2.7.6.26 Effect of BIA 9-1067 at steady-state on the pharmacokinetics of a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa and 100/25 mg levodopa/benserazide in healthy subjects（BIA-91067-118 試験）（参考資料）

2.7.6.26.1 試験方法の概要

表 2.7.6.26-1 試験方法の概要（BIA-91067-118 試験）

治験の標題	Effect of BIA 9-1067 at steady-state on the pharmacokinetics of a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa and 100/25 mg levodopa/benserazide in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-118
治験実施施設	[redacted]（カナダ，1 施設）
公表文献	Rocha JF, Sicard É, Fauchoux N, Falcão A, Santos A, Loureiro AI, et al. Effect of opicapone multiple-dose regimens on levodopa pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(3):540-53.
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2009 年 3 月 20 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2009 年 8 月 19 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 定常状態下（5，15 及び 30 mg を 1 日 1 回反復投与）の BIA 9-1067（以下，オピカポン）が，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき及びレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときのレボドパの薬物動態に及ぼす影響を検討する． 副次目的： ・ オピカポンの反復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検討する． ・ オピカポンを反復投与したとき及びレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤と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，二重盲検，プラセボ対照，反復投与
治験方法	本治験では，48 名の健康成人を性別が均等になるように 4 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；各投与群 12 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 52 名が無作為割付された． 本治験は，スクリーニング期（投与期入所前 28 日以内），投与期（Day 0～Day 29）及び事後検査（治験薬最終投与又は早期中止の約 14 日後）で構成した． 投与期（Day 0～Day 29）： 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 の朝，オピカポン又はプラセボを投与され，投与 6 時間後に退所した． Day 2～Day 20 に毎朝来所し，オピカポン又はプラセボを投与された． Day 20 の夕に再入所し，Day 21 の朝，オピカポン又はプラセボを投与され，その 1 時間後にレボドパ／カルビドパを投与された．Day 22 の朝，レボドパ／カルビドパ投与 24 時間後の規定の観察・検査終了後にオピカポン又はプラセボを投与され，退所した． Day 23～Day 27 に毎朝来所し，オピカポン又はプラセボを投与された． Day 27 の夕に再入所し，Day 28 の朝，オピカポン又はプラセボを投与され，その 1 時間後にレボドパ／ベンセラジドを投与された．Day 29 の朝，レボドパ／ベンセラジド投与 24 時間後の規定の観察・検査終了後に退所した．

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（BIA-91067-118 試験）（続き 1）

被験者数	計画時：48 名［各投与群 12 名（男性 6 名，女性 6 名）ずつ］ 解析時：薬物動態解析 49 名，薬力学解析 49 名，安全性解析 52 名 プラセボ群 14 名（うち 1 名は薬物動態及び薬力学解析から除外） オピカポン 5 mg 群 13 名（うち 1 名は薬物動態及び薬力学解析から除外） オピカポン 15 mg 群 13 名（うち 1 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 12 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 25 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の最初の入所時（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最初の入所時（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 ・　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投与期の最初の入所時（Day 0）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 5 及び 25 mg カプセル バッチ番号 [redacted]（5 mg），[redacted]（25 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル 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] レボドパ／ベンセラジド： レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Prolopa® 100-25）（カプセル剤） バッチ番号 [redacted]
投与方法	Day 1～Day 28： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボ（計 3 カプセル）を 1 日 1 回反復投与 Day 21： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボ（計 3 カプセル）の投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤 1 錠を単回投与 Day 28： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボ（計 3 カプセル）の投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤 1 カプセルを単回投与 各治験薬投与日の朝，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．オピカポン又はプラセボは二重盲検下で，レボドパ／カルビドパ及びレボドパ／ベンセラジドは非盲検下で投与した．治験薬投与後 4 時間以上（Day 21 及び Day 28 はレボドパ投与後 3 時間以上）を絶食（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 2.7.6.26-2 に示した．

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（BIA-91067-118 試験）（続き 2）

前治療及び併用療法	有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験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．過去にオピカポンを使用した者又は治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬を使用した被験者は，本治験の参加から除外した．処方箋薬の使用は治験薬投与開始 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投与開始 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． 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，治験薬投与開始 48 時間前から投与期を通して禁止した．アルコールの摂取は，治験薬投与開始 48 時間前から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，治験薬投与開始 7 日前から投与期を通して禁止した．
評価基準	薬物動態： レボドパ，3-*O*-メチルドパ（3-OMD）及びオピカポンの血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUC24h，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 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，中央値，標準誤差，最小値及び最大値）を算出した．レボドパ及び 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf を，投与群を固定効果とする分散分析を用いて投与群間で比較した．対数変換後のレボドパ及び 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比［プラセボとレボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドとの併用単回投与（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／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドとの併用単回投与（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． Emax 及び AUEC は，投与群を固定効果とする分散分析を用いて，投与群間で比較した．Emax 及び AUEC の幾何平均値の比（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）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した．血液生化学的検査項目，血液学的検査項目，心拍数及び血圧を表に示した．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 2.7.6.26-2　治験スケジュール（BIA-91067-118 試験）

PROCEDURES	Screening	Admission (Day 0)	Days 1-20, pre-dose	Days 1-20, dosing	Day 21												24 h (Day 22)	Days 22-27, pre-dose	Days 22-27, dosing	Day 28											24 h (discharge)	Follow-up
					Pre-dose	0 (dosing)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h				Pre-dose	0 (dosing)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h		
Written informed consent	X																														
Medical history	X																														
Medical history update																															X
Physical examination	X																														
Vital signs (blood pressure and heart rate)	X	X	X[1]		X			X				X			X		X	X[1]		X			X			X			X		X	X
Physical examination update		X															X															X
Complete neurological examination	X																														
12-lead ECG	X	X																												X	X
Haematology	X	X															X													X	X
Biochemistry	X	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[2]		X																													
Blood sampling for levodopa & 3-OMD assay[3]					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sampling for BIA 9-1067 & COMT assays[4]			X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of BIA 9-1067/Placebo				X		X													X	X												
Administration of Sinemet® 100/25						X[5]																										
Administration of Prolopa® 100-25																				X[5]												

[1] On Days 1, 4, 7, 10, 14, 17, 19, 24 and 26; [2] On admission to the treatment period, after confirmation of the selection criteria; [3] Time-points defined in relation to the levodopa dose; [4] Time-points defined in relation to the BIA 9-1067/Placebo dose; [5] Sinemet® 100/25 / Prolopa® 100-25 were to be administered 1 h after the BIA 9-1067/Placebo dose.

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；Prolopa® 100-25 = レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；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 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table B］

2.7.6.26.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本治験では48名の健康成人を無作為割付する計画としたが，4名が無作為割付された後に治験を中止し，それぞれ予備被験者と交代した．結果として無作為割付された被験者，計52名が治験薬を1回以上投与され，このうち48名が治験を完了した．治験を中止した4名の中止理由は，1名（オピカポン15 mg群）は有害事象，2名（プラセボ群及びオピカポン5 mg群，各1名）は被験者からの申し出，もう1名（プラセボ群）は併用薬規定に抵触（治験責任医師が処方したペニシリンを服用）したためであった．

治験期間中に重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

Pharmacokinetic population及びpharmacodynamic populationは，評価可能なレボドパの薬物動態データが得られたすべての被験者とし，49名が採用された．ただし，このうちの1名（プラセボ群）で評価可能なレボドパの薬物動態データが得られたのはレボドパ／カルビドパ併用単回投与後のDay 21までであったため，レボドパ／カルビドパ併用単回投与時の解析には49名のデータを使用し，レボドパ／ベンセラジド併用単回投与時の解析には48名のデータを使用した．なお，被験者識別コード[redacted]（オピカポン15 mg群）は想定外の薬物動態及び薬力学プロファイルを示したが，外れ値とする根拠がなかったため，当該被験者のデータを含めた場合と除外した場合の両方の解析を実施した．

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，52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52名の人口統計学的特性を表2.7.6.26-3に示した．

表 2.7.6.26-3　人口統計学的特性（BIA-91067-118 試験）

	Treatment Group	Placebo	BIA 9-1067 groups			Total
			5 mg	15 mg	30 mg	
Subjects	n	14	13	13	12	52
Age (Years)	Mean (SD)	32.21 (6.33)	35.54 (7.80)	33.54 (6.54)	35.17 (6.13)	34.06 (6.67)
	Median	30	37	31	36	33
	Minimum	25	25	25	27	25
	Maximum	44	45	44	45	45
Gender	Male	7 (50.0%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	6 (50.0%)	25 (48.1%)
	Female	7 (50.0%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)	6 (50.0%)	27 (51.9%)
Body Weight (Kg)	Mean (SD)	72.79 (10.65)	65.95 (12.83)	67.34 (11.98)	73.84 (9.48)	69.96 (11.51)
	Median	71.40	65.30	68.60	75.40	70.55
	Minimum	50.90	49.30	46.40	56.30	46.40
	Maximum	95.10	88.40	81.90	92.60	95.10
Height (m)	Mean (SD)	1.72 (0.10)	1.68 (0.09)	1.68 (0.11)	1.70 (0.10)	1.70 (0.10)
	Median	1.70	1.71	1.67	1.67	1.68
	Minimum	1.57	1.50	1.50	1.52	1.50
	Maximum	1.93	1.88	1.84	1.86	1.93
Body Mass Index (Kg/m^2)	Mean (SD)	24.61 (2.53)	23.24 (2.66)	23.61 (3.01)	25.54 (2.78)	24.23 (2.81)
	Median	25	24	24	25	24
	Minimum	21	20	19	21	19
	Maximum	29	28	29	29	29

n = No. of Subjects;
SD = Standard Deviation
BIA 9-1067＝ オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 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 14 名，オピカポン 5 mg 群が 13 名，オピカポン 15 mg 群が 13 名及びオピカポン 30 mg 群が 12 名であった．これら 52 名のうち，治験を完了した 48 名（各投与群 12 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 28 の朝に反復投与され，更にレボドパ／カルビドパが Day 21 に，レボドパ／ベンセラジドが Day 28 にそれぞれ無作為割付された治験薬投与 1 時間後に併用単回投与された．治験を中止した 4 名のうち，プラセボ群の 1 名には Day 17 まで，オピカポン 5 mg 群の 1 名には Day 10 まで，オピカポン 15 mg 群の 1 名には Day 18 まで，無作為割付された治験薬が投与された．プラセボ群のもう 1 名には Day 27 まで無作為割付された治験薬が投与され，更にレボドパ／カルビドパが Day 21 に併用単回投与された．

2.7.6.26.3　薬物動態の結果

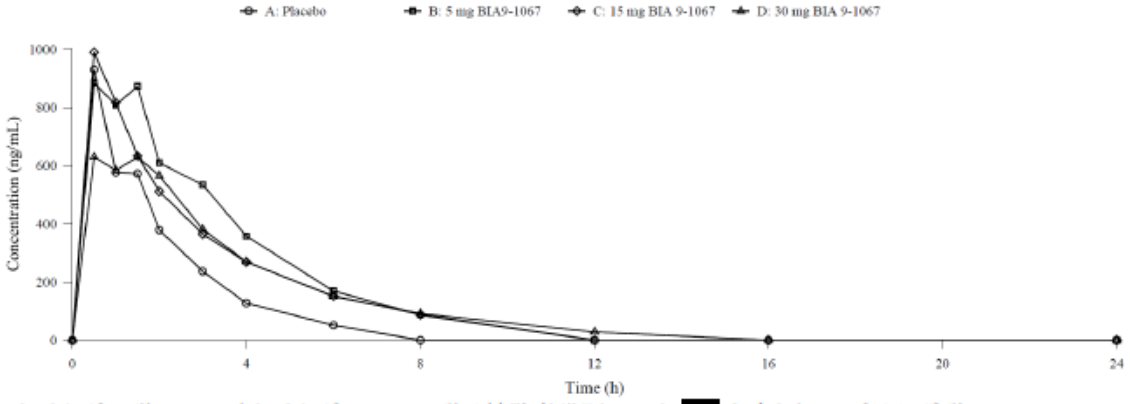
1)　レボドパ

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したとき（Day 21）の平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.26-1（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む）及び図

2.7.6.26-2（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含まない）に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-4 に示した．

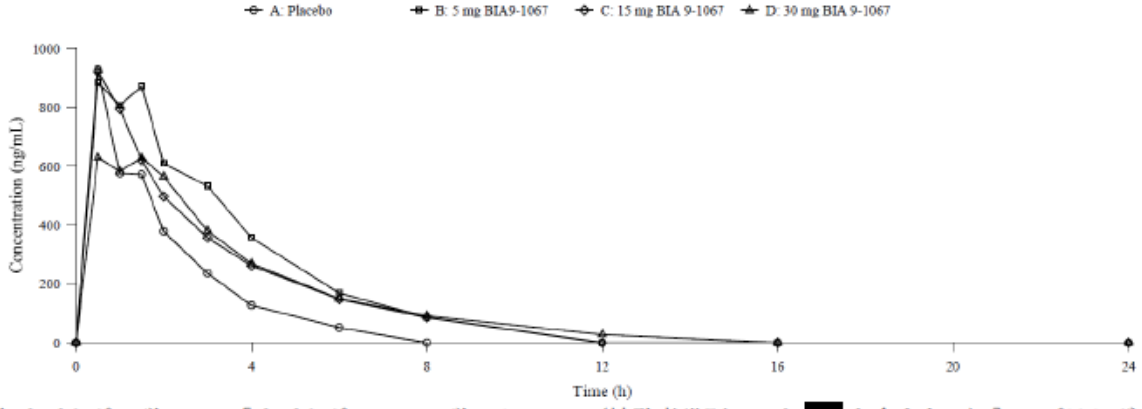
オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパを併用単回投与したとき（Day 21），各投与群の血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.5～1.0 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，その T1/2 の平均値はオピカポンの用量依存的に延長して 1.71 時間（プラセボ併用時）～2.88 時間（オピカポン 30 mg 併用時）であった．レボドパの Cmax は，レボドパ／カルビドパをオピカポン 5 及び 15 mg と併用投与したときより，プラセボと併用投与したときに低かった．一方で，注目すべき点として，レボドパの Cmax がオピカ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／カルビドパとの相互作用が吸収相である程度生じる可能性が示唆された．

図 2.7.6.26-1　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）



各オピカポン群 n＝12（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む），プラセボ群 n＝13.
BIA 9-1067＝ オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure A］

図 2.7.6.26-2　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）



各オピカポン群 n＝12［オピカポン 15 mg 群のみ n＝11（被験者識別コード [redacted] を含まない）］，プラセボ群 n＝13.
BIA 9-1067＝ オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure B］

表 2.7.6.26-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo[+]	985 (29.4)	0.5 (0.5-3.0)	1837 (32.3)	1932 (30.2)	1.71* (23.3)
5 mg BIA 9-1067	1245 (42.1)	0.75 (0.5-3.0)	3386 (42.8)	3535 (40.9)	2.19* (16.9)
15 mg BIA 9-1067	1200 (50.6)	0.5 (0.5-1.5)	2952 (34.0)	3121 (31.0)	2.75* (18.1)
30 mg BIA 9-1067	944 (27.1)	1.0 (0.5-2.0)	2753 (32.2)	2909 (29.6)	2.88* (23.5)
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067[++]	1151 (53.2)	0.5 (0.5-1.5)	2853 (34.7)	3025 (31.5)	2.76* (18.7)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; [+] = 13 subjects; [++] = 11 subjects.

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 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table D］

Day 21 でのレボドパの 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 2.7.6.26-5 に示した．

レボドパの Cmax について，オピカポン 5 mg 併用時及び 15 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて増加が認められ，その増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 15.44%［115.44%（91.65～145.40%）］（オピカポン 15 mg 併用時）～22.97%［122.97%（97.63～154.89%）］（オピカポン 5 mg 併用時）であった．オピカポン 30 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて減少し，その減少率は 3.94%［96.06%（76.26～120.99%）］であった．

レボドパの曝露の程度（AUC により評価）について，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．その増加率は，レボドパの AUClast について 49.02%［149.02%（116.78～190.16%）］（オピカポン 30 mg 併用時）～78.08%［178.08%（139.55～227.24%）］（オピカポン 5 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 2.7.6.26-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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-91067-118 試験）

	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Including #[redacted]			
5 mg/Placebo	122.97 (97.63; 154.89)	178.08 (139.55; 227.24)	177.12 (141.23; 222.12)
15 mg/Placebo	115.44 (91.65; 145.40)	160.51 (125.78; 204.82)	161.71 (128.95; 202.80)
30 mg/Placebo	96.06 (76.26; 120.99)	149.02 (116.78; 190.16)	150.08 (119.67; 188.21)
Excluding #[redacted]			
15 mg/Placebo	110.67 (86.43; 141.72)	155.32 (123.75; 194.94)	156.92 (127.21; 193.56)

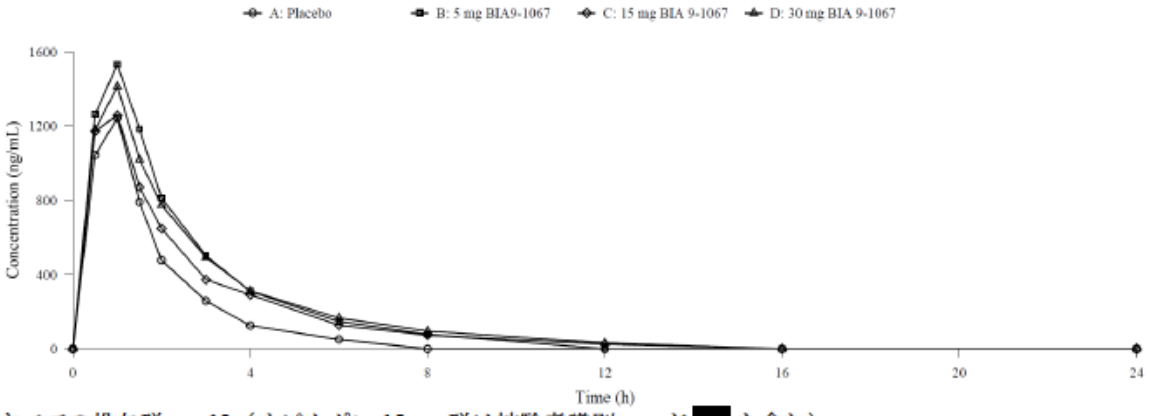
PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table E 修正版］

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したとき（Day 28）の平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.26-3（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む）及び図

2.7.6.26-4（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含まない）に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-6 に示した．

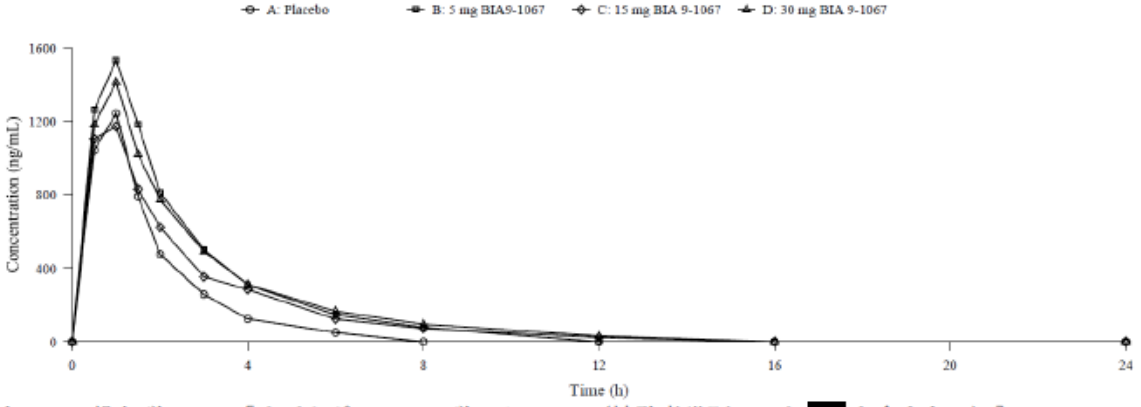
オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジドを併用単回投与したとき（Day 28），いずれの投与群でも血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 1.0 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，その T1/2 の平均値はオピカポンの用量依存的に延長して 1.59 時間（プラセボ併用時）～3.10 時間（オピカポン 30 mg 併用時）であった．レボドパの Cmax は，レボドパ／ベンセラジドを検討したすべての用量のオピカポンと併用投与したとき（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む）より，プラセボと併用投与したときに低かった．

図 2.7.6.26-3　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）



すべての投与群 n＝12（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む）．
BIA 9-1067＝ オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure C］

図 2.7.6.26-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-118 試験）



すべての投与群 n = 12［オピカポン 15 mg 群のみ n = 11（被験者識別コード [redacted] を含まない）］.
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure D］

表 2.7.6.26-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo	1704 (40.0)	1.0 (0.5-2.0)	2438 (29.2)	2518 (28.3)	1.59* (24.5)
5 mg BIA 9-1067	2100 (43.2)	1.0 (0.5-1.5)	4115 (37.6)	4253 (36.3)	2.45 (34.0)
15 mg BIA 9-1067	1727 (55.4)	1.0 (0.5-2.0)	3442 (35.6)	3608 (33.1)	2.97* (23.8)
30 mg BIA 9-1067	1795 (43.9)	1.0 (0.5-2.0)	4056 (25.9)	4242 (23.8)	3.10 (32.4)
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067+	1684 (58.8)	1.0 (0.5-2.0)	3289 (35.2)	3457 (32.6)	2.99* (24.8)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; + = 11 subjects.

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 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table F］

Day 28 でのレボドパの 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 2.7.6.26-7 に示した．

レボドパの Cmax について，オピカポン 5 mg 併用時及び 30 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて増加が認められ，その増加率は 9.14%［109.14%（78.84～151.09%）］（オピカポン 30 mg 併用時）～24.95%［124.95%（90.26～172.98%）］（オピカポン 5 mg 併用時）であった．オピカポン 15 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて減少し，その減少率は 3.11%［96.89%（69.99～134.12%）］であった．

レボドパの曝露の程度（AUC により評価）について，検討したすべての用量で，オピカポン併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．その増加率は，レボドパの AUClast について 39.28%［139.28%（111.65～173.75%）］（オピカポン 15 mg 併用時）～69.75%［169.75%（136.08～211.76%）］（オピカポン 30 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 2.7.6.26-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときのレボドパの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-118 試験）

	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	$AUC_{0-\infty}$ PE (90%CI)
Including # [redacted]			
5 mg/Placebo	124.95 (90.26; 172.98)	167.08 (133.94; 208.43)	167.29 (135.67; 206.29)
15 mg/Placebo	96.89 (69.99; 134.12)	139.28 (111.65; 173.75)	142.07 (115.22; 175.18)
30 mg/Placebo	109.14 (78.84; 151.09)	169.75 (136.08; 211.76)	172.10 (139.57; 212.22)
Excluding # [redacted]			
15 mg/Placebo	93.54 (63.14; 138.58)	133.59 (104.57; 170.70)	136.61 (108.36; 172.24)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
C_{max} = Cmax ; AUC_{0-t} = AUClast ; $AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table G］

2)　3-OMD

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したとき（Day 21）の血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-8 に示した．また，Day 21 での 3-OMD の Cmax 及び AUClast

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 2.7.6.26-9 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，オピカポン併用時では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．

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 5 mg 併用時（p=0.0013）及び 30 mg 併用時（p=0.0136）であった．

表 2.7.6.26-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo[-]	456 (28.6)	4.0 (4.0-6.0)	7631 (23.4)	12074[@] (21.4)	15.6[*] (24.5)
5 mg BIA 9-1067	307 (34.4)	8.0 (6.0-8.0)	5147 (29.8)	7942[@] (26.2)	14.2[*] (16.9)
15 mg BIA 9-1067	167 (49.4)	6.0 (3.0-8.0)	2836 (52.7)	4499[@] (56.4)	13.9[*] (28.3)
30 mg BIA 9-1067	115 (47.4)	8.0 (4.0-8.0)	1751 (56.4)	2571[@] (50.6)	11.7[*] (22.3)
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067[++]	171 (49.9)	6.0 (3.0-8.0)	2906 (53.2)	4654[@] (55.9)	14.2[*] (28.4)

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; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; [@] = Extrapolated area > 20% of total; [+] = 13 subjects; [++] = 11 subjects.

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 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table H］

表 2.7.6.26-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したときの 3-OMD の Cmax 及び AUClast 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-91067-118 試験）

	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
Including # [redacted]		
5 mg/Placebo	66.90 (50.99; 87.80)	66.83 (49.47; 89.62)
15 mg/Placebo	34.33 (26.24; 45.19)	33.67 (25.11; 45.15)
30 mg/Placebo	23.74 (18.09; 31.50)	20.29 (15.14; 27.21)
Excluding # [redacted]		
15 mg/Placebo	35.07 (26.39; 46.60)	34.26 (25.46; 46.10)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table I］

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したとき（Day 28）の血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-10 に示した．また，Day 28 での 3-OMD の Cmax 及び AUClast 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 2.7.6.26-11 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，オピカポン併用時では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．

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 5 mg 併用時（p=0.0012）及び 15 mg 併用時（p=0.0139）であった．

表 2.7.6.26-10　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo	688 (33.4)	4.0 (3.0-6.0)	11371 (32.6)	17693[@] (29.6)	15.4[*] (20.0)
5 mg BIA 9-1067	360 (26.7)	8.0 (4.0-8.0)	6205 (23.5)	10158[@] (26.0)	15.9[*] (29.9)
15 mg BIA 9-1067	206 (53.8)	6.0 (2.0-8.0)	3473 (56.5)	5575[@] (65.0)	14.6[*] (29.4)
30 mg BIA 9-1067	160 (38.7)	4.0 (3.0-8.0)	2623 (40.6)	3915[@] (45.4)	13.3[*] (22.2)
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067[+]	211 (54.4)	6.0 (2.0-8.0)	3571 (56.8)	5792[@] (64.2)	14.9[*] (29.1)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; [+] = 11 subjects.

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 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table J］

表 2.7.6.26-11　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの 3-OMD の Cmax 及び AUClast 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-91067-118 試験）

	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
Including #[redacted]		
5 mg/Placebo	53.85 (40.96; 70.80)	56.23 (42.78; 73.91)
15 mg/Placebo	27.97 (21.27; 36.77)	28.14 (21.41; 36.98)
30 mg/Placebo	23.24 (17.67; 30.55)	22.83 (17.37; 30.01)
Excluding #[redacted]		
15 mg/Placebo	28.42 (20.22; 39.94)	28.75 (20.41; 40.49)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table K］

3)　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）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したとき（Day 21）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-12 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，オピカポンの用量依存的に増加した．

表 2.7.6.26-12　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo[+]	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -
5 mg BIA 9-1067	75.0 (52.1)	1.5 (0.5-6.0)	223[++] (26.1)	328[@+++] (33.9)	1.92[*+++] (59.1)
15 mg BIA 9-1067	263 (31.3)	3.0 (1.5-6.0)	872 (47.3)	1000[§] (49.0)	1.49[*§] (35.1)
30 mg BIA 9-1067	310 (37.1)	4.0 (1.5-6.0)	1101 (47.7)	1258[§] (40.8)	1.39[*§] (31.6)
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067[§§]	252 (30.3)	3.0 (1.5-6.0)	768 (27.7)	852[§§§] (32.2)	1.50[*§§§] (37.6)

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; NC = Not calculated; NA = Not available; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; [@] = Extrapolated area > 20% of total; [+] = 13 subjects; [++] = 10 subjects; [+++] = 6 subjects; [§] = 8 subjects; [§§] = 11 subjects; [§§§] = 7 subjects.

BIA 9-1067 = オピカポン；Cmax = Cmax；tmax = Tmax；AUC0-t = AUClast；AUC0-∞ = AUCinf；t1/2 = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table L］

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したとき（Day 28）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.26-13 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，オピカポンの用量依存的に増加した．

表 2.7.6.26-13　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -
5 mg BIA 9-1067	95.5 (43.0)	3.0 (1.0-4.0)	232 (35.5)	$381^{@+}$ (21.3)	1.88^{*+} (55.3)
15 mg BIA 9-1067	281 (54.6)	2.5 (0.5-6.0)	836 (59.5)	918^{++} (66.1)	1.39^{++} (38.1)
30 mg BIA 9-1067	370 (49.1)	3.0 (1.0-6.0)	1185 (47.4)	1224^{+++} (46.1)	1.28^{*+++} (46.2)
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067[§]	247 (40.4)	2.0 (0.5-6.0)	710 (34.9)	$693^{§§}$ (19.0)	$1.45^{§§}$ (38.3)

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; NC = Not calculated; NA = Not available; * = Unreliable value, because only 3 data points were available during the terminal mono-exponential phase for several subjects; @ = Extrapolated area > 20% of total; + = 5 subjects; ++ = 7 subjects; +++ = 9 subjects; § = 11 subjects; §§ = 6 subjects.

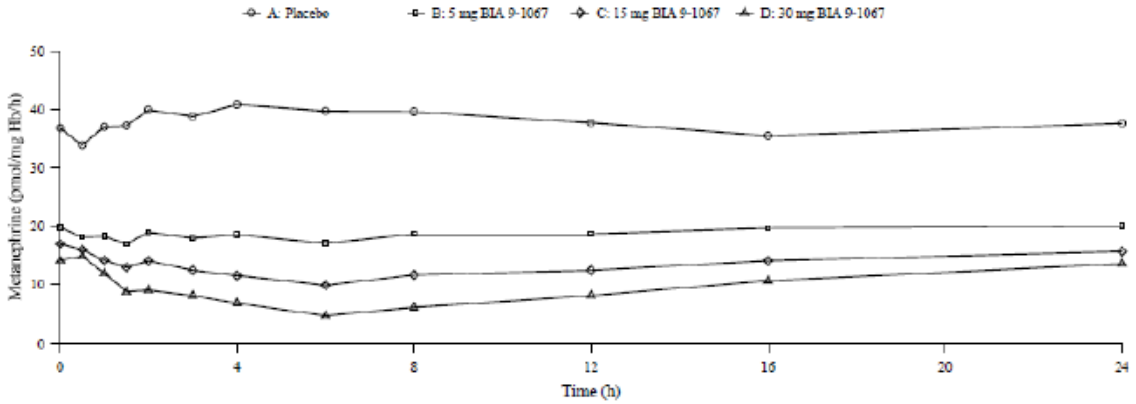
BIA 9-1067＝ オピカポン；Cmax＝Cmax；tmax＝Tmax；AUC0-t＝AUClast；AUC0-∞ ＝AUCinf；t1/2＝T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table M］

2.7.6.26.4　　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）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したとき（Day 21）の S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.26-5（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード[redacted]を含む）及び図 2.7.6.26-6（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード[redacted]を含まない）に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.26-14 に示した．

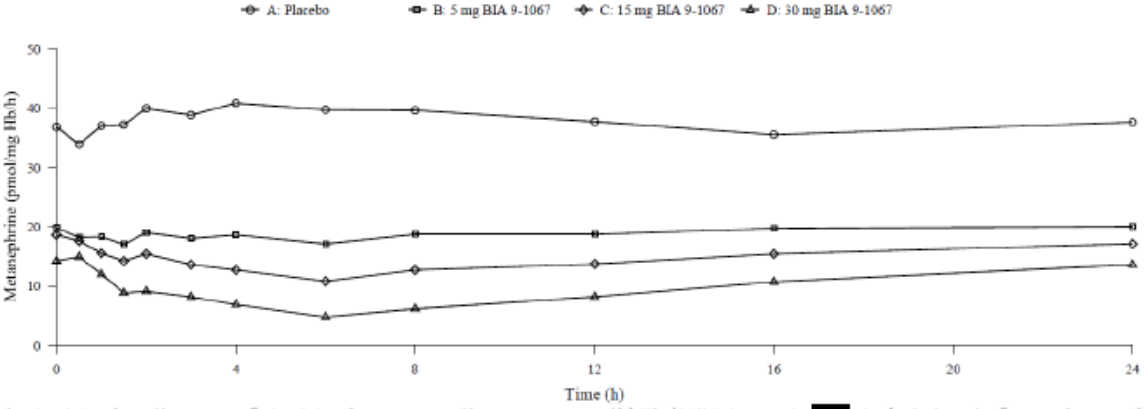
オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパを併用単回投与したとき（Day 21），最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達した時間（TEmax）の平均値は 2.71 時間（オピカポン 5 mg 併用時）～8.12 時間（プラセボ併用時）であった．なお，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の平均値は 26.3%（プラセボ併用時）～92.8%（オピカポン 30 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.26-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）



各オピカポン群 n＝12（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む），プラセボ群 n＝13.
平均値
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.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure M］

図 2.7.6.26-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）



各オピカポン群 n＝12［オピカポン 15 mg 群のみ n＝11（被験者識別コード [redacted] を含まない）］，プラセボ群 n＝13.
平均値
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.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure N］

表 2.7.6.26-14　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo[+]	42.9±10.6	31.8±13.0	8.12±8.15	26.3±20.11	906±276
5 mg BIA 9-1067	35.3±7.74	15.5±3.29	2.71±2.16	55.2±7.95	454±97.3
15 mg BIA 9-1067	44.0±15.5	9.48±5.14	4.67±1.92	79.8±10.0	319±134
30 mg BIA 9-1067	37.8±20.3	4.48±7.26	3.50±2.41	92.8±11.2	226±177
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067[++]	45.1±15.8	10.3±4.39	5.09±1.30	78.0±8.10	348±93.6

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; [+] = 13 subjects; [++] = 11 subjects.

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.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table N］

Day 21 での S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h 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 2.7.6.26-15 に示した．

検討したすべての用量のオピカポン併用時で，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比べて統計学的に有意に阻害されたことが，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h）のいずれからも示された．最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（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，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 2.7.6.26-15　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 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したときの S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h 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-91067-118 試験）

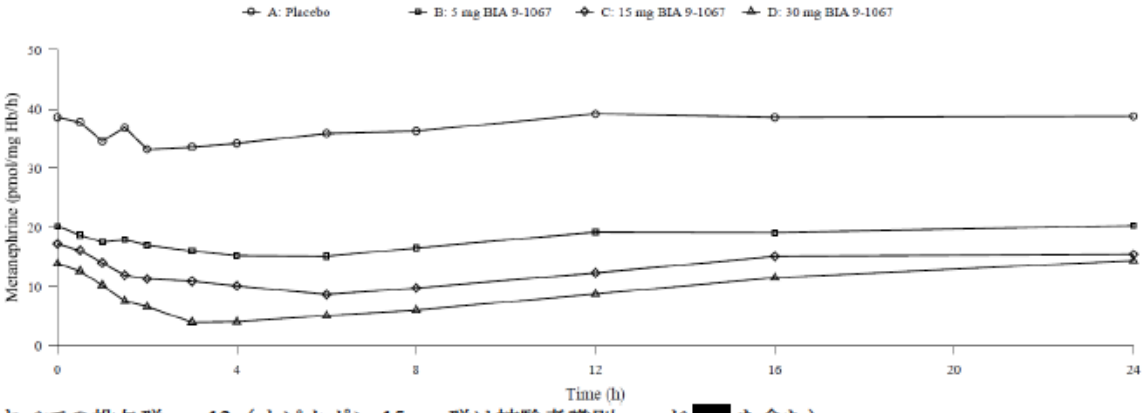
	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0\text{-}24}$ PE (90%CI)
Including #[redacted]		
5 mg BIA 9-1067/Placebo	48.77 (31.48; 66.06)	50.15 (36.33; 63.98)
15 mg BIA 9-1067/Placebo	29.82 (12.54; 47.11)	35.20 (21.38; 49.02)
30 mg BIA 9-1067/Placebo	14.09 (-3.19; 31.38)	24.94 (11.12; 38.77)
Excluding #[redacted]		
15 mg BIA 9-1067/Placebo	32.53 (10.35; 54.71)	39.00 (31.41; 48.42)

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；$AUEC_{0\text{-}24}$＝AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table O］

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 28）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したとき（Day 28）の S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.26-7（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む）及び図 2.7.6.26-8（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含まない）に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.26-16 に示した．

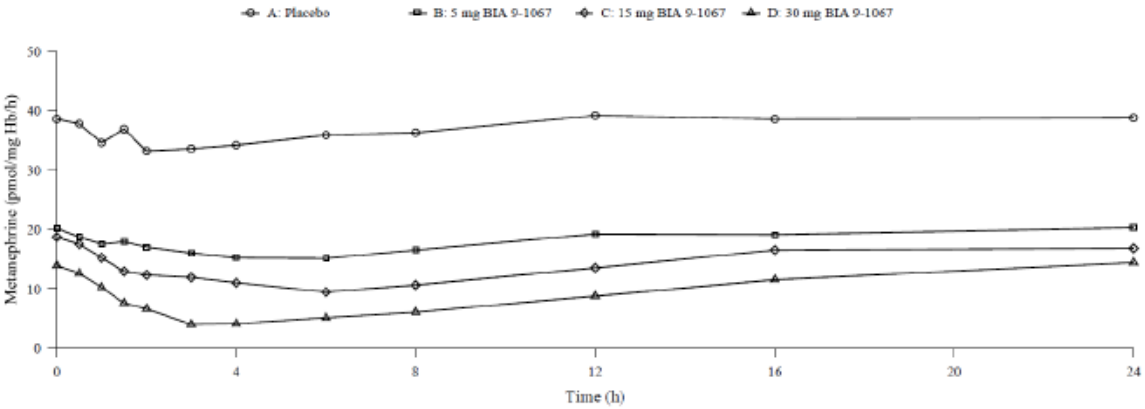
オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジドを併用単回投与したとき（Day 28），最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達した時間（TEmax）の平均値は 2.21 時間（オピカポン 30 mg 併用時）～4.50 時間（オピカポン 5 mg）であった．なお，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の平均値は 29.7%（プラセボ併用時）～93.8%（オピカポン 30 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.26-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）



すべての投与群 n＝12（オピカポン 15 mg 群は被験者識別コード [redacted] を含む）．
平均値
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．
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure O］

図 2.7.6.26-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-118 試験）



すべての投与群 n＝12［オピカポン 15 mg 群のみ n＝11（被験者識別コード [redacted] を含まない）］．
平均値
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．
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Figure P］

表 2.7.6.26-16　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-118 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)
Including #[redacted] (n=12)					
Placebo	42.2±10.7	29.6±9.55	2.58±1.46	29.7±13.0	898±233
5 mg BIA 9-1067	35.3±7.74	13.3±5.32	4.50±1.57	62.9±14.7	435±92.6
15 mg BIA 9-1067	44.0±15.5	7.78±5.10	3.75±3.33	83.2±10.9	308±145
30 mg BIA 9-1067	37.8±20.3	3.77±5.77	2.21±1.10	93.8±9.19	222±171
Excluding #[redacted]					
15 mg BIA 9-1067$^+$	45.1±15.8	8.49±4.70	4.09±3.26	81.7±10.0	336±113

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; $^+$ = 11 subjects.

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.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table P］

Day 28 での S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h 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 2.7.6.26-17 に示した．

検討したすべての用量のオピカポン併用時で，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比べて統計学的に有意に阻害されたことが，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC24h）のいずれからも示された．最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（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 5 mg 併用時（p=0.0109）であった．

表 2.7.6.26-17　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 30 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を併用単回投与したときの S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h 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-91067-118 試験）

	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0\text{-}24}$ PE (90%CI)
Including # [redacted]		
5 mg BIA 9-1067/Placebo	44.77 (29.26; 60.28)	48.45 (35.60; 61.31)
15 mg BIA 9-1067/Placebo	26.30 (10.79; 41.81)	34.31 (21.46; 47.17)
30 mg BIA 9-1067/Placebo	12.75 (-2.76; 28.26)	24.72 (11.87; 37.58)
Excluding # [redacted]		
15 mg BIA 9-1067/Placebo	28.69 (10.15; 47.23)	36.39 (28.50; 46.46)

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；$AUEC_{0\text{-}24}$＝AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table Q］

2.7.6.26.5　　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）」，「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 40/52 名（76.9%）に 135 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，113 件が「関連ないともいえない」，21 件が「関連なし」と判定され，残り 1 件は「判定不能」であった．

有害事象が原因で治験責任医師の判断により治験中止に至った被験者は 1 名（オピカポン 15 mg 群）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 2.7.6.26-18 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 113 件が該当した．

最もよくみられた有害事象は傾眠であり，19 名（36.5%）に 29 件発現し，投与群別の内訳は，プラセボ群 5 名（35.7%）7 件，オピカポン 5 mg 群 3 名（23.1%）5 件，オピカポン 15 mg 群 5 名（38.5%）9 件，オピカポン 30 mg 群 6 名（50.0%）8 件であった．次いでよくみられた有害事象は頭痛であり，7 名（13.5%）に 10 件発現し，投与群別の内訳はプラセボ群 2 名（14.3%）3 件，オピカポン 5 mg 群 1 名（7.7%）1 件，オピカポン 15 mg 群 1 名（7.7%）1 件，オピカポン 30 mg 群 3 名（25.0%）5 件であった．

有害事象の程度別では，軽度が 38 名（73.1%）に 101 件，中等度が 15 名（28.8%）に 28 件，高度が 3 名（5.8%）に 4 件，「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」が 2 名（3.8%）に 2 件発現した．中等度の有害事象の投与群別の内訳は，プラセボ群 4 名（28.6%）8 件，オピカポン 5 mg 群 3 名（23.1%）5 件，オピカポン 15 mg 群 4 名（30.8%）6 件，オピカポン 30 mg 群 4 名（33.3%）9 件であった．高度の有害事象の投与群別の内訳は，プラセボ群 1 名（7.1%）2 件，オピカポン 5 mg 群 1 名（7.7%）1 件，オピカポン 15 mg 群 1 名（7.7%）1 件であり，オピカポン 30 mg 群では高度の有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.26-18　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-91067-118 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo Group (n=14)		BIA 9-1067 5 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 15 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 30 mg 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
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**11 {34} (78.6%)**	**10 {28} (71.4%)**	**9 {32} (69.2%)**	**7 {28} (53.8%)**	**11 {35} (84.6%)**	**11 {27} (84.6%)**	**9 {34} (75.0%)**	**9 {30} (75.0%)**
耳および迷路障害	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-
耳不快感	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-
耳痛	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-
眼障害	2 {2} (14.3%)	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	2 {4} (15.4%)	2 {3} (15.4%)	-	-
眼の隈	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
眼痛	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
眼そう痒症	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-	-
眼充血	1 {1} (7.1%)	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	2 {2} (15.4%)	1 {1} (7.7%)	-	-

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 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table R］

表 2.7.6.26-18　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-91067-118 試験）（続き 1）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo Group (n=14)		BIA 9-1067 5 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 15 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 30 mg 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
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**11 {34} (78.6%)**	**10 {28} (71.4%)**	**9 {32} (69.2%)**	**7 {28} (53.8%)**	**11 {35} (84.6%)**	**11 {27} (84.6%)**	**9 {34} (75.0%)**	**9 {30} (75.0%)**
胃腸障害	4 {7} (28.6%)	4 {7} (28.6%)	3 {10} (23.1%)	3 {10} (23.1%)	4 {4} (30.8%)	4 {4} (30.8%)	3 {5} (25.0%)	3 {5} (25.0%)
腹痛	-	-	2 {3} (15.4%)	2 {3} (15.4%)	-	-	1 {3} (8.3%)	1 {3} (8.3%)
上腹部痛	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
便秘	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-
下痢	2 {2} (14.3%)	2 {2} (14.3%)	2 {4} (15.4%)	2 {4} (15.4%)	2 {2} (15.4%)	2 {2} (15.4%)	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
おくび	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-
悪心	2 {4} (14.3%)	2 {4} (14.3%)	1 {2} (7.7%)	1 {2} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
全身障害および投与局所様態	1 {2} (7.1%)	1 {2} (7.1%)	-	-	2 {2} (15.4%)	2 {2} (15.4%)	2 {5} (16.7%)	1 {3} (8.3%)
胸部不快感	-	-	-	-	-	-	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
悪寒	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-
疲労	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	2 {2} (15.4%)	2 {2} (15.4%)	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
熱感	-	-	-	-	-	-	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
血管穿刺部位反応	-	-	-	-	-	-	1 {2} (8.3%)	-

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

表 2.7.6.26-18　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-91067-118 試験）（続き 2）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo Group (n=14)		BIA 9-1067 5 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 15 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 30 mg 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
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**11 {34} (78.6%)**	**10 {28} (71.4%)**	**9 {32} (69.2%)**	**7 {28} (53.8%)**	**11 {35} (84.6%)**	**11 {27} (84.6%)**	**9 {34} (75.0%)**	**9 {30} (75.0%)**
感染症および寄生虫症	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-
上気道感染	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	2 {2} (15.4%)	-	-	-	1 {1} (8.3%)	-
擦過傷	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-	1 {1} (8.3%)	-
サンバーン	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	2 {2} (15.4%)	2 {2} (15.4%)	-	-
血中カリウム増加	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
肝酵素上昇	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-	1 {1} (8.3%)	-
背部痛	-	-	-	-	-	-	1 {1} (8.3%)	-
筋痙縮	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-	-

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

表 2.7.6.26-18　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-91067-118 試験）（続き 3）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo Group (n=14)		BIA 9-1067 5 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 15 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 30 mg 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
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**11 {34} (78.6%)**	**10 {28} (71.4%)**	**9 {32} (69.2%)**	**7 {28} (53.8%)**	**11 {35} (84.6%)**	**11 {27} (84.6%)**	**9 {34} (75.0%)**	**9 {30} (75.0%)**
神経系障害	7 {12} (50.0%)	7 {11} (50.0%)	5 {14} (38.5%)	5 {14} (38.5%)	8 {12} (61.5%)	8 {12} (61.5%)	8 {17} (66.7%)	8 {17} (66.7%)
注意力障害	-	-	-	-	-	-	2 {3} (16.7%)	2 {3} (16.7%)
浮動性めまい	2 {2} (14.3%)	2 {2} (14.3%)	3 {4} (23.1%)	3 {4} (23.1%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
味覚異常	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
頭痛	2 {3} (14.3%)	2 {3} (14.3%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	3 {5} (25.0%)	3 {5} (25.0%)
感覚鈍麻	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-
感覚障害	-	-	1 {3} (7.7%)	1 {3} (7.7%)	-	-	-	-
傾眠	5 {7} (35.7%)	5 {6} (35.7%)	3 {5} (23.1%)	3 {5} (23.1%)	5 {9} (38.5%)	5 {9} (38.5%)	6 {8} (50.0%)	6 {8} (50.0%)
精神障害	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-
多幸気分	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-

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

表 2.7.6.26-18　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-91067-118 試験）（続き 4）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo Group (n=14)		BIA 9-1067 5 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 15 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 30 mg 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
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**11 {34} (78.6%)**	**10 {28} (71.4%)**	**9 {32} (69.2%)**	**7 {28} (53.8%)**	**11 {35} (84.6%)**	**11 {27} (84.6%)**	**9 {34} (75.0%)**	**9 {30} (75.0%)**
腎および尿路障害	2 {2} (14.3%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-
多尿	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-
尿臭異常	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-
月経困難症	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 {2} (14.3%)	-	2 {2} (15.4%)	1 {1} (7.7%)	1 {3} (7.7%)	1 {3} (7.7%)	1 {2} (8.3%)	1 {2} (8.3%)
咳嗽	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
鼻閉	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
口腔咽頭痛	1 {1} (7.1%)	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
鼻漏	1 {1} (7.1%)	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-	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 2.7.6.26-18　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-91067-118 試験）（続き 5）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo Group (n=14)		BIA 9-1067 5 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 15 mg Group (n=13)		BIA 9-1067 30 mg 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
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**11 {34} (78.6%)**	**10 {28} (71.4%)**	**9 {32} (69.2%)**	**7 {28} (53.8%)**	**11 {35} (84.6%)**	**11 {27} (84.6%)**	**9 {34} (75.0%)**	**9 {30} (75.0%)**
皮膚および皮下組織障害	3 {4} (21.4%)	3 {4} (21.4%)	-	-	3 {6} (23.1%)	1 {1} (7.7%)	2 {3} (16.7%)	2 {3} (16.7%)
ざ瘡	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	-	-	1 {2} (8.3%)	1 {2} (8.3%)
湿疹	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-
紅斑	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	-	-	-
光線過敏性反応	-	-	-	-	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-
発疹	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	2 {2} (15.4%)	-	1 {1} (8.3%)	1 {1} (8.3%)
斑状丘疹状皮疹	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	-	-	-	-	-	-
皮膚色素過剰	2 {2} (14.3%)	2 {2} (14.3%)	-	-	-	-	-	-
血管障害	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-
ほてり	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.1%)	1 {1} (7.7%)	1 {1} (7.7%)	-	-	-	-

n = No. of subjects
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 5.3.3.4-11（BIA-91067-118 試験）Table R］

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．

オピカポン 15 mg 群の 1 名が，有害事象（眼の隈；程度：中等度）を発現し，治験責任医師の判断により治験中止に至った．当該事象は Day 17（オピカポン単独での反復投与中）に発現し，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．当該被験者では，眼の隈の発現後［オピカポン最終投与日（Day 18）の 2 日後］に光線過敏性反応（程度：中等度）が認められ，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．

3） 臨床検査値

治験薬投与開始後に臨床的に重要と判断された異常値が 2 名に 3 件（カリウムの高値 1 名，AST 及び ALT の高値 1 名）認められ，それぞれ有害事象（血中カリウム増加及び肝酵素上昇）として報告された．いずれの有害事象も，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，後遺症なしで回復した．

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

2.7.6.26.6 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，その投与 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回経口投与したとき，レボドパのバイオアベイラビリティを有意に増加させ，3-OMD の生成を減少させた．オピカポンは用量依存的に S-COMT 活性を阻害し，各即放性製剤を単回経口投与したときの S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）はオピカポン 30 mg 併用時に 93%（レボドパ／カルビドパ）～94%（レボドパ／ベンセラジド）であった．オピカポンの忍容性プロファイルは良好であった．報告された有害事象のほとんどが軽度で治療薬を必要としなかった．以上より，レボドパ／ドパ脱炭酸酵素阻害剤配合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．