を実施することに同意していたにもかかわらず，投与期終了時の退所から事後検査の間に妊娠した．事後検査時に，尿妊娠検査が陽性であった［有害事象（妊娠）として報告］．翌日の血漿中 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）濃度は 127 UI/L であった．事後検査の 14 日後に被験者が産婦人科を受診した時点では，膣出血が数日間認められており，膣超音波検査にて妊娠の可能性又は確定の徴候は認められなかった．事後検査の 28 日後に被験者が産婦人科を再受診した時点では，合併症及び出血は認められておらず，膣超音波検査の所見は正常で，子宮内に内容物のないことが確認された．妊娠の可能性又は確定の徴候は認められず，完全流産の可能性が高いと診断された［重篤な有害事象（自然流産）として報告］．この時点での血漿中 β-HCG 濃度は 25 UI/mL であった．

自然流産と治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．オピカポンの胎児の発育への影響に関するデータはなく，オピカポンの投与と妊娠の転帰との関連性は否定できないと結論された．また，レボドパ／カルビドパ配合剤は動物実験で催奇形性（ウサギでの内臓及び骨格奇形）が報告されており，レボドパ／カルビドパ配合剤の投与も妊娠の転帰に影響を及ぼした関連性があると結論された．

3） 臨床検査値

いずれの検査項目でも，治験期間中に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

バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果から，治験期間中に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．

2.7.6.22.6 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は，その定常状態下でレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤の単回投与と併用投与したとき，用量依存的に S-COMT 活性を阻害し，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．検討した中で最も効果が高かったのはオピカポン 30 mg であり，次いでオピカポン 15 mg 及び ENT 200 mg であった．いずれの投与群でも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．重篤な有害事象（自然流産）がオピカポン 15 mg 群の女性被験者 1 名に発現した．