2.7.6.23 Effect of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics of repaglinide in healthy volunteers（BIA-91067-115 試験）（参考資料）

2.7.6.23.1 試験方法の概要

表 2.7.6.23-1 試験方法の概要（BIA-91067-115 試験）

治験の標題	Effect of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics of repaglinide in healthy volunteers
治験実施計画書番号	BIA-91067-115
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 6 月 15 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2009 年 7 月 30 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ CYP2C8 の基質であるレパグリニドの薬物動態に BIA 9-1067（以下，オピカポン）が及ぼす影響を評価し，オピカポンの CYP2C8 阻害作用を検討する． 副次目的： ・ オピカポンとレパグリニド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，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，28 名の健康成人を性別が均等になるように，以下の 2 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，27 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 28～7 日前），投与期 1～2（各治験薬投与前日～投与 24 時間後）及び事後検査（投与期 2 での退所又は早期中止の約 2 週間後）で構成した．投与期の間に washout 期間（14 日間以上）を設けた．

Treatment sequence	Treatment Periods	
	1	2
A	BIA 9-1067 + repaglinide	Repaglinide alone
B	Repaglinide alone	BIA 9-1067 + repaglinide

BIA 9-1067 = オピカポン．

投与期 1 及び 2：
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，治験薬投与日にレパグリニド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：組入れ被験者数として 28 名（男性 14 名，女性 14 名），完了被験者数として 24 名以上 解析時：27 名（うち，完了被験者数 22 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

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（BIA-91067-115 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尿妊娠検査で陰性の女性
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	レパグリニド： レパグリニド 0.5 mg 錠（Novonorm® 0.5 mg） バッチ番号 [redacted]
投与方法	レパグリニド単独投与 レパグリニド 0.5 mg を単独単回投与 オピカポンとレパグリニド併用投与 オピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後に，レパグリニド 0.5 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 240 mL とともに治験薬を経口投与した．レパグリニド投与の 15 分後まで絶食とした．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． 治験薬投与日の朝食，昼食，軽食及び夕食はそれぞれレパグリニド投与の 15 分後，約 3 時間後，7～8 時間後及び 11～13 時間後とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.23-2 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． 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，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： 血漿中レパグリニド濃度から，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 薬力学（探索的評価）： 血中グルコース濃度 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： レパグリニドの 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（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）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（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）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．

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（BIA-91067-115 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬力学： 血中グルコース濃度の要約統計量を算出し，探索的に解析した． 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，心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 2.7.6.23-2　治験スケジュール（BIA-91067-115 試験）

PROCEDURES	Screening	Admission to Periods 1 and 2	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 exam update		X																X
Vital signs (pulse rate & blood pressure) [2]	X	X	X					X		X		X		X	X		X	X
Complete neurological examination	X																	
12-lead ECG	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[1]																
Randomisation		X[1]																
Blood sampling for repaglinide assay [2]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for BIA 9-1067 assay [3]			X			X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for glucose assay [2]			X			X		X		X	X	X	X	X	X	X		
Glycaemia control[6]						X		X		X	X	X	X	X	X	X		
Administration of BIA 9-1067 [4]				X														
Administration of Repaglinide [5]				X														
Adverse events monitoring		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

xxx – procedure to be performed continuously; [1] On admission to Period 1; [2] In relation to the repaglinide dose; [3] In relation to the BIA 9-1067 dose; [4] Only in the BIA 9-1067+Repaglinide period; [5] On the BIA 9-1067+Repaglinide period, the repaglinide dose was to be administered 1.25 h after the BIA 9-1067 dose; [6] Was to be performed in each blood sample collected for the glucose assay using test strips.

BIA 9-1067 = オピカポン；ECG = 心電図.

出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Table B］

2.7.6.23.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

27 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，22 名（81.5%）が治験を完了した．治験を中止した 5 名のうち 3 名は投与期 2 の治験薬投与前に治験を中止し（治験中止理由は有害事象 2 名及び被験者からの申し出 1 名），残り 2 名はいずれも事後検査時に来院せず，投与期 2 の治験薬投与後に治験を中止した．

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．治験実施計画書からの逸脱として，薬物動態及び薬力学評価のための採血の時点の逸脱が認められたものの，実際の採取時間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/pharmacodynamic population は 2 つ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，27 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 27 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.23-3 に示した．

表 2.7.6.23-3　人口統計学的特性（BIA-91067-115 試験）

Subjects	n	27
Age (Years)	Mean	27.48
	SD	5.10
	Median	27
	Minimum	21
	Maximum	38
Gender	Male	14 (51.9%)
	Female	13 (48.1%)
Body Weight (Kg)	Mean	66.48
	SD	11.67
	Median	68.00
	Minimum	46.00
	Maximum	89.00
Height (m)	Mean	1.68
	SD	0.11
	Median	1.67
	Minimum	1.54
	Maximum	1.89
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	23.67
	SD	3.26
	Median	24
	Minimum	19
	Maximum	30

n = No. of Subjects
SD = Standard Deviation

出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Table C］

3）　治験薬の投与状況

組み入れられた 27 名のうち，治験を完了した 22 名及び治験を中止した 5 名のうち 2 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 2 つの投与期すべてで治験薬を単回経口投与された．残り 3 名は 1 つの投与期でのみ治験薬を単回経口投与された（いずれもレパグリニド単独投与）．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．

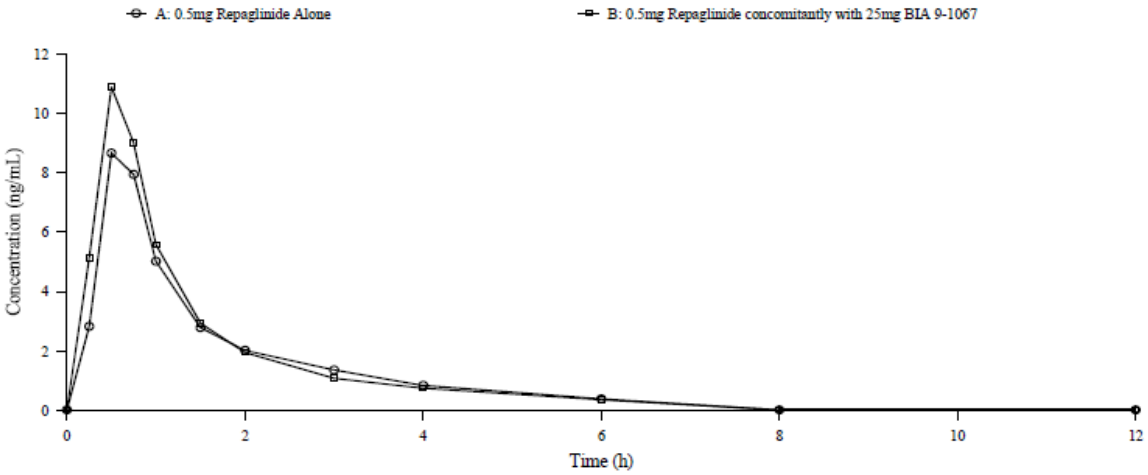
投与方法別の投与被験者数は，レパグリニド単独投与が 27 名，オピカポンとレパグリニド併用投与が 24 名であった．

2.7.6.23.3　　薬物動態及び薬力学の結果

1）　薬物動態

健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの平均血漿中レパグリニド濃度の推移を図 2.7.6.23-1 に示した．

図 2.7.6.23-1　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの平均血漿中レパグリニド濃度の推移（BIA-91067-115 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic population



Mean repaglinide plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.
A：n = 27，B：n = 24.
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Figure B］

レパグリニドの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.23-4 に示した.

オピカポンとレパグリニド併用投与時ではレパグリニド単独投与時と比べて，レパグリニドの Cmax に統計学的に有意な増加が認められ，その増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 31.05%［131.05%（114.02～150.63%）］であった．また，レパグリニドの AUClast 及び AUCinf に統計学的に有意な増加が認められ，それぞれの増加率は AUClast が 10.45%［110.45%（103.48～117.88%）］及び AUCinf が 9.26%［109.26%（102.29～116.70%）］であった.

レパグリニドの AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ，生物学的同等性の許容域である 80.00～125.00%の範囲内にあった．しかし，レパグリニドの Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間（114.02～150.63%）は，その上限が 125.00%を上回ったため，わずかに生物学的同等性の許容域である 80.00～125.00%の範囲外であった.

また，レパグリニドの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.23-4　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときのレパグリニドの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-115 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic population

		Repaglinide *Test/Reference*	*Post-hoc* power
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	131.05 (114.02; 150.63)	84.42%
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	110.45 (103.48, 117.88)	99.98%
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	109.26 (102.29; 116.70)	99.97%

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test = オピカポンとレパグリニド併用投与，Reference = レパグリニド単独投与.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Table F］

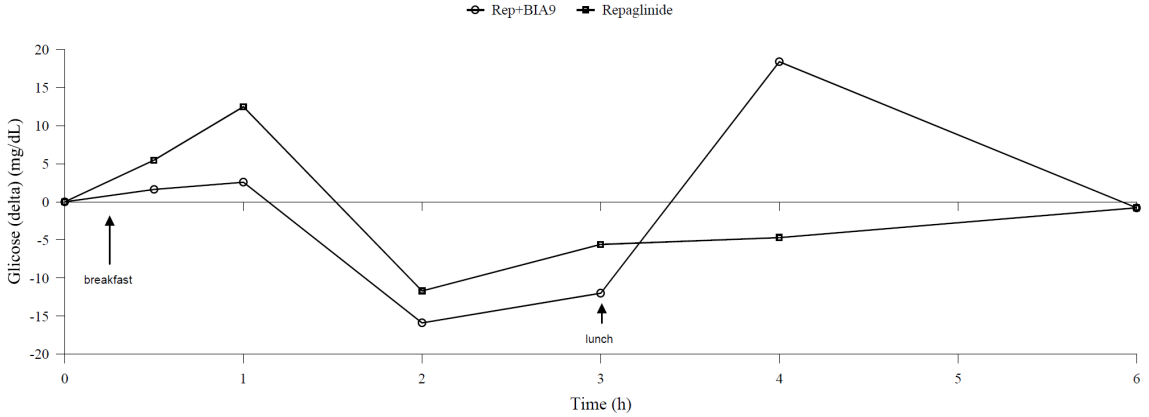
2）　薬力学

血中グルコース濃度は，レパグリニド投与前，投与 30 分後，1，2，3，4，6，8，12 及び 16 時間後に測定し，血糖コントロール評価を実施した.

健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの血中グルコース濃度のベースライン（レパグリニド投与前）からの平均変化量の推移を図 2.7.6.23-2 に示した.

血中グルコース濃度は，レパグリニド単独投与及びオピカポンとレパグリニド併用投与のいずれの投与方法でも，レパグリニド投与 30 分後及び 1 時間後に上昇した後，投与 2 及び 3 時間後には低下し，このうちより低値を示した評価時点は投与 2 時間後であった．昼食（レパグリニド投与の約 3 時間後に摂取）後の投与 4 及び 6 時間後の血中グルコース濃度は，いずれの投与方法でも，昼食前の投与 2 及び 3 時間後に比べて上昇したが，その上昇の程度は，レパグリニド単独投与時よりもオピカポンとレパグリニド併用投与時に大きかった.

図 2.7.6.23-2　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの血中グルコース濃度のベースラインからの平均変化量の推移（BIA-91067-115 試験）



Mean glucose concentration-time profiles (0-6 h) displayed to ease the appraisal. Lunch occurred after 3 h post dose.

Rep+BIA9（= オピカポンとレパグリニド併用投与時）：n = 24,
Repaglinide（= レパグリニド単独投与時）：n = 27.
レパグリニド投与時点を 0 時間とした.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Figure C］

個々の被験者の血中グルコース濃度の推移に基づき，レパグリニド投与開始 0 時間から投与 1，2，3，4 及び 5 時間後までの AUC（AUC1h，AUC2h，AUC3h，AUC4h 及び AUC5h）を適宜算出した．これらを用いて，血中グルコース濃度の AUC の幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.23-5 に示した.

レパグリニド単独投与時と比べて，オピカポンとレパグリニド併用投与時の血中グルコース濃度の AUC1h～AUC3h は統計学的に有意に減少し，その減少率は 3.28%（AUC1h）～5.1%（AUC3h）であった．血中グルコース濃度の上昇が認められた昼食（レパグリニド投与の約 3 時間後に摂取）後では，レパグリニド単独投与時と比べて，オピカポンとレパグリニド併用投与時の AUC4h は 1.01%減少したが統計学的に有意な減少ではなく，AUC5h は統計学的に有意に増加し，その増加率は 4.29%であった.

表 2.7.6.23-5　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg 単回投与の 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの血中グルコース濃度の AUC の幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-115 試験）

		Glucose *Test/Reference*	*Post-hoc* power
AUC_{0-1} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	96.72 (94.35; 99.10)	100%
AUC_{0-2} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	94.96 (92.55; 97.37)	100%
AUC_{0-3} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	94.90 (92.79; 97.00)	100%
AUC_{0-4} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	98.99 (96.90; 101.09)	100%
AUC_{0-5} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	104.29 (101.87; 106.70)	100%

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test = オピカポンとレパグリニド併用投与，Reference = レパグリニド単独投与.
AUC_{0-1} = AUC1h；AUC_{0-2} = AUC2h；AUC_{0-3} = AUC3h；AUC_{0-4} = AUC4h；AUC_{0-5} = AUC5h.
レパグリニド投与時点を 0 時間とした.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Table G］

2.7.6.23.4　　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 13.0 を用いて読み替えた.

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

（1）　有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 13/27 名（48.1%）に 20 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，6 件が「関連ないともいえない」と判定され，残りはすべて「関連なし」と判定された.

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．有害事象により治験中止に至った被験者は 2 名であった.

（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 2.7.6.23-6 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「関連ないともいえない」と判定された 6 件が該当した.

有害事象の投与方法別の内訳は，オピカポンとレパグリニド併用投与時に 7/24 名（29.2%）9 件，レパグリニド単独投与時に 8/27 名（29.6%）11 件であり，これらのうち治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された有害事象は，それぞれ 4 件及び 2 件であった．

最もよくみられた有害事象は低血圧で，オピカポンとレパグリニド併用投与時及びレパグリニド単独投与時にそれぞれ 1 名 1 件発現した．

有害事象の程度は，軽度が 13/20 件と大多数を占め，中等度が 4 件であった．残り 3 件は「該当せず（Not Applicable）：経過中に症状を伴わない臨床検査値異常又は臨床的所見」と判定された．

表 2.7.6.23-6　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-91067-115 試験）
解析対象集団：Safety population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg + Repaglinide 0.5 mg Group (n=24) ¥		Repaglinide 0.5 mg Group (n=27)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
Number of Subjects {Number of Adverse Events} (% of Subjects)	**7 {9} (29.2%)**	**4 {4} (16.7%)**	**8 {11} (29.6%)**	**2 {2} (7.4%)**
心臓障害	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	0	0
失神寸前の状態	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	0	0
胃腸障害	0	0	1 {2} (3.7%)	0
悪心	0	0	1 {1} (3.7%)	0
嘔吐	0	0	1 {1} (3.7%)	0
全身障害および投与局所様態	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 {1} (4.2%)	0	3 {4} (11.1%)	0
膀胱炎	0	0	1 {1} (3.7%)	0

事象名：MedDRA/J ver 13.0
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Table H］

表 2.7.6.23-6　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-91067-115 試験）（続き 1）
解析対象集団：Safety population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg + Repaglinide 0.5 mg Group (n=24) ¥		Repaglinide 0.5 mg Group (n=27)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
口腔ヘルペス	1 {1} (4.2%)	0	0	0
外耳炎	0	0	1 {1} (3.7%)	0
咽頭炎	0	0	1 {1} (3.7%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 {1} (3.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 {2} (4.2%)	0	1 {1} (3.7%)	0
転倒	1 {1} (4.2%)	0	0	0
足骨折	1 {1} (4.2%)	0	0	0
関節損傷	0	0	1 {1} (3.7%)	0
臨床検査	1 {2} (4.2%)	0	1 {1} (3.7%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 {1} (4.2%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 {1} (4.2%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 {1} (3.7%)	0

事象名：MedDRA/J ver 13.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.

表 2.7.6.23-6　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-91067-115 試験）（続き 2）
解析対象集団：Safety population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg + Repaglinide 0.5 mg Group (n=24) ¥		Repaglinide 0.5 mg Group (n=27)	
	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	0	0	1 {1} (3.7%)	0
頭痛	0	0	1 {1} (3.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	0	0
鼻閉	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	0	0
血管障害	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	2 {2} (7.4%)	2 {2} (7.4%)
低血圧	1 {1} (4.2%)	1 {1} (4.2%)	1 {1} (3.7%)	1 {1} (3.7%)
起立性低血圧	0	0	1 {1} (3.7%)	1 {1} (3.7%)

n = No. of subjects
¥ Subject #[redacted], although have performed the admission to Period '*BIA 9-1067 25 mg + Repaglinide 0.5 mg*' was not considered for the accountability as he was withdrawn from study participation before the drug administration.
事象名：MedDRA/J ver 13.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（BIA-91067-115 試験）Table H］

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，死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった．

有害事象により治験中止に至った被験者は 2 名であった．治験中止の原因となった有害事象は，1 名では投与期 1（レパグリニド単独投与時）の終了後（washout 期間中）に発現した咽頭炎（程度：軽度，治験薬との因果関係：関連なし）であり，もう 1 名では投与期 2（オピカポンとレパグリニド併用投与予定）の入所時に認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 件とも，程度：該当せず，治験薬との因果関係：関連なし；2.7.6.23.4 3）臨床検査値参照）であった．咽頭炎に対する処置は「治療薬の投与」であり，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対する処置は「治験薬の投与中止」であった．これら以外に，有害事象に対する処置が「治験薬の投与中止」であった有害事象が 1 名に認められた．当該事象は，投与期 1（レパグリニド単独投与時）の終了後（washout 期間中）に発現した関節損傷（程度：中等度，治験薬との因果関係：関連なし）であり，当該事象を発現した被験者は，被験者からの申し出により治験を中止した．

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．

臨床検査値異常に関連する有害事象が報告された被験者は 3 名であった．

- 1 名では，washout 期間中［投与期 2（オピカポンとレパグリニド併用投与）の投与日（Day 1）4 日前］に，膀胱炎の除外診断のために追加実施された尿検査の結果が臨床的に重要であると判断され，認められた異常値は 1 件の有害事象（膀胱炎）として報告された．当該事象は治験薬と「関連なし」と判定された．発現の 3 日後［投与期 2（オピカポンとレパグリニド併用投与）の入所時］に実施された尿検査の結果は臨床的に問題なく，当該事象は回復したと判断された．
- 1 名では，事後検査時に臨床的に重要なクレアチンホスホキナーゼの異常値（6073 IU/L）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）として報告された．当該事象は治験薬と「関連なし」と判定された．当該事象の転帰は追跡不能であった．
- 1 名では，投与期 2（オピカポンとレパグリニド併用投与予定）の入所時に臨床的に重要な ALT 及び AST の異常値（それぞれ 163 IU/L 及び 174 IU/L）が認められ，それぞれ有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）として報告された．これらの事象はいずれも治験薬と「関連なし」と判定された．これらの有害事象により，治験責任医師は被験者の治験中止を

決定した．発現の 2 日後に実施された事後検査の結果，ALT 及び AST の値は臨床的に問題なく，これらの事象は回復したと判断された．

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（血圧及び心拍数）の結果から，臨床的に問題となる異常値が認められ，有害事象として報告された被験者は 3 名であった．

- 1 名では，投与期 1（レパグリニド単独投与時）に臨床的に問題となる拡張期及び収縮期血圧の低下が認められた．この血圧低下は，報告された症状（浮動性めまい及び頭痛）に関連して実施された追加検査で認められ，有害事象（低血圧）として報告された．当該事象は治験薬と「関連ないともいえない」と判定され，レパグリニド投与の約 4 時間後に発現し，発現から約 2 時間後に後遺症なく回復した．また，当該被験者では，投与期2（オピカポンとレパグリニド併用投与時）でも臨床的に問題となる収縮期血圧の低下が認められた．この血圧低下は，有害事象（失神寸前の状態）の観察のために実施された追加検査で認められた［医師報告名：失神寸前の状態に関連した低血圧（Hypotension related lypothimia）］．当該事象は治験薬と「関連ないともいえない」と判定され，オピカポン投与の約 4 時間後に発現し，発現から約 3 時間 15 分後に後遺症なく回復した．
- 1 名では，投与期 1（オピカポンとレパグリニド併用投与時）に臨床的に問題となる拡張期及び収縮期血圧の低下が認められた．この血圧低下は，報告された症状（浮動性めまい，悪心及び頭痛）に関連して実施された 2 回の追加検査で認められ，有害事象（低血圧）として報告された．当該事象は治験薬と「関連ないともいえない」と判定され，オピカポン投与の約 5 時間後に発現し，発現から約 20 時間後に後遺症なく回復した．
- 1 名では，投与期 1（レパグリニド単独投与時）に臨床的に問題となる拡張期及び収縮期血圧の低下が認められた．この血圧低下は 2 回の追加検査で認められ，有害事象（起立性低血圧）として報告された．当該事象は治験薬と「関連ないともいえない」と判定され，レパグリニド投与の約 1 時間 30 分後に発現し，発現から約 2 時間 40 分後に後遺症なく回復した．

12 誘導心電図の結果からは，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．

2.7.6.23.5 結論

健康成人を対象にオピカポン 25 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与したとき，オピカポンがレパグリニドの薬物動態に顕著な影響を及ぼすことが示された．オピカポンとレパグリニドの相互作用の発現機序には，CYP2C8 を介したレパグリニドの代謝がオピカポンにより阻害されることが関与していると推定される．レパグリニドの血糖降下作用は用量及び濃度依存的であるため，オピカポンとの併用によってレパグリニドの血糖降下作用が増強され，低血糖のリスクが増加する可能性がある．更に，オピカポンの薬物動態が線形であることから，オピカポンを高用量で投与するほど，オピカポンの影響が増大するおそれがある．したがって，レパグリニドを使用中の患者にオピカポンの投与を開始する場合には，血中グルコース濃度を注意深く観察することが望ましい．また，本治験でオピカポンがレパグリニドの薬物動態に対して顕著な影響を及ぼすことが示されたことを踏まえ，オピカポンが CYP2C8 を阻害する可能性があり，主代謝酵素が CYP2C8 であるその他の薬剤とも潜在的な薬物相互作用を生じるおそれがあることを考慮することは妥当と考えられる．

本治験で検討したオピカポンとレパグリニドの併用投与について，忍容性は良好であった．

2.7.6.24 Effect of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers（BIA-91067-116 試験）（参考資料）

2.7.6.24.1 試験方法の概要

表 2.7.6.24-1 試験方法の概要（BIA-91067-116 試験）

治験の標題	Effect of BIA 9-1067 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers
治験実施計画書番号	BIA-91067-116
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 6 月 4 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2009 年 7 月 27 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ CYP2C9 基質である S-ワルファリンの薬物動態に BIA 9-1067（以下，オピカポン）が及ぼす影響を評価し，オピカポンの CYP2C9 阻害作用を検討する． 副次目的： ・ R-ワルファリンの薬物動態にオピカポンが及ぼす影響を検討する． ・ プロトロンビン時間国際標準比（INR）にオピカポンが及ぼす影響を検討する． ・ オピカポンとワルファ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，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，20 名の健康成人を，以下の 2 つの投与順序（A 又は B）に男女それぞれ 5 名を無作為割付する計画とし，投与順序 A 及び B それぞれに 10 名（男性 5 名，女性 5 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 28～7 日前），投与期 1 及び 2（各治験薬投与前日～ワルファリン投与 144 時間後）並びに事後検査（投与期 2 の退所又は早期中止の約 2 週間後）で構成した．投与期の間に washout 期間（14 日間以上）を設けた．

Treatment sequence	Treatment Periods	
	1	2
A	BIA 9-1067 plus warfarin	Warfarin
B	Warfarin	BIA 9-1067 plus warfarin

BIA 9-1067 = オピカポン．

投与期 1 及び 2：
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，Day 1 にオピカポンとワルファリンを併用単回投与又はワルファリンを単独単回投与された．ワルファリン投与 144 時間後の規定の観察・検査終了後に退所した．

被験者数	計画時：20 名（男性 10 名，女性 10 名） 解析時：20 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）

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（BIA-91067-116 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検査で，臨床検査結果が臨床的に許容できると判断された者 ・　スクリーニング時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尿妊娠検査で陰性の女性
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]
その他治験薬 剤形，含量，製造番号	ワルファリン： ワルファリン 5 mg 錠（Varfine®）（錠剤） バッチ番号 [redacted]
投与方法	ワルファリン単独投与 ワルファリン 25 mg 単独単回投与 オピカポンとワルファリン併用投与 オピカポン 25 mg とワルファリン 25 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 240 mL とともに治験薬を経口投与した．治験薬投与 4 時間後まで絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 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 2.7.6.24-2 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． 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． 有害事象に対する治療薬を除き，治験期間中の併用薬の使用を禁止した．
評価基準	薬物動態： 血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリン濃度から，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 薬力学： INR の推移から，以下の INR パラメータを算出した． INRAUClast，INRmax 及び INRTmax 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，簡易神経学的検査及びその他の安全性評価項目
統計的手法	薬物動態及び薬力学： S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び Cmax）並びに薬力学パラメータ（INRAUClast 及び INRmax）を投与方法間で比較するため，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 並びに INRAUClast 及び INRmax について，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）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（オピカポンとワル

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（BIA-91067-116 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	ファリン併用投与／ワルファリン単独投与）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推定した． Tmax 及び INRTmax について，投与方法間の差の検定には，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，心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 2.7.6.24-2　治験スケジュール（BIA-91067-116 試験）

PROCEDURES	Screening	Admission to Periods 1 and 2	Pre-dose	Dosing	½ h post-dose	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	96 h	120 h	144 h post-dose and 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			X			X			X				X			X	X	X	X
Complete neurological examination	X																					
12-lead ECG	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[1]																				
Randomisation		X[1]																				
Blood sampling for Warfarin assays			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for BIA 9-1067 assay			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Blood sampling for INR assay			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Administration of BIA 9-1067				X[2]																		
Administration of Warfarin				X																		
Adverse events monitoring		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

xxx – procedure to be performed continuously
[1] On admission to Period 1
[2] Only in the BIA 9-1067 + Warfarin period

BIA 9-1067 = オピカポン；ECG = 心電図；INR = プロトロンビン時間国際標準比.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Table B］

2.7.6.24.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

20 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，20 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．治験実施計画書からの逸脱として，薬物動態及び薬力学評価のための採血の時点の逸脱が認められたものの，実際の採取時間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，2 つ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，20 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 20 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.24-3 に示した．

表 2.7.6.24-3 人口統計学的特性（BIA-91067-116 試験）

Subjects	n	20
Age (Years)	Mean	28.40
	SD	6.49
	Median	26
	Minimum	20
	Maximum	42
Gender	Male	10 (50.0%)
	Female	10 (50.0%)
Body Weight (Kg)	Mean	67.15
	SD	8.32
	Median	68.00
	Minimum	54.00
	Maximum	82.00
Height (m)	Mean	1.67
	SD	0.11
	Median	1.67
	Minimum	1.45
	Maximum	1.85
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean	24.25
	SD	2.49
	Median	25
	Minimum	20
	Maximum	29

n = No. of Subjects
SD = Standard Deviation
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Table C］

3)　治験薬の投与状況

組み入れられた 20 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 2 つの投与期すべてで治験薬を単回経口投与された．治験薬はいずれも各投与期の治験薬投与日の朝に単回経口投与された．

投与方法別の投与被験者数は，ワルファリン単独投与及びオピカポンとワルファリン併用投与のいずれも 20 名であった．

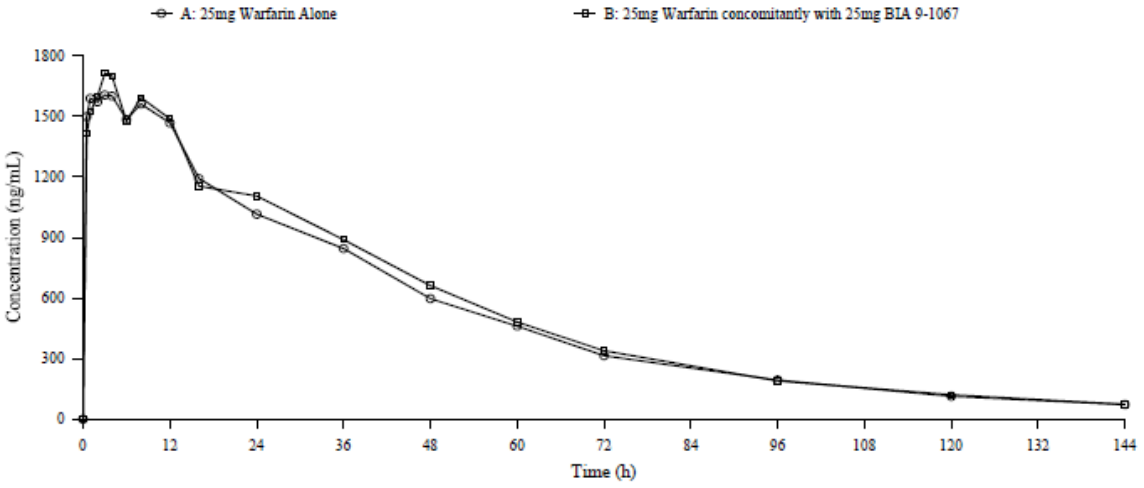
2.7.6.24.3　薬物動態及び薬力学の結果

1)　薬物動態

(1)　S-ワルファリン

健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 S-ワルファリン濃度の推移を図 2.7.6.24-1 に示した．

図 2.7.6.24-1　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 S-ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-116 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic population



ワルファリン単独投与時 n = 20，オピカポンとワルファリン併用投与時 n = 20.
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Figure B］

S-ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.24-4 に示した．

S-ワルファリンの 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，生物学的に同等であると判定された.

S-ワルファリンの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的な有意差は認められなかった.

表 2.7.6.24-4　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの S-ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-116 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic population

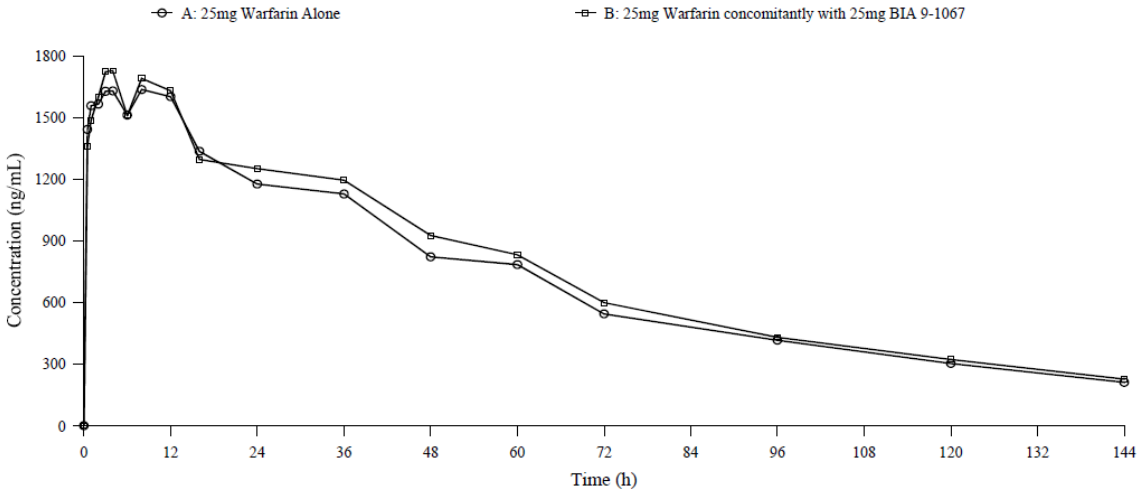
		S-Warfarin *Test/Reference*	*Post-hoc* power
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	103.13 (96.34; 110.39)	99.95%
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	103.51 (97.75, 109.62)	99.99%
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	103.80 (98.04; 109.92)	99.99%

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test＝ オピカポンとワルファリン併用投与，Reference＝ ワルファリン単独投与.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Table F］

（2）　R-ワルファリン

健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 R-ワルファリン濃度の推移を図 2.7.6.24-2 に示した.

図 2.7.6.24-2　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 R-ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-116 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic population



ワルファリン単独投与時 n = 20，オピカポンとワルファリン併用投与時 n = 20.
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Figure C］

R-ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.24-5 に示した.

R-ワルファリンの 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，生物学的に同等であると判定された.

R-ワルファリンの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的な有意差は認められなかった.

表 2.7.6.24-5　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの R-ワルファリンの Cmax, AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-116 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic population

		R-Warfarin *Test/Reference*	*Post-hoc* power
C_{max} (ng/mL)	PE (90% CI)	104.77 (98.49; 111.44)	99.98%
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	PE (90% CI)	104.15 (97.62, 111.12)	99.97%
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	PE (90% CI)	103.90 (97.23; 111.04)	99.96%

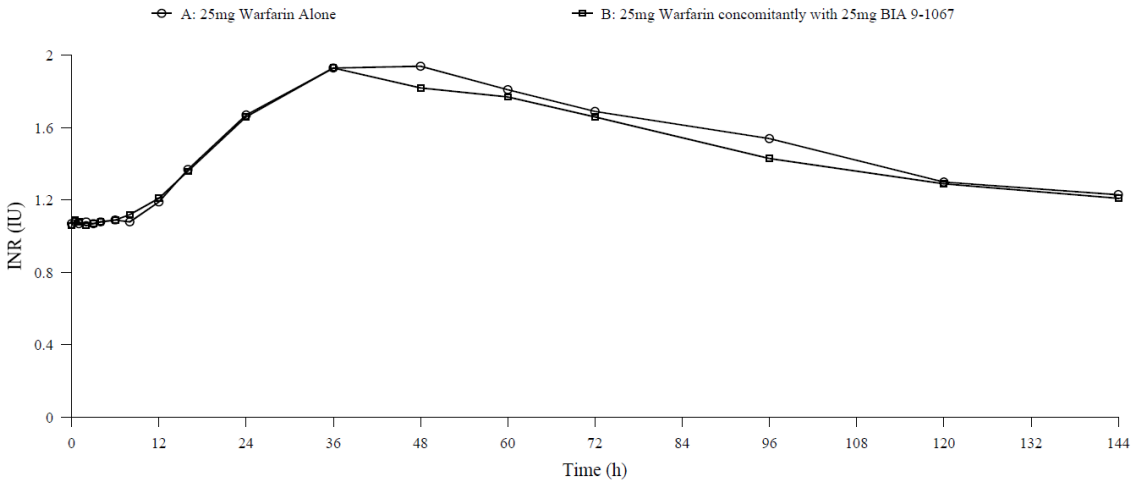
PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test = オピカポンとワルファリン併用投与，Reference = ワルファリン単独投与.
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Table H］

2）　薬力学

健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均 INR の推移を図 2.7.6.24-3 に示した.

図 2.7.6.24-3　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均 INR の推移（BIA-91067-116 試験）

解析対象集団：Pharmacodynamic population



ワルファリン単独投与時 n = 20，オピカポンとワルファリン併用投与時 n = 20.
BIA 9-1067 = オピカポン；INR = プロトロンビン時間国際標準比.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Figure D］

INRmax 及び INRAUClast について，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.24-6 に示した．

INRmax 及び INRAUClast 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，生物学的に同等であると判定された．

INRTmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的な有意差は認められなかった．

表 2.7.6.24-6　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの INRmax 及び INRAUClast の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-116 試験）
解析対象集団：Pharmacodynamic population

		INR *Test/Reference*	*Post-hoc* power
INR_{max}	PE (90% CI)	97.44 (92.83; 102.27)	99.99%
AUC_{INR}	PE (90% CI)	97.31 (94.68, 100.01)	100.00%

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test = オピカポンとワルファリン併用投与，Reference = ワルファリン単独投与．
INR_{max} = INRmax；AUC_{INR} = INRAUClast；INR = プロトロンビン時間国際標準比．
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Table J］

2.7.6.24.4　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）」，「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

有害事象は 9/20 名（45.0%）に 17 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 7 件であった．これら 7 件はいずれも，治験薬と「関連ないともいえない」と判定された有害事象であった．治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」又は「判定不能」に該当する有害事象の報告はなかった．

有害事象以外に，スクリーニング期（治験薬投与前）に adverse occurrence が，1 名に 1 件報告された［医師報告名：足の痛み（foot pain），PT：四肢痛］.

死亡，その他の重篤な有害事象及び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 2.7.6.24-7 に示した.

投与方法別（投与期 1 入所時から washout 期間終了時まで及び投与期 2 入所時から事後検査終了時までに発現した有害事象を投与方法ごとに併合し，オピカポンとワルファリン併用投与時又はワルファリン単独投与時の有害事象として集計）の有害事象の内訳は，オピカポンとワルファリン併用投与時に 6/20 名（30.0%）に 9 件，ワルファリン単独投与時に 7/20 名（35.0%）に 8 件であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，オピカポンとワルファリン併用投与時では 6/9 件，ワルファリン単独投与時では 1/8 件であった.

最もよくみられた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，オピカポンとワルファリン併用投与時に 2 名に 2 件，ワルファリン単独投与時に 1 名に 1 件発現した.

有害事象の程度は，軽度が 13/17 件と大多数を占め，中等度が 1 件であった．残り 3 件は「該当せず（Not applicable）：経過中に症状を伴わない臨床検査値異常又は臨床的所見」と判定された.

表 2.7.6.24-7　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-91067-116 試験）
解析対象集団：Safety population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg + Warfarin 25 mg Group (n=20)		Warfarin 25 mg Group (n=20)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
Number of Subjects {Number of Adverse Events} (% of Subjects)	**6 {9}* (30.0%)**	**5 {6} (25.0%)**	**7 {8}* (35.0%)**	**1 {1} (5.0%)**
眼障害	0	0	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)
眼瞼炎	0	0	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)
胃腸障害	0	0	2{2} (10.0%)	0
上腹部痛	0	0	1 {1} (5.0%)	0
歯肉出血	0	0	1 {1} (5.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 {1} (5.0%)	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1 {1} (5.0%)	0
臨床検査	2{2} (10.0%)	0	1 {1} (5.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2{2} (10.0%)	0	1 {1} (5.0%)	0
代謝および栄養障害	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0	0
食欲減退	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.1
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Table K］

表 2.7.6.24-7　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-91067-116 試験）（続き）

解析対象集団：Safety population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg + Warfarin 25 mg Group (n=20)		Warfarin 25 mg Group (n=20)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
Number of Subjects {Number of Adverse Events} (% of Subjects)	**6 {9}* (30.0%)**	**5 {6} (25.0%)**	**7 {8}* (35.0%)**	**1 {1} (5.0%)**
神経系障害	4 {4} (20.0%)	4 {4} (20.0%)	2 {2} (10.0%)	0
浮動性めまい	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0	0
頭痛	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0
感覚鈍麻	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0	0
失神寸前の状態	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0
生殖系および乳房障害	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0	0
不正子宮出血	1 {1} (5.0%)	1 {1} (5.0%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 {1} (5.0%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 {1} (5.0%)	0	0	0
血管障害	0	0	1 {1} (5.0%)	0
血腫	0	0	1 {1} (5.0%)	0

n = No. of Subjects; * It was also reported on Subject #05 the *adverse occurrence* "Foot pain" (*MedDRA SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders; MedDRA PT: Pain in extremity*), that occurred between the Screening visit and the Admission to Period 1.

事象名：MedDRA/J ver 12.1

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.3.4-9（BIA-91067-116 試験）Table K］

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の発現はなかった．

3） 臨床検査値

臨床検査値について，明らかな経時的傾向は認められなかった．

個々の被験者の臨床検査値異常では，臨床的に重要と判断された血中クレアチンホスホキナーゼ増加が有害事象として 3 名 3 件（オピカポンとワルファリン併用投与時に 2 名 2 件，ワルファリン単独投与時に 1 名 1 件）報告された．オピカポンとワルファリン併用投与時の 2 件のうち，1 件は投与期 2 の入所時（オピカポンとワルファリン併用投与予定）に，もう 1 件は投与期 2 のオピカポンとワルファリン併用投与後の事後検査時に認められ，ワルファリン単独投与時の 1 件は投与期 2 のワルファリン単独投与後の事後検査時に認められた．いずれも程度は「該当せず」，治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．転帰は，回復が 2 件，追跡不能が 1 件であった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについて，臨床的に重要な異常及び明らかな経時的傾向は認められなかった．また，臨床的に重要な心電図の異常も認められなかった．

2.7.6.24.5 結論

健康成人を対象にオピカポン 25 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したとき，オピカポンとワルファリンとの間に薬物動態学的及び薬力学的相互作用は認められなかった．オピカポンとワルファリン併用投与時とワルファリン単独投与時とで，S-ワルファリン及び R-ワルファリンの曝露の速度及び程度が生物学的に同等であることが，これら 2 つの光学異性体のそれぞれ Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の 90％信頼区間が，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判定された．また，薬力学の評価項目である INR についてもオピカポンの影響は認められなかった．以上のとおり，オピカポンが明らかな CYP2C9 阻害作用を示さなかったことから，ワルファリンをオピカポン 25 mg と併用投与する場合にワルファ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ワルファリンの併用投与について，忍容性は良好であった．

2.7.6.25 Pharmacokinetic interaction between BIA 9-1067 and standard-release levodopa/carbidopa in healthy subjects（BIA-91067-117 試験）（参考資料）

2.7.6.25.1 試験方法の概要

表 2.7.6.25-1 試験方法の概要（BIA-91067-117 試験）

治験の標題	Pharmacokinetic interaction between BIA 9-1067 and standard-release levodopa/carbidopa in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-117
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）：2009 年 3 月 18 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2009 年 10 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）50 mg 投与と同時又はその 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用投与したとき，レボドパの薬物動態に違いがあるかを検討する． 副次目的： ・ オピカポン 50 mg 投与と同時又はその 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用投与したとき，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． ・ オピカポン 50 mg 投与と同時又はその 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用投与したときのオピカポン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，4 群 4 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，16 名の健康成人を性別が均等になるように，以下の 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付する計画とし，予備被験者と交代した被験者を含む計 18 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 開始前 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 での退所又は早期中止の約 14 日後）で構成した．各治験薬投与の間に washout 期間（3 週間以上）を設けた．

Treatment sequence	Treatment Periods			
	1	2	3	4
A	BIA 9-1067 50 mg alone	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1 h	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly	Sinemet® 100/25 mg alone
B	Sinemet® 100/25 mg alone	BIA 9-1067 50 mg alone	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1 h	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly
C	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly	Sinemet® 100/25 mg alone	BIA 9-1067 50 mg alone	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1 h
D	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1 h	BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly	Sinemet® 100/25 mg alone	BIA 9-1067 50 mg alone

BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® 100/25 mg = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤．

投与期 1～4：
被験者は，各投与期の治験薬投与前日に入所した．投与期 1 開始時に無作為割付された投与順序に従って，オピカポンを単独単回投与，オピカポンと同時若しくはその 1 時間後にレボドパ／カルビドパを単回併用投与，又はレボドパ／カルビドパを単独単回投与された．治験薬投与 72 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した．

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要（BIA-91067-117 試験）（続き 1）

被験者数	計画時：16 名 解析時：18 名（男性 10 名，女性 8 名）
対象	健康成人
主な組入れ基準	・　治験参加が可能で，文書同意する意思がある者 ・　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 未満 ・　健康成人（治験開始前の既往歴，理学的検査，バイタルサイン，神経学的検査及び 12 誘導心電図に基づき判断） ・　スクリーニング時及び投与期 1 の入所時の臨床検査結果が，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 ・　治験期間を通じて医学的に認められた避妊法を実施することに同意する者 ・　妊娠する可能性のある女性で，スクリーニング時及び各投与期の入所時の妊娠検査（血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）で陰性の者
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]
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	オピカポン単独投与 オピカポン 50 mg を単独単回投与 オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与 オピカポン 50 mg 単回投与と同時に，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与 オピカポンとレボドパ／カルビドパ 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，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与 レボドパ／カルビドパ単独投与 レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与 各投与期の治験薬投与日の朝，8 時間以上の絶食下で，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，オピカポンは 2 カプセル，レボドパ／カルビドパは 1 錠を，いずれも非盲検下で投与した． 治験薬投与後 4 時間以上絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 時間の飲水は不可とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.25-2 に示した．
前治療及び併用療法	有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験薬投与開始後から治験終了まで本治験の使用薬剤以外の薬物の使用を不可とした．併用薬の使用が必要な場合は，治験担当医師（若しくは指名された者）又は治験依頼者が，被験者の治験継続可否を決定した． 治験薬初回投与前 84 日以内にオピカポンを投与された者又は治験薬初回投与前 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． 代謝酵素に影響を及ぼす薬剤や処方箋薬の使用は治験薬初回投与 28 日前から治験期間を通して禁止し，市販薬の使用は治験薬初回投与 7 日前から治験期間を通して禁止した．ビタミン剤の使用は，非治療量で栄養補給を目的とする場合は許容されたが，投与 48 時間前から治験期間を通して禁止した．

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要（BIA-91067-117 試験）（続き 2）

前治療及び併用療法（続き）	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）の摂取は，各投与期の投与 58 時間前から各投与期を通して禁止した． アルコールの摂取は，各投与期の投与 48 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，各投与期の投与 7 日前から各投与期を通して禁止した．
評価基準	薬物動態： レボドパ及び 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）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，AUEC24h，AUEC72h 及び Emax% 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： 薬物動態パラメータの要約統計量（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 Cmax，AUClast 及び AUCinf について，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 Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比［レボドパ／カルビドパ単独投与（Reference L）に対するオピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与（Test L1），Reference L に対するオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与（Test L2）及び Test L1 に対する Test L2］及びその 90%信頼区間を算出した．Tmax の投与方法間の差の検定では，Wilcoxon 順位和検定を用いた． また，オピカポンの 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．オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比［オピカポン単独投与（Reference B）に対するオピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与（Test B1），Reference B に対するオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与（Test B2）及び Test B1 に対する Test B2］及びその 90%信頼区間を算出した．Tmax の投与方法間の差の検定では，Wilcoxon 順位和検定を用いた． 薬力学： 薬力学パラメータの要約統計量（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． Emax，AUEC24h 及び AUEC72h について，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． Emax，AUEC24h 及び AUEC72h について，幾何平均値の比［オピカポン単独投与（Reference C）に対するオピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与（Test C1）及び Reference C に対するオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与（Test C2）及び Test C1 に対する Test C2］及びその 90%信頼区間を算出した．TEmax 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．血圧及び心拍数の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 2.7.6.25-2　治験スケジュール（BIA-91067-117 試験）

PROCEDURES	Screening	Each treatment period (1 to 4)																	Follow-up
		Admission	Pre-dose	0 (dosing)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h	36 h	48 h	72 h (discharge)	
Written informed consent	X																		
Medical history	X																		
Medical history update																			X
Physical examination	X																		
Vital signs (blood pressure and heart rate) [1]	X	X	X			X				X			X		X	X	X	X	X
Physical examination update		X																	X
Complete neurological examination	X																		
12-lead ECG	X	X																X	X
Hematology	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																	
HCG beta serum pregnancy test if of childbearing potential	X	X																X	X
Verification of inclusion/exclusion criteria	X	X																	
Randomization		X[2]																	
Blood sampling for levodopa, 3-OMD and carbidopa assay[3]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for BIA 9-1067 and COMT assays[4]			X		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[5]															

[1] Time-points defined in relation to the Sinemet® dose, in treatment periods where Sinemet® was to be administered; time-points defined in relation to the BIA 9-1067 dose, in the remaining treatment period
[2] On admission to the first treatment period, after confirmation of the selection criteria
[3] Time-points defined in relation to Sinemet® dosing (3 treatments periods of the study)
[4] Time-points defined in relation to BIA 9-1067 dosing (3 treatments periods of the study)
[5] In accordance to the treatment sequence defined by the randomization, subjects were to be administered BIA 9-1067 and Sinemet® 100/25 concomitantly in one period, Sinemet® 100/25 1 h after the BIA 9-1067 dose in another period, BIA 9-1067 alone in another period, and Sinemet® 100/25 alone in the remaining period.

BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；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；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン.

出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table B］

2.7.6.25.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

18 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，16 名が治験を完了した．残り 2 名のうち 1 名は有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）により投与期 4（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与予定）の入所時に，もう 1 名は有害事象（そう痒症）により投与期 3（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与予定）の入所時に，いずれも治験責任医師の判断で治験を中止した．

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 及び pharmacodynamic population は，すべての投与期で評価可能なデータが得られたすべての被験者とした．2 つの投与期を完了した被験者は 18 名，3 つの投与期を完了した被験者は 17 名，4 つの投与期すべてを完了した被験者は 16 名であった（投与方法別の投与被験者数は 2.7.6.25.2 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，18 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 18 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.25-3 に示した．

表 2.7.6.25-3　人口統計学的特性（BIA-91067-117 試験）

Subjects	n	18
Age (Years)	Mean (SD)	32.61 (7.45)
	Median	35
	Minimum	19
	Maximum	44
Gender	Male	10 (55.6%)
	Female	8 (44.4%)
Body Weight (Kg)	Mean (SD)	70.97 (14.92)
	Median	75.30
	Minimum	43.10
	Maximum	97.70
Height (m)	Mean (SD)	1.70 (0.11)
	Median	1.68
	Minimum	1.45
	Maximum	1.84
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean (SD)	24.32 (2.96)
	Median	24
	Minimum	19
	Maximum	29

n = No. of Subjects; SD = Standard Deviation
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table C］

3)　治験薬の投与状況

治験を完了した 16 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 4 つの投与期すべてで治験薬を投与された．治験を中止した 2 名のうち，1 名は 3 つの投与期に治験薬を投与され（オピカポン単独投与，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与，及びレボドパ／カルビドパ単独投与），もう 1 名は 2 つの投与期に治験薬を投与された（オピカポン単独投与，及びオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与）．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，オピカポン単独投与が 18 名，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与が 16 名，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与が 18 名，レボドパ／カルビドパ単独投与が 17 名であった．

2.7.6.25.3　薬物動態及び薬力学の結果

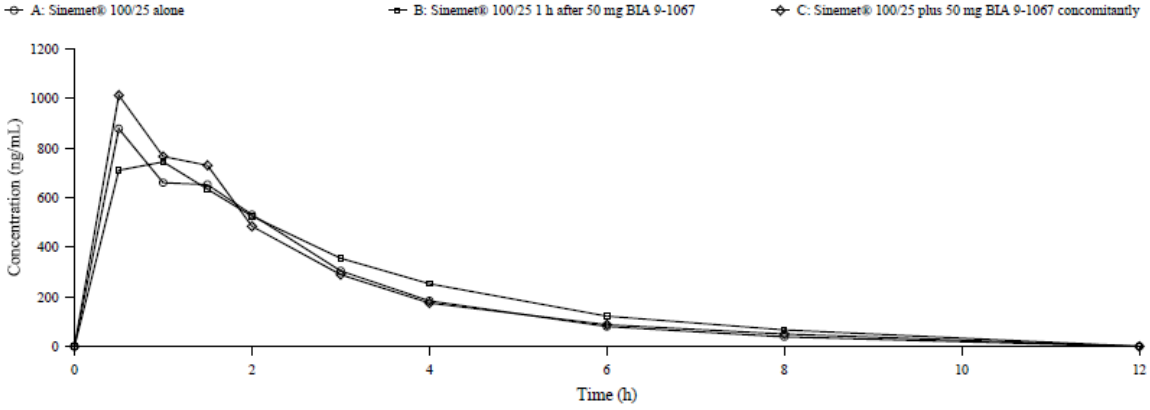
1)　薬物動態

(1)　レボドパ

健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.25-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-4 に示した．

各投与方法で血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.5～1.0 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，その T1/2 の平均値は 1.94 時間（レボドパ／カルビドパ単独投与時）～2.51 時間（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時）であった．レボドパの Cmax はレボドパ／カルビドパ単独投与時に，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時と比べて低く，また，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時と比べると更に低かった．オピカポンを併用投与したときのレボドパの Cmax の増加の程度は，オピカポン投与の 1 時間後にレボドパ／カルビドパを併用投与したときと比べ，同時に併用投与したときに大きかったことから，オピカポンとレボドパ／カルビドパ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上昇させている可能性が示唆された．

図 2.7.6.25-1　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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レボドパ濃度の推移（BIA-91067-117 試験）



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

A：n = 17，B：n = 18，C：n = 16.
Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Figure A］

表 2.7.6.25-4　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 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)
Sinemet® 100/25 alone^{+}	1070 (30.6)	1.00 (0.5-2.0)	2289 (31.9)	2397 (30.9)	1.94$^{\#}$ (13.5)
Sinemet® 100/25 1 h after 50 mg BIA 9-1067^{++}	1105 (32.9)	1.00 (0.5-4.0)	2611 (35.1)	2730 (33.4)	2.28 (16.6)
Sinemet® 100/25 plus 50 mg BIA 9-1067 concomitantly	1198 (24.6)	0.50 (0.5-1.0)	2459 (33.5)	2603 (32.1)	2.51$^{\#}$ (18.4)

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; $^{+}$ = 17 subjects; $^{++}$ = 18 subjects; # = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects;
特記した場合を除き n = 16.
Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；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 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table D］

レボドパ／カルビドパ単独投与を Reference L，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与を Test L1，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与を Test L2 とし，レボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（Test L1／Reference L，

Test L2／Reference L 及び Test L2／Test L1）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.25-5 に示した.

レボドパ／カルビドパ単独投与時との比較では，レボドパの曝露の程度（AUC により評価）について，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時に注目すべき増加が認められた．レボドパ／カルビドパ単独投与時に対する各併用方法でのオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時のレボドパの AUC の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，AUClast について同時併用投与時に 4.23％［104.23％（96.88～112.14%）］，1 時間後併用投与時に 14.56%［114.56%（106.65～123.05%）］であり，AUCinf について同時併用投与時に 3.13%［103.13%（94.02～113.12%）］，1 時間後併用投与時に 9.85%［109.85%（100.22～120.41%）］であった．また，レボドパ／カルビドパ単独投与時に対するレボドパの Cmax の増加率は，1 時間後併用投与時に 2.96%［102.96%（89.36～118.62%）］，同時併用投与時に 12.10%［112.10%（96.94～129.64%）］であった.

オピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時の併用方法間の比較では，同時併用投与時と比べて 1 時間後併用投与時に，レボドパ曝露の程度（AUC により評価）に有意な増加が認められた．同時併用投与時に対する 1 時間後併用投与時のレボドパの AUC の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，AUClast について 9.91%［109.91%（102.17～118.24%）］であり，AUCinf について 8.51%［108.51%（101.24～116.31%）］であった．一方，レボドパの Cmax は，同時併用投与時と比べて 1 時間後併用投与時に減少し，その減少率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 8.16%［91.84%（79.51～106.09%）］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，レボドパ／カルビドパ単独投与時と各併用方法によるオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時との比較（Reference L 対 Test L1 及び Reference L 対 Test L2）及びオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時の併用方法間の比較（Test L1 対 Test L2）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 2.7.6.25-5　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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レボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（レボドパ／カルビドパ単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Test L1/Reference L	112.10 (96.94; 129.64)	104.23 (96.88; 112.14)	103.13 (94.02; 113.12)
Test L2/Reference L	102.96 (89.36; 118.62)	114.56 (106.65; 123.05)	109.85 (100.22; 120.41)
Test L2/Test L1	91.84 (79.51; 106.09)	109.91 (102.17; 118.24)	108.51 (101.24; 116.31)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval
Reference L = レボドパ／カルビドパ単独投与，Test L1 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test L2 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与.
単位［%］
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table E］

（2）　3-OMD

健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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 3-OMD の薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-6 に示した.

3-OMD の Cmax は，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時と比べてオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時に低かった.

表 2.7.6.25-6　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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 3-OMD の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 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)
Sinemet® 100/25 alone+	490 (35.6)	6.00 (4.0-6.0)	10296 (30.6)	11193 (28.5)	12.4 (27.6)
Sinemet® 100/25 1 h after 50 mg BIA 9-1067++	336 (37.6)	5.00 (4.0-8.0)	6940 (36.1)	7730 (33.4)	12.3 (25.8)
Sinemet® 100/25 plus 50 mg BIA 9-1067 concomitantly	401 (35.3)	5.00 (3.0-8.0)	8149 (34.5)	8996 (31.2)	12.0 (22.5)

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; + = 17 subjects; ++ = 18 subjects

特記した場合を除き n = 16.
Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；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 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table F］

レボドパ／カルビドパ単独投与を Reference L，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与を Test L1，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与を Test L2 とし，3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（Test L1／Reference L，Test L2／Reference L 及び Test L2／Test L1）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.25-7 に示した．

レボドパ／カルビドパ単独投与時との比較では，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時及びオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時のいずれでも，3-OMD 曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について有意な減少が認められた．

オピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時の併用方法間の比較では，同時併用投与時と比べて 1 時間後併用投与時に，3-OMD 曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）について有意な減少が認められた．

また，3-OMD の Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，レボドパ／カルビドパ単独投与時と各併用方法によるオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時との比較（Reference L 対 Test L1 及び Reference L 対 Test L2）及びオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時の併用方法間の比較（Test L1 対 Test L2）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 2.7.6.25-7　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（レボドパ／カルビドパ単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Test L1/Reference L	79.81 (76.21; 83.57)	76.72 (71.66; 82.13)	78.39 (73.08; 84.09)
Test L2/Reference L	68.83 (65.80; 72.01)	66.43 (62.15; 71.02)	68.26 (63.73; 73.11)
Test L2/Test L1	86.25 (82.37; 90.31)	86.60 (80.89; 92.70)	87.07 (81.18; 94.74)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval
Reference L = レボドパ／カルビドパ単独投与，Test L1 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test L2 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与.
単位［%］
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table G］

（3）　カルビドパ

健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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カルビドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-8 に示した.

カルビドパの Cmax 及び AUC は，レボドパ／カルビドパ単独投与時とオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時で同程度であった.

表 2.7.6.25-8　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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カルビドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 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)
Sinemet® 100/25 alone+	134 (41.8)	3.00 (1.5-4.0)	656 (34.5)	668 (33.6)	2.12# (10.8)
Sinemet® 100/25 1 h after 50 mg BIA 9-1067++	136 (45.6)	3.00 (1.0-4.0)	670 (37.8)	683 (37.1)	2.02# (14.5)
Sinemet® 100/25 plus 50 mg BIA 9-1067 concomitantly	142 (50.1)	3.00 (1.0-4.0)	732 (45.8)	745 (45.2)	2.37# (40.2)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; + = 17 subjects; ++ = 18 subjects; # = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects;

特記した場合を除き n = 16.
Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；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 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table H］

レボドパ／カルビドパ単独投与を Reference L，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与を Test L1，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与を Test L2 とし，カルビドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（Test L1／Reference L，Test L2／Reference L 及び Test L2／Test L1）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.25-9 に示した.

レボドパ／カルビドパ単独投与時に対する各併用方法でのオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時のカルビドパの Cmax の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，1 時間後併用投与時に 5.33%［105.33%（89.05～124.59%）］，同時併用投与時に 5.86%［105.86%（89.12～125.74%）］であり，AUCinf の増加率は 1 時間後併用投与時に 5.42%［105.42%（92.64～119.95%）］，同時併用投与時に 9.20%［109.20%（95.66～124.67%）］であった.

また，カルビドパの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，レボドパ／カルビドパ単独投与時と各併用方法によるオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時との比較（Reference L 対 Test L1 及び Reference L 対 Test L2）及びオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時の併用方法間の比較（Test L1 対 Test L2）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 2.7.6.25-9　健康成人を対象にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，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カルビドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（レボドパ／カルビドパ単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Test L1/Reference L	105.86 (89.12; 125.74)	109.43 (95.52; 125.36)	109.20 (95.66; 124.67)
Test L2/Reference L	105.33 (89.05; 124.59)	105.55 (92.44; 120.52)	105.42 (92.64; 119.95)
Test L2/Test L1	99.50 (83.85; 118.08)	96.46 (84.26; 110.42)	96.53 (84.62; 110.12)

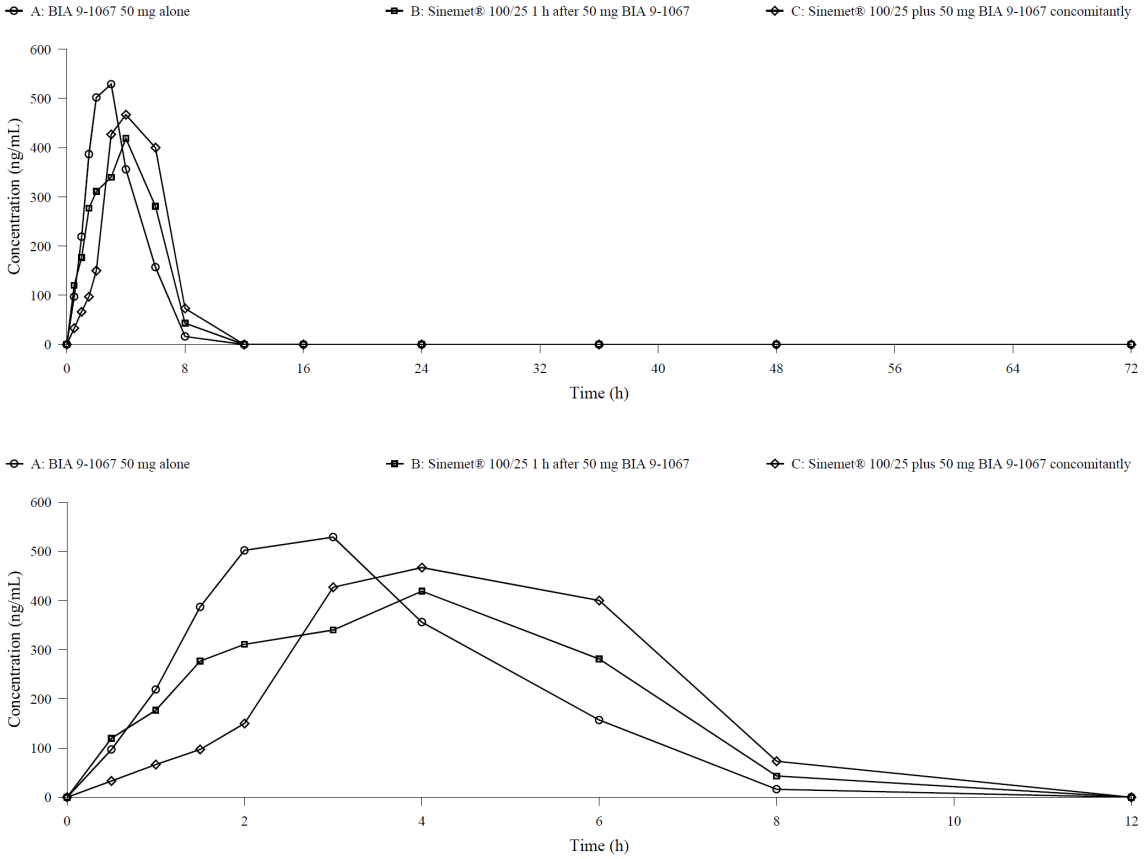
PE = Point estimate; CI = Confidence interval
Reference L = レボドパ／カルビドパ単独投与，Test L1 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test L2 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与.
単位［%］
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table I］

（4）　オピカポン

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又は投与 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.25-2 に，血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-10 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，2.5～4.0 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1.14時間（オピカポン単独投与時）～1.28 時間（オピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時）であった．オピカポンの Cmax はオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時に，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時と比べて低く，またオピカポン単独投与時と比べると更に低かった．レボドパ／カルビドパを併用投与したときにオピカポンの Cmax が低下し，Tmax が遅延したことから，オピカポンとレボドパ／カルビドパとの相互作用が吸収相である程度生じることにより，オピカポンの吸収速度を低下させている可能性が示唆された.

図 2.7.6.25-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又は投与 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-117 試験）



Mean BIA 9-1067 plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.

A：n = 18，B：n = 18，C：n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Figure D］

表 2.7.6.25-10　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又は投与 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-117 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)
50 mg BIA 9-1067 alone^{++}	648 (40.7)	2.50 (1.0-6.0)	2094 (43.2)	2165^{+} (42.2)	1.14$^{\#+}$ (25.7)
50 mg BIA 9-1067 1 h before Sinemet® 100/25^{+++}	625 (55.3)	3.50 (0.5-6.0)	2130 (58.6)	2360 (54.3)	1.28 (33.2)
50 mg BIA 9-1067 plus Sinemet® 100/25 concomitantly	628 (47.0)	4.00 (2.0-6.0)	2245 (52.1)	2678** (49.8)	1.28$^{\#**}$ (35.4)

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; $^{+}$ = 17 subjects; $^{++}$ = 18 subjects; * = 15 subjects; ** = 11 subjects; # = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects.

特記した場合を除き n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；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 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table J］

オピカポン単独投与を Reference B，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与を Test B1，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与を Test B2 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 B1／Reference B，Test B2／Reference B 及び Test B2／Test B1）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.25-11 に示した．

オピカポン単独投与時に対する各併用方法でのオピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時のオピカポンの AUCinf の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，同時併用投与時に 4.18%［104.18%（86.56～125.37%）］，1 時間後併用投与時に 4.74%［104.74%（88.14～124.47%）］であった．オピカポンの Cmax については，オピカポン単独投与時と比べて 1 時間後併用投与時に減少が認められ，その減少率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 9.21%［90.79%（76.91～107.17%）］であった．

また，オピカポンの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時とオピカポン単独投与時との間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0020）．

表 2.7.6.25-11　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与，又は投与 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）

Comparison	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
	PE (90%CI)	PE (90%CI)	PE (90%CI)
Test B1/Reference B	99.57 (84.35; 117.53)	102.97 (88.91; 119.26)	104.18 (86.56; 125.37)
Test B2/Reference B	90.79 (76.91; 107.17)	99.40 (85.83; 115.12)	104.74 (88.14; 124.47)
Test B2/Test B1	91.19 (76.99; 108.01)	96.53 (83.10; 112.14)	100.55 (83.10; 121.65)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
Reference B = オピカポン単独投与，Test B1 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test B2 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与.
単位［%］
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table K］

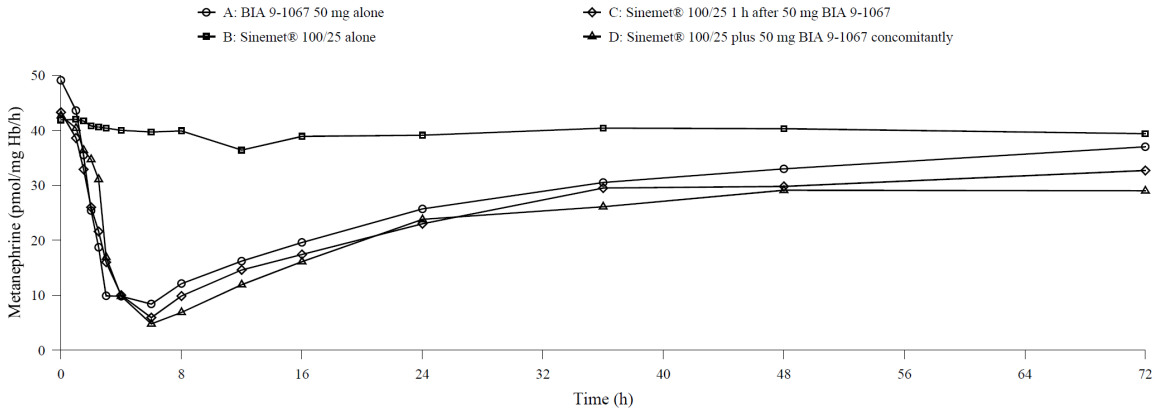
2）　薬力学

健康成人を対象にオピカポン 50 mg 若しくはレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移を図 2.7.6.25-3 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.25-12 に示した.

オピカポンを投与したすべての投与方法で，S-COMT 活性がレボドパ／カルビドパ単独投与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）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h 及び AUEC72h）のいずれからも示された.

オピカポンを投与したときの最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 3.42 時間（オピカポン単独投与時）～4.58 時間（オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時）であり，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は 88.7%（オピカポン単独投与時）～91.1%（オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時）であった.

図 2.7.6.25-3　健康成人を対象にオピカポン 50 mg 若しくはレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の平均値の推移（BIA-91067-117 試験）



A：n = 18，B：n = 17，C：n = 18，D：n = 16.
BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；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 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Figure E］

表 2.7.6.25-12　健康成人を対象にオピカポン 50 mg 若しくはレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独単回投与，又はオピカポン 50 mg 投与の 1 時間後若しくは同時にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-117 試験）

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-24}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-72}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Sinemet® 100/25 alone+	41.9±14.2	34.3±12.7	22.4±24.5	18.8±11.9	943±317	2860±1009
Sinemet® 100/25 1 h after 50 mg BIA 9-1067++	43.3±10.9	4.29±6.66	4.58±1.78	91.1±13.4	415±156	1834±537
Sinemet® 100/25 plus 50 mg BIA 9-1067 concomitantly	42.7±15.4	4.67±6.28	4.47±1.52	90.7±12.7	400±187	1729±654
50 mg BIA 9-1067 alone++	49.1±16.6	6.43±7.36	3.42±1.17	88.7±12.5	458±208	2015±704

E_0 = baseline (pre-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; $AUEC_{0-24}$ = Area under the effect-time curve (AUEC) to 24 h post-dose; $AUEC_{0-72}$ = AUEC to 72 h post-dose; + = 17 subjects; ++ = 18 subjects

特記した場合を除き n = 16.

Sinemet® 100/25 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；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 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table L］

オピカポン単独投与を Reference C，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与を Test C1，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与を Test C2 とし，S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（Test C1／Reference C，Test C2／Reference C 及び Test C2／Test C1）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.25-13 に示した．

S-COMT 活性阻害の程度（AUEC72h により評価）は，オピカポン単独投与時と比べてレボドパ／カルビドパ同時併用投与時に統計学的に有意な減少が認められた．

また，オピカポンとレボドパ／カルビドパ併用投与時の併用方法間の比較では，同時併用投与時と比べて 1 時間後併用投与時に S-COMT 活性が大きく阻害されたことが，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）のいずれからも示された．

また，S-COMT 活性の TEmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時及びオピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時のいずれでも，オピカポン単独投与時との間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0377 及び p=0.0458）．

表 2.7.6.25-13　健康成人を対象にオピカポン 50 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レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax，AUEC24h 及び AUEC72h の幾何平均値の比（オピカポン単独単回投与に対する各併用方法及び併用方法間の比）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-117 試験）

Comparison	E_{max}	$AUEC_{0-24}$	$AUEC_{0-72}$
	PE (90%CI)	PE (90%CI)	PE (90%CI)
Test C1/Reference C	67.40 (24.80; 110.00)	87.67 (74.24; 103.53)	85.68 (76.26; 96.26)
Test C2/Reference C	72.71 (30.12; 115.30)	97.85 (82.86; 115.54)	94.59 (84.20; 106.28)
Test C2/Test C1	107.88 (43.61; 172.14)	111.61 (94.24; 132.18)	110.40 (98.07; 124.29)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
Reference C = オピカポン単独投与，Test C1 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与，Test C2 = オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与.
単位［%］
S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} = Emax；$AUEC_{0-24}$ = AUEC24h；$AUEC_{0-72}$ = AUEC72h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table M］

2.7.6.25.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集は，治験薬投与開始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 14/18 名（77.8%）に 80 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，46 件が「関連ないともいえない」，8 件が「多分関連なし」，26 件が「関連なし」と判定され，「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．

有害事象により治験責任医師の判断で治験中止に至った被験者は 2 名であった．

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 SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.25-14 に示した．

最もよくみられた有害事象は傾眠であり，12 名（66.7%）に 20 件発現し，投与方法別の内訳は，オピカポン単独投与時に 6 名（33.3%）7 件，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時に 4 名（22.2%）4 件，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時に 4 名（25.0%）4 件及びレボドパ／カルビドパ単独投与時に 5 名（29.4%）5 件であった．次いで，よくみられた有害事象は頭痛であり，8 名（44.4%）に 13 件発現し，投与方法別の内訳は，オピカポン単独投与時に 2 名（11.1%）2 件，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時に 3 名（16.7%）3 件，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時に 4 名（25.0%）4 件及びレボドパ／カルビドパ単独投与時に 4 名（23.5%）4 件であった．

有害事象の程度別では，軽度が 14 名（77.8%）に 58 件，中等度が 8 名（44.4%）に 14 件，高度が 4 名（22.2%）に 4 件発現した．中等度の有害事象の投与方法別の内訳は，オピカポン単独投与時に 1 名（5.6%）4 件，オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時に 4 名（22.2%）5 件，オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与時に 3 名（18.8%）3 件及びレボドパ／カルビドパ単独投与時に 1 名（5.9%）2 件であった．高度の有害事象の投与方法別の内訳は，オピカポン単独投与時に 1 名（5.6%）1 件（頭痛：治験薬と「関連ないともいえない」），オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時に 2 名

（11.1%）2 件（腹痛及びそう痒症，各 1 件：いずれも治験薬と「関連なし」）及びレボドパ／カルビドパ単独投与時に 1 名（5.9%）1 件（頭痛：治験薬と「関連ないともいえない」）であった．これらの高度の有害事象の転帰は，いずれも回復であった．高度のそう痒症を発現した被験者は，当該事象が投与期 3（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与予定）の入所時に認められたため［当該事象は投与期 2（オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時）の有害事象として集計］，治験責任医師の判断により治験を中止した．

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（収縮期血圧低下，収縮期血圧上昇，発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加，各 1 件）認められた．

また，臨床的に問題となると判断された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 2 名であった．このうち 1 名では，臨床的に問題となるバイタルサインの異常所見（PT：収縮期血圧低下，程度：該当せず）が投与期 1（レボドパ／カルビドパ単独投与時）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．当該事象はレボドパ／カルビドパ単独投与の 24 時間 6 分後に発現し，発現から 49 分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バイタルサインの異常所見（PT：収縮期血圧上昇，程度：該当せず）が投与期 2（オピカポン単独投与時）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単独投与の 48 時間 45 分後に発現し，発現から 6 分後に後遺症なく回復した．更に当該被験者で，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，程度：該当せず）が投与期 4（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与予定）の入所時に認められた［当該事象は投与期 3（オピカポンとレボドパ／カルビドパ 1 時間後併用投与時）の有害事象として集計］．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判定された．血中クレアチンホスホキナーゼ増加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 2.7.6.25-14　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-91067-117 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 50 mg alone Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1h Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly Group (n=16)¥		Sinemet® 100/25 mg alone Group (n=17)	
	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. Adverse Events} (% of Subjects)	8 {17} (44.4%)	8 {12} (44.4%)	10{27} (55.6%)	6 {8} (33.3%)	8{16} (50.0%)	7 {10} (43.8%)	8 {20} (47.1%)	8 {16} (47.1%)
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	0
胃腸障害	2 {2} (11.1%)	1 {1} (5.6%)	4{5} (22.2%)	2 {2} (11.1%)	1 {1} (6.3%)	0	2 {2} (11.8%)	2 {2} (11.8%)
腹痛	0	0	1 {1} (5.6%)	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)
便秘	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 {2} (5.6%)	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0
歯肉痛	0	0	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0
悪心	1 {1} (5.6%)	0	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；Sinemet® 100/25 mg＝ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 試験）Table N］

表 2.7.6.25-14　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-91067-117 試験）（続き 1）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 50 mg alone Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1h Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly Group (n=16)¥		Sinemet® 100/25 mg alone Group (n=17)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possibly related to treatment
全身障害および投与局所様態	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	2{2} (11.1%)	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)
無力症	0	0	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0
疲労	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)
発熱	0	0	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0
収縮期血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)
収縮期血圧上昇	1 {1} (5.6%)	1 {1} (5.6%)	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	2 {2} (11.8%)	1 {1} (5.9%)
背部痛	0	0	0	0	0	0	2 {2} (11.8%)	1 {1} (5.9%)

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067 = オピカポン；Sinemet® 100/25 mg = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；AE = 有害事象.

表 2.7.6.25-14　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-91067-117 試験）（続き 2）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 50 mg alone Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1h Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly Group (n=16)¥		Sinemet® 100/25 mg alone Group (n=17)	
	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	7{11} (38.9%)	7 {9} (38.9%)	6{7} (33.3%)	5 {6} (27.8%)	7{10} (43.8%)	7 {10} (43.8%)	7{10} (41.2%)	7 {10} (41.2%)
浮動性めまい	1 {2} (5.6%)	1 {2} (5.6%)	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)
味覚異常	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	0	0
頭痛	2 {2} (11.1%)	1 {1} (5.6%)	3{3} (16.7%)	2 {2} (11.1%)	4 {4} (25.0%)	4 {4} (25.0%)	4 {4} (23.5%)	4 {4} (23.5%)
傾眠	6 {7} (33.3%)	5 {6} (27.8%)	4{4} (22.2%)	4 {4} (22.2%)	4 {4} (25.0%)	4 {4} (25.0%)	5 {5} (29.4%)	5 {5} (29.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 {1} (5.6%)	0	3{5} (16.7%)	0	2 {3} (12.5%)	0	0	0
咳嗽	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 {1} (5.6%)	0	2 {2} (12.5%)	0	0	0
鼻漏	0	0	2{2} (11.1%)	0	1 {1} (6.3%)	0	0	0

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；Sinemet® 100/25 mg＝ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；AE＝ 有害事象.

表 2.7.6.25-14　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-91067-117 試験）（続き 3）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 50 mg alone Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg separated 1h Group (n=18)		BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly Group (n=16)¥		Sinemet® 100/25 mg alone Group (n=17)	
	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
皮膚および皮下組織障害	1 {1} (5.6%)	0	3 {7} (16.7%)	0	2 {2} (12.5%)	0	2 {3} (11.8%)	1 {1} (5.9%)
ざ瘡	0	0	0	0	1 {1} (6.3%)	0	1 {1} (5.9%)	1 {1} (5.9%)
そう痒症	1 {1} (5.6%)	0	1 {1} (5.6%)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	2 {4} (11.1%)	0	1 {1} (6.3%)	0	1 {2} (5.9%)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 {2} (5.6%)	0	0	0	0	0

n = No. of subjects
¥ Subjects #[redacted] and #[redacted] although have performed the admission to Period *'BIA 9-1067 50 mg + Sinemet® 100/25 mg concomitantly'* were not considered for the accountability as they were withdrawn from study participation before the drug administration.

事象名：MedDRA/J ver 12.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；Sinemet® 100/25 mg＝ レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（BIA-91067-117 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の発現はなかった．

有害事象により治験責任医師の判断で治験中止に至った被験者は 2 名であった．このうち 1 名は投与期 4（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与予定）の入所時に血中 CPK 増加により，もう 1 名は投与期 3（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与予定）の入所時にそう痒症により治験を中止した．

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（オピカポンとレボドパ／カルビドパ同時併用投与予定）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（2.7.6.25.4 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

バイタルサインでは，2 名でそれぞれ投与期 1（レボドパ／カルビドパ単独投与時）及び投与期 2（オピカポン単独投与時）に臨床的に問題となる収縮期血圧の異常値が認められ，有害事象（それぞれ収縮期血圧低下及び収縮期血圧上昇）として報告された（2.7.6.25.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

12 誘導心電図及び理学的検査の結果から，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

2.7.6.25.5 結論

本治験で得られた結果は，実施した複数の解析間で一致していた．オピカポンのすべての投与方法で，S-COMT 活性がレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき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（AUEC24h 及び AUEC72h）のいずれからも示された．オピカポンとレボドパ／カルビドパの併用投与は，レボドパ及びオピカポンのいずれの吸収に対しても影響を及ぼすことが示された．併用投与により，オピカポンについては，Cmax のわずかな低下だけでなく，Tmax の統計学的に有意な延長が認められた．レボドパについては，オピカポンと同時に併用投与したときに Cmax の上昇が認められたのに対し，オピカポンの 1 時間後に併用投与したときには Cmax の低下が認められたことから，オピカポンとレボドパ／カルビドパを別々に投与することで，両者間の相互作用が吸収相で生じる可能性を最小限に

抑えられることが示唆された．更に，オピカポン投与の 1 時間後に併用投与したときには，オピカポン投与と同時に併用投与したときと比べてレボドパの全身曝露（AUC で評価）に増加が認められた．この併用方法による違いは，オピカポンの吸収速度に起因して生じた可能性が考えられ，更にその結果としてオピカポンが S-COMT 活性を阻害したことに起因して生じた可能性が考えられた．実際に，オピカポンを単独投与したときと比べて，いずれの併用方法でオピカポンとレボドパ／カルビドパを併用投与したときにも TEmax は統計学的に有意に延長したが，同時併用投与時にはオピカポンが急速に吸収され，かつ単独投与時と比べてオピカポンの Tmax に遅延が認められたのに対し，1 時間後併用投与時にはオピカポンはより長時間にわたって吸収速度が保たれた状態で吸収された．このため，オピカポン投与の 1 時間後にレボドパ／カルビドパを併用投与したときには S-COMT 活性阻害作用が早く発現し，その結果としてレボドパの全身曝露量が増加したと考えられた．

オピカポンの忍容性プロファイルは良好であった．