2.7.6.27 Effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa pharmacokinetics of a single-dose of immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa and 100/25 mg levodopa/benserazide in healthy subjects（BIA-91067-123 試験）（参考資料）

2.7.6.27.1 試験方法の概要

表 2.7.6.27-1 試験方法の概要（BIA-91067-123 試験）

治験の標題	Effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa 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-91067-123
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2010 年 2 月 25 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 7 月 30 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 50 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． ・ オピカポンを単独及びレボドパ／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 即放性製剤と併用で反復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，72 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 50 mg 群）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 74 名が無作為割付された． 本治験は，スクリーニング期（投与期開始 28 日前～2 日前），投与期［Day 0～Day 18 の投与 24 時間後（Day 19）まで］及び事後検査（治験薬最終投与又は早期中止の 14 日後以降）で構成した． 投与期：被験者は Day 0（治験薬初回投与前日の 12:00）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オピカポン又はプラセボを，Day 1（19:30 頃）に投与され，投与 12 時間後に退所した． Day 2～Day 10 の夕に来所し，オピカポン又はプラセボを投与された． なお，Day 10 では夕に投与後も継続して入所し，Day 11 の朝（Day 10 のオピカポン又はプラセボ投与 12 時間後）にレボドパ／カルビドパを，夕にオピカポン又はプラセボを投与された．Day 12 の朝，レボドパ／カルビドパ投与 24 時間後の規定の観察・検査終了後に退所した． Day 12～Day 17 の夕に来所し，オピカポン又はプラセボを投与された． なお，Day 17 では夕に投与後も継続して入所し，Day 18 の朝（Day 17 のオピカポン又はプラセボ投与 12 時間後）にレボドパ／ベンセラジドを，夕にオピカポン又はプラセボを投与された．Day 19 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 2.7.6.27-1　試験方法の概要（BIA-91067-123 試験）（続き 1）

被験者数	計画時：72 名［各投与群 18 名（男性 9 名，女性 9 名）］ 解析時：74 名（男性 36 名，女性 38 名）
対象	健康成人
主な組入れ基準	・　健康男性又は女性 ・　年齢 18 歳以上 45 歳以下 ・　体格指数 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下
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（互いに識別不能） 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（オピカポン 5 及び 25 mg カプセルと識別不能） バッチ番号 [redacted]
その他使用薬剤 剤形，含量，製造番号	レボドパ／カルビドパ： レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet®）（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（Madopar®）（カプセル剤） バッチ番号 [redacted]
投与方法	Day 1～Day 18： オピカポン 5，15 若しくは 50 mg 又はプラセボ（計 3 カプセル）を 1 日 1 回反復投与 Day 11： Day 10 のオピカポン又はプラセボ投与 12 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 18： Day 17 のオピカポン又はプラセボ投与 12 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 オピカポン又はプラセボは，4 時間以上絶食した後，19:30 頃に室温で保管された水約 240 mL とともに経口投与した．オピカポン又はプラセボ投与後 2 時間以上絶食（飲水は含まない）とした． レボドパ／カルビドパ及びレボドパ／ベンセラジドは，終夜 8 時間以上絶食した後，前日のオピカポン又はプラセボ投与の 12 時間後に室温で保管された水約 240 mL とともに経口投与した．レボドパ／カルビドパ及びレボドパ／ベンセラジド投与後 3 時間以上絶食（飲水は含まない）とした． いずれも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．昼食（標準食）はレボドパ／カルビドパ及びレボドパ／ベンセラジド投与 4 時間後以降に提供され，夕食及び軽食はそれぞれオピカポン又はプラセボ投与前後の絶食時間を考慮して提供された．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.27-2 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（Day 1）から治験終了まで本治験の使用薬剤以外の薬剤の使用を不可とした．併用薬の使用が必要な場合は，治験担当医師（若しくは指名された者）又は治験依頼者が，被験者の継続可否を決定した． アルコールの摂取は，治験薬投与開始 48 時間前から治験期間を通して禁止した． 過去にオピカポンを使用した治験に参加した被験者は，本治験の参加から除外した．
評価基準	薬物動態： Day 11 及び Day 18 のレボドパ，3-*O*-メチルドパ（3-OMD），オピカポン及びその代謝物の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUC12h，CL/F（レボドパ及びオピカポンのみ），V/F（レボドパ及びオピカポンのみ），AUCinf，T1/2 及び Cmin（オピカポン及びその代謝物のみ）

表 2.7.6.27-1　試験方法の概要（BIA-91067-123 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	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 及び AUEC24h% 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及びその他の安全性評価項目
統計的手法	本治験では，オピカポン（及びその代謝物），レボドパ及び 3-OMD の血漿中濃度並びに S-COMT 活性の値に，数名の被験者で特定の評価時点に異常値が認められた．異常値が認められたデータについて，保存試料を用いて再分析した結果，異常値の原因は分注時又は採血時の検体の取り違えである可能性が示された．したがって，薬物動態及び薬力学については以下 2 種類の解析を行うこととした． ・ 主解析：すべての被験者を対象とするが，異常値を除外して行う解析 ・ 感度解析：異常値が認められた被験者の全プロファイルを除外して行う解析 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． 対数変換後のレボドパ及び 3-OMD の Cmax，AUC12h，AUClast 及び AUCinf について，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．レボドパ及び 3-OMD の Cmax，AUC12h，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），及びより低用量のオピカポンとレボドパ／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に対するオピカポン併用）］及びその 90%信頼区間を算出した．Day 11 及び Day 18 の Tmax の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた． 薬力学： Day 11 及び Day 18 の Emax%及び AUEC24h%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．全体の治療効果が有意であった場合，多重比較の Tukey 検定を用いて各投与群間で比較し，各投与群間の差の点推定値，標準誤差及び 95%信頼区間を算出した． 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．臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群及び評価時点別に算出した．また，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の「臨床的に問題となる可能性がある異常値（PCSA）」は一覧表に印を付け示した．

表 2.7.6.27-2　治験スケジュール（BIA-91067-123 試験）

PROCEDURES	Screening	Admission (Day 0)	Days 1-10, pre-dose	Days 1-10, dosing	Day 11												24 h (Day 12)	Days 12-17, pre-dose	Days 12-17, dosing	Day 11	Day 18											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	X															X															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
Complete neurological examination	X																															
12-lead ECG	X	X																													X	X
Haematology	X	X	X[3]														X	X[3]													X	X
Biochemistry	X	X	X[3]														X	X[3]													X	X
Coagulation	X																															
Urinalysis	X	X	X[3]														X	X[3]													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					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X[5]					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X[3]			
Blood sampling for BIA 9-1067 & COMT assays			X[1]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[1]		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 levodopa/carbidopa 100/25						X[4]																										
Administration of levodopa/benserazide 100/25																				X[4]												

[1] On Days 1, 4, 7, 10, 13, 15 and 17; [2] On admission to the treatment period, after confirmation of the selection criteria; [3] Before BIA 9-1067 administration; [4] Levodopa/carbidopa 100/25 and levodopa/benserazide 100/25 were administered 12 h after the BIA 9-1067/placebo dose. [5] on Days 10, 12 and 17 only.

BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；COMT = カテコール-*O*-メチル基転移酵素；ECG = 心電図；HBs = B 型肝炎表面；Ag = 抗原；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；Ab = 抗体；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン.

出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Flow-chart 1］

2.7.6.27.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 122 名のうち，74 名が組み入れられて治験薬を 1 回以上投与され，72 名が治験を完了した．残り 2 名のうち 1 名（オピカポン 5 mg 群）は Day 4 の投与後に被験者からの申し出により治験を中止し，もう 1 名（オピカポン 15 mg 群）は Day 16 の投与後に有害事象（関節捻挫）を発現し，治験を中止した．治験を中止したいずれの被験者も，同じ性別の予備被験者と交代した．

組み入れられた 74 名の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．

Randomised set は，治験に組み入れられ，無作為割付されたすべての被験者とし，74 名（プラセボ群 18 名，オピカポン 5 mg 群 19 名，オピカポン 15 mg 群 19 名及びオピカポン 50 mg 群 18 名）であった．

Pharmacokinetic/pharmacodynamic set は，無作為割付され，評価可能なレボドパの薬物動態データが得られた被験者とし，73 名（プラセボ群 18 名，オピカポン 5 mg 群 18 名，オピカポン 15 mg 群 19 名及びオピカポン 50 mg 群 18 名）が採用された．

Safety set は，無作為割付され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（治験を中止した被験者を含む）とし，74 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomised set の人口統計学的特性を表 2.7.6.27-3 に示した．

表 2.7.6.27-3　人口統計学的特性（BIA-91067-123 試験）

解析対象集団：Randomised set

Parameter (unit)	Statistics / Category	Placebo	BIA 9-1067 5 mg	BIA 9-1067 15 mg	BIA 9-1067 50 mg	Overall
	N	**18**	**19**	**19**	**18**	**74**
AGE (years)	Mean (SD)	31.4 (10.9)	31.6 (8.6)	31.4 (8.4)	30.0 (9.6)	31.1 (9.3)
	Min	18	19	19	18	18
	Max	43	44	44	45	45
HEIGHT (cm)	Mean (SD)	171.6 (7.6)	169.7 (9.1)	169.8 (10.8)	170.3 (9.6)	170.3 (9.2)
	Min	158	154	153	158	153
	Max	185	192	197	190	197
WEIGHT (kg)	Mean (SD)	71.1 (12.7)	66.2 (11.3)	71.3 (9.9)	66.5 (11.9)	68.8 (11.5)
	Min	47	51	56	46	46
	Max	99	87	86	95	99
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	24.0 (3.0)	22.8 (2.4)	24.7 (2.1)	22.8 (3.1)	23.6 (2.7)
	Min	18.8	19.4	21.6	18.4	18.4
	Max	29.1	26.7	29.0	28.9	29.1
SEX	Male, N (%)	9 (50.0)	9 (47.4)	9 (47.4)	9 (50.0)	36 (48.6)
	Female, N (%)	9 (50.0)	10 (52.6)	10 (52.6)	9 (50.0)	38 (51.4)
RACE	White/Caucasian, N (%)	17 (94.4)	19 (100)	18 (94.7)	17 (94.4)	71 (95.9)
	Black or African American, N (%)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (2.7)
	Asian, N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.4)

BIA 9-1067 = オピカポン；BMI = 体格指数；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 3］

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 18 名，オピカポン 5 mg 群が 19 名，オピカポン 15 mg 群が 19 名及びオピカポン 50 mg 群が 18 名であった．これら 74 名のうち，治験を完了した 72 名（各投与群 18 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（オピカポン又はプラセボ）が Day 1～Day 18 の夕に反復投与され，更にレボドパ／カルビドパが Day 11 に，レボドパ／ベンセラジドが Day 18 に，それぞれ前日のオピカポン又はプラセボ投与 12 時間後に併用単回投与された．治験を中止した 2 名のうち 1 名（オピカポン 5 mg 群）にはオピカポン 5 mg が Day 1～Day 4 の 4 日間反復投与され，レボドパ／カルビドパ及びレボドパ／ベンセラジドは投与されなかった．もう 1 名（オピカポン 15 mg 群）にはオピカポン 15 mg が Day 1～Day 16 の 16 日間反復投与され，Day 11 にレボドパ／カルビドパが併用単回投与されたが，レボドパ／ベンセラジドは投与されなかった．

2.7.6.27.3　　薬物動態及び薬力学の結果

薬物動態及び薬力学について，主解析及び感度解析の結果に問題となる違いは認められなかったため，本項では主解析の結果を示した．

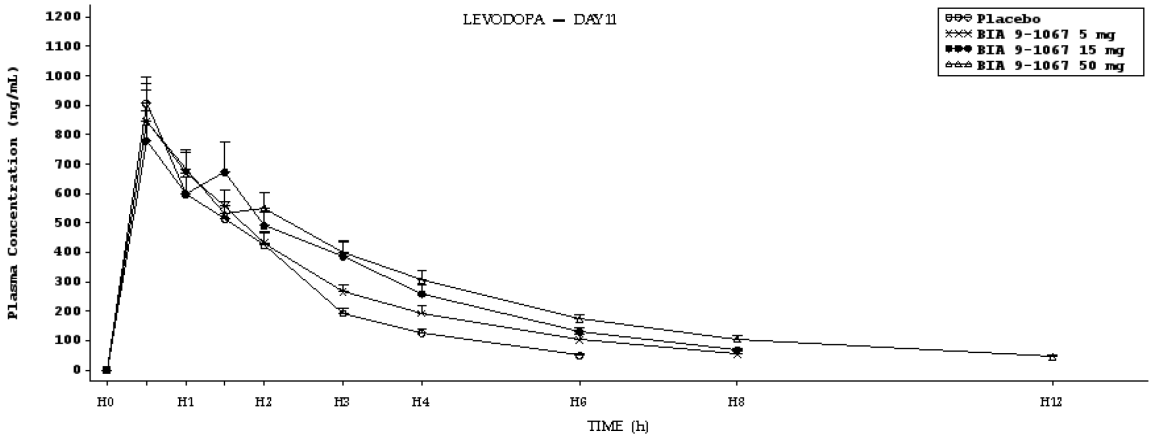
1） 薬物動態

（1） レボドパ

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 18）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき（Day 11）の血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.27-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.27-4 に示した．

オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパを単回投与したとき（Day 11）に，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 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，その T1/2 の平均値はオピカポンの用量依存的に延長して 1.4 時間（プラセボ併用時）～2.7 時間（オピカポン 50 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.27-1 健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-123 試験）



各投与群 n = 18（オピカポン 15 mg 群のみ n = 19）．
平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 8］

表 2.7.6.27-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（BIA-91067-123 試験）

Group		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L)	V/F (L/h)
Placebo	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean*	966.6	0.78	1788.3	1861.3	1.4	57.3	115.58
	SD	313.2	0.49	461.2	466.5	0.2	15.5	32.5
	CV%	32	63	26	25	16	27	28
	Min	570	0.5	1092.3	1145.7	0.9	35.7	68.6
	Median	905.5	0.5	1876.5	1959.4	1.4	51.1	112.45
	Max	1730	2	2745	2799.5	1.8	87.3	174.7
BIA 9-1067 5 mg	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean*	1026.8	1	2219.7	2332.3	1.9	45.9	127.99
	SD	445.2	0.84	616.4	634.9	0.3	12.6	36.24
	CV%	43	84	28	27	17	27	28
	Min	533	0.5	1174.8	1272.8	1.7	25	61.9
	Median	900.5	0.75	2223.9	2324.6	1.8	43.1	124.5
	Max	2400	4	3845.3	4002	2.8	78.6	198.6
BIA 9-1067 15 mg	N	19	19	19	19	19	19	19
	Mean*	1097.9	0.95	2584.3	2736.8	2.3	39.3	130.01
	SD	353.2	0.55	794.9	767	0.4	10.6	47.83
	CV%	32	58	31	28	18	27	37
	Min	442	0.5	1507.2	1776.2	1.5	23.8	61.2
	Median	1070	0.53	2444.2	2575.3	2.2	38.8	131.7
	Max	1720	2	4105	4206.3	3	56.3	244.7
BIA 9-1067 50 mg	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean*	1019.7	1	2975.9	3182.6	2.7	34.5	132.11
	SD	282.1	0.59	799	814.1	0.4	14.3	49.43
	CV%	28	59	27	26	16	41	37
	Min	511	0.5	1087	1171.8	2.1	23.4	74.7
	Median	1045	1	3094.8	3369.2	2.6	29.7	118.8
	Max	1620	2	4136	4271	3.6	85.3	273.3

*Arithmetic mean
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；T_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；$T_{1/2}$ = T1/2；SD = 標準偏差；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 7］

Day 11 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 2.7.6.27-5 に示した.

レボドパの Cmax について，検討したいずれの用量（5，15 及び 50 mg）のオピカポン併用時も，プラセボ併用時と比べて統計学的に有意な差は認められなかった.

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［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，レボドパの AUClast について 24%［1.24（1.06～1.44）］（オピカポン 5 mg 併用時）～65%［1.65（1.39～1.95）］（オピカポン 50 mg 併用時）であった.

また，レボドパの Tmax について，Kruskal-Wallis 検定の結果，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.27-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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-91067-123 試験）

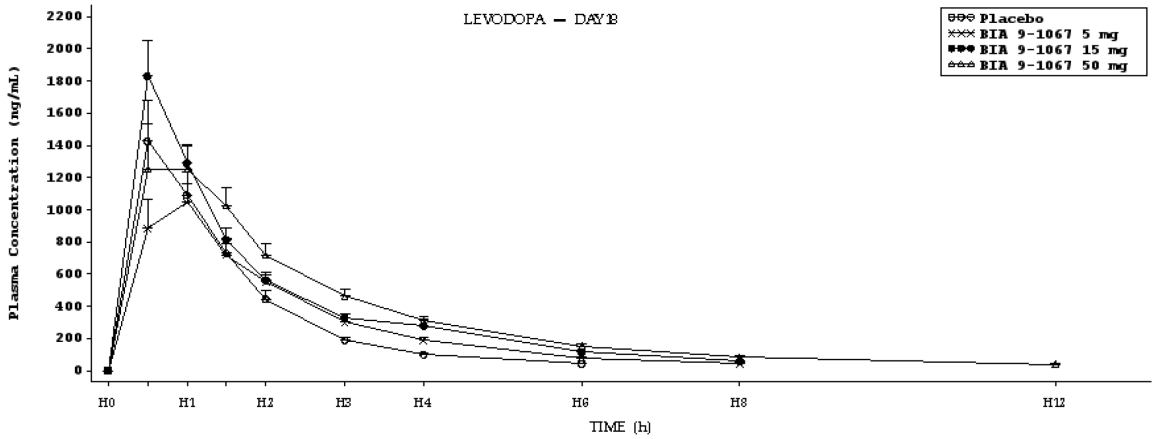
	Test / Reference		
Parameter (units)	**5 mg / placebo**	**15 mg / placebo**	**50 mg / placebo**
C_{max} (ng/mL)	1.03 (0.85 ; 1.25)	1.13 (0.94 ; 1.35)	1.06 (0.90 ; 1.26)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1.24 (1.06 ; 1.44)	1.43 (1.22 ; 1.68)	1.65 (1.39 ; 1.95)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	1.25 (1.08 ; 1.45)	1.46 (1.26 ; 1.70)	1.70 (1.44 ; 1.99)

Test = オピカポン併用，Reference = プラセボ併用．
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 8］

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 18）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき（Day 18）の血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.27-2 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.27-6 に示した．

オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジドを単回投与したとき（Day 18）に，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 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 1.5 時間（プラセボ併用時）～2.5 時間（オピカポン 50 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.27-2　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-123 試験）



各投与群 n = 18.
平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 9］

表 2.7.6.27-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中レボドパの薬物動態パラメータ（BIA-91067-123 試験）

Group		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L)	V/F (L/h)
Placebo	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean*	1770.3	0.89	2278.8	2360.3	1.5	46.4	94.97
	SD	741.2	0.47	730.4	738.9	0.7	14.4	52.69
	CV%	42	53	32	31	47	31	55
	Min	635	0.5	1243.1	1301.2	0.8	24.5	40.6
	Median	1575	0.75	2064.7	2161	1.3	46.3	85.6
	Max	3070	2	3999.4	4075.7	3.7	76.9	286.1
BIA 9-1067 5 mg	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean*	1379.8	1.08	2549.8	2660.9	1.9	39.6	104.36
	SD	605.1	0.52	586.6	593.2	0.6	10	35.2
	CV%	44	48	23	22	31	25	34
	Min	564	0.5	1427.7	1561.8	1.2	27	64.3
	Median	1255	1	2675.6	2807.7	1.7	35.7	96.15
	Max	2640	2	3572.9	3707.9	3.8	64	184.6
BIA 9-1067 15 mg	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean*	2118.3	0.7	3521.1	3655.9	2.2	28	88.61
	SD	573.4	0.3	557.7	553.1	0.8	4.4	33.36
	CV%	27	44	16	15	35	16	38
	Min	1290	0.42	2598.5	2717.7	1.2	20.9	51
	Median	1975	0.51	3554.7	3677.2	2.2	27.2	85.65
	Max	3450	1.5	4695.6	4775.8	4.6	36.8	182.6
BIA 9-1067 50 mg	N	18	18	18	18	18	18	18
	Mean*	1813.7	1.08	3819.7	3979.5	2.5	28.5	99.97
	SD	811.3	0.62	1391.5	1406.1	0.5	12.4	40.16
	CV%	45	58	36	35	19	43	40
	Min	653	0.5	1308.9	1399.5	1.7	13	43.3
	Median	1650	1	3529.1	3676.8	2.6	27.2	100.25
	Max	3820	3	7482.1	7706.9	3.5	71.5	208.9

*Arithmetic mean
BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；T_{max} = Tmax；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-inf} = AUCinf；$T_{1/2}$ = T1/2；SD = 標準偏差；CV% = 変動係数（%）；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 9］

Day 18 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 2.7.6.27-7 に示した.

レボドパの Cmax について，オピカポン 15 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて顕著な増加が認められ，その増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 27%［1.27（1.03～1.57）］であった.

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 15 mg 併用時及びオピカポン 50 mg 併用時ではプラセボ併用時と比べて統計学的に有意な増加が認められた．レボドパの AUClast の増加率は 14%［1.14（0.98～1.34）］（オピカポン 5 mg 併用時）～65%［1.65（1.36～2.01）］（オピカポン 50 mg 併用時）であった.

また，レボドパの Tmax について，Kruskal-Wallis 検定の結果，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.27-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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 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-91067-123 試験）

	Test/Reference		
Parameter (units)	**5 mg / placebo**	**15 mg / placebo**	**50 mg / placebo**
C_{max} (ng/mL)	0.78 (0.60 ; 1.01)	1.27 (1.03 ; 1.57)	1.02 (0.78 ; 1.32)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1.14 (0.98 ; 1.34)	1.60 (1.39 ; 1.84)	1.65 (1.36 ; 2.01)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	1.15 (0.98 ; 1.34)	1.60 (1.40 ; 1.84)	1.66 (1.37 ; 2.01)

Test = オピカポン併用，Reference = プラセボ併用．
C_{max} = Cmax；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 10］

（2）　3-OMD

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 18）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき（Day 11）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（Day 18）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，Day 11 について表 2.7.6.27-8 に，Day 18 について表 2.7.6.27-9 に示した．

Day 11 及び Day 18 のいずれでも，オピカポンの用量依存的に 3-OMD の Cmax 及び AUClast の平均値は減少し，検討したすべての用量で，オピカポン併用時とプラセボ併用時との差は統計学的に有意であった．

表 2.7.6.27-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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-91067-123 試験）

	Test / Reference		
Parameter (units)	**5 mg / placebo**	**15 mg / placebo**	**50 mg / placebo**
C_{max} (ng/mL)	0.62 (0.53 ; 0.72)	0.35 (0.29 ; 0.42)	0.19 (0.16 ; 0.23)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)	0.61 (0.53 ; 0.70)	0.35 (0.30 ; 0.41)	0.17 (0.14 ; 0.22)

Test = オピカポン併用，Reference = プラセボ併用.
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；$AUC_{0\text{-}t}$ = AUClast.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 12］

表 2.7.6.27-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの 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-91067-123 試験）

	Test/Reference		
Parameter (units)	**5 mg / placebo**	**15 mg / placebo**	**50 mg / placebo**
C_{max} (ng/mL)	0.46 (0.39 ; 0.53)	0.29 (0.25 ; 0.34)	0.17 (0.13 ; 0.21)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)	0.44 (0.38 ; 0.52)	0.30 (0.25 ; 0.35)	0.16 (0.13 ; 0.19)

Test = オピカポン併用，Reference = プラセボ併用.
3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；$AUC_{0\text{-}t}$ = AUClast.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 14］

（3）　オピカポン及びその代謝物

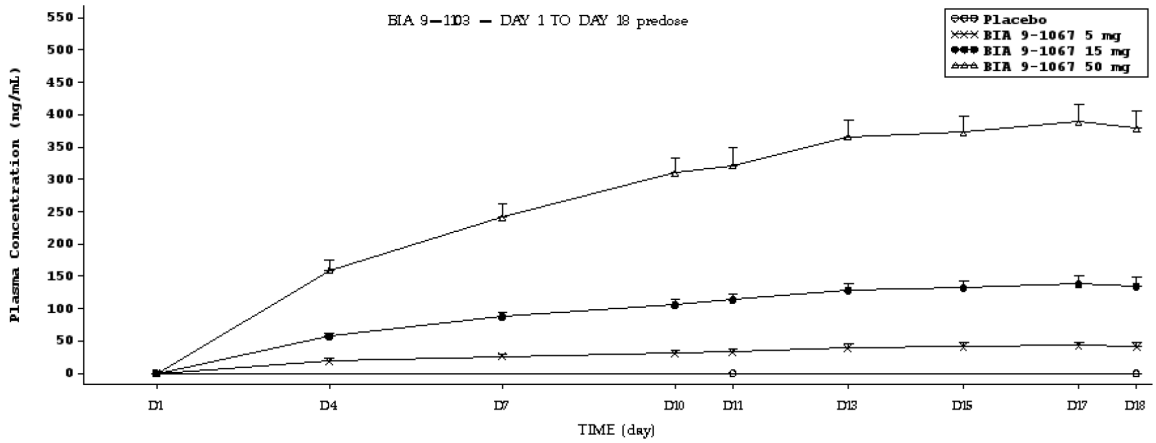
オピカポンの代謝物である BIA 9-1079 及び BIA 9-1106 の血漿中濃度はほとんどが定量下限未満であったため，これら代謝物の薬物動態プロファイル及び薬物動態パラメータは示さなかった．更に，オピカポン（未変化体）については薬物動態の評価可能な時点が少なかったため，正式な薬物動態解析を行わなかった．

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 18）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき（Day 11）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（Day 18）の Day 1 から Day 18 のオピカポン又はプラセボ投与前の血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移を図 2.7.6.27-3 に示した．また，オピカポン投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき

（Day 11）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（Day 18）の血漿中BIA 9-1103濃度の推移を，Day 11について図2.7.6.27-4，Day 18について図2.7.6.27-5に示した．

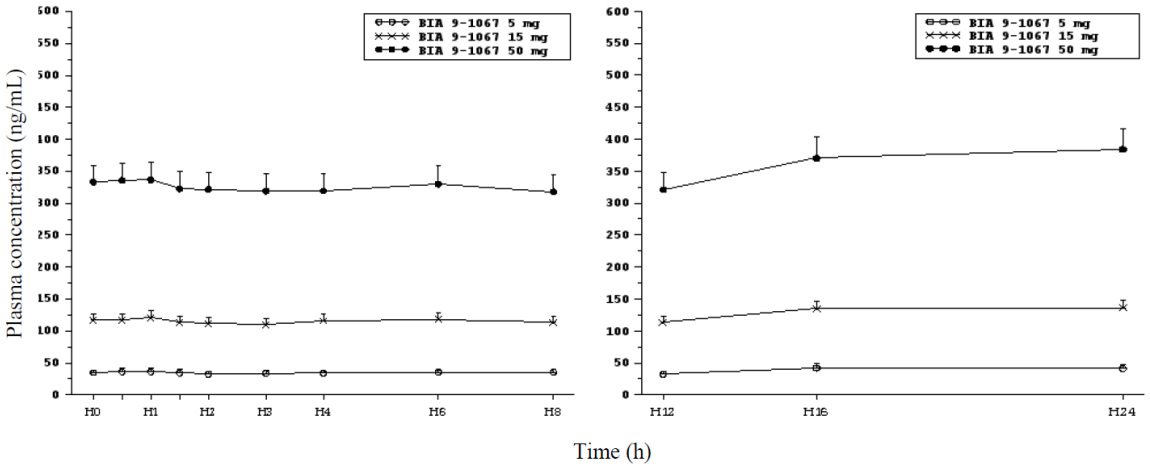
血漿中 BIA 9-1103 濃度は，オピカポン 5，15 又は 50 mg を 1 日 1 回反復投与したときにオピカポンの用量依存的に増加した．

図 2.7.6.27-3　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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 Day 1 から Day 18 のオピカポン又はプラセボ投与前の血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-123 試験）



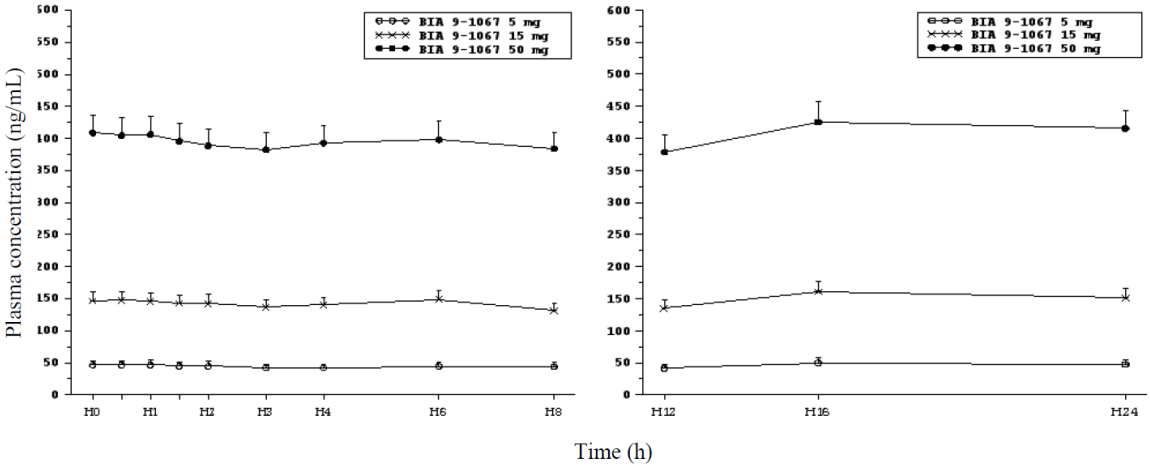
各投与群 n = 18（オピカポン 15 mg 群のみ n = 19）．
平均値＋標準誤差
Day 11：オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与．
Day 18：オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与．
BIA 9-1067 = オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 16］

図 2.7.6.27-4　健康成人を対象にオピカポン（5，15 又は 50 mg）の 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-123 試験）



各投与群 n = 18（オピカポン 15 mg 群のみ n = 19）.
平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン；H0 = レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 14］

図 2.7.6.27-5　健康成人を対象にオピカポン（5，15 又は 50 mg）の 1 日 1 回反復投与による定常状態下で，オピカポン投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-123 試験）



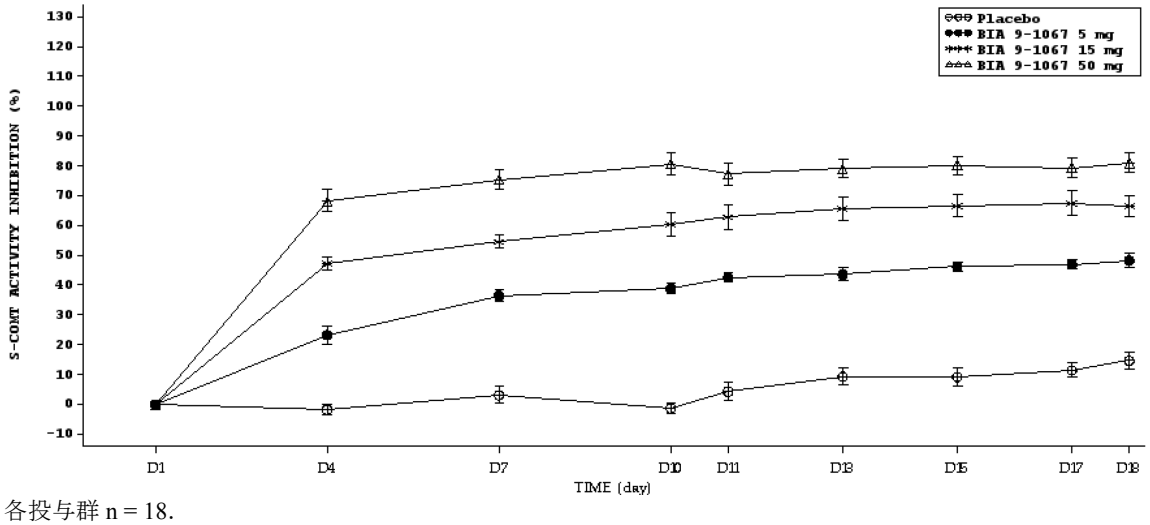
各投与群 n = 18.
平均値＋標準誤差
BIA 9-1067 = オピカポン；H0 = レボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 15］

2)　薬力学

健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 mg）又はプラセボの 1 日 1 回反復投与（Day 1～Day 18）による定常状態下で，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／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 Day 1 から Day 18 のオピカポン又はプラセボ投与前の S-COMT 活性阻害率の推移を図 2.7.6.27-6 に示した．また，オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したとき（Day 11）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（Day 18）の S-COMT 活性阻害率の推移を，Day 11 について図 2.7.6.27-7，Day 18 について図 2.7.6.27-8 に示した．

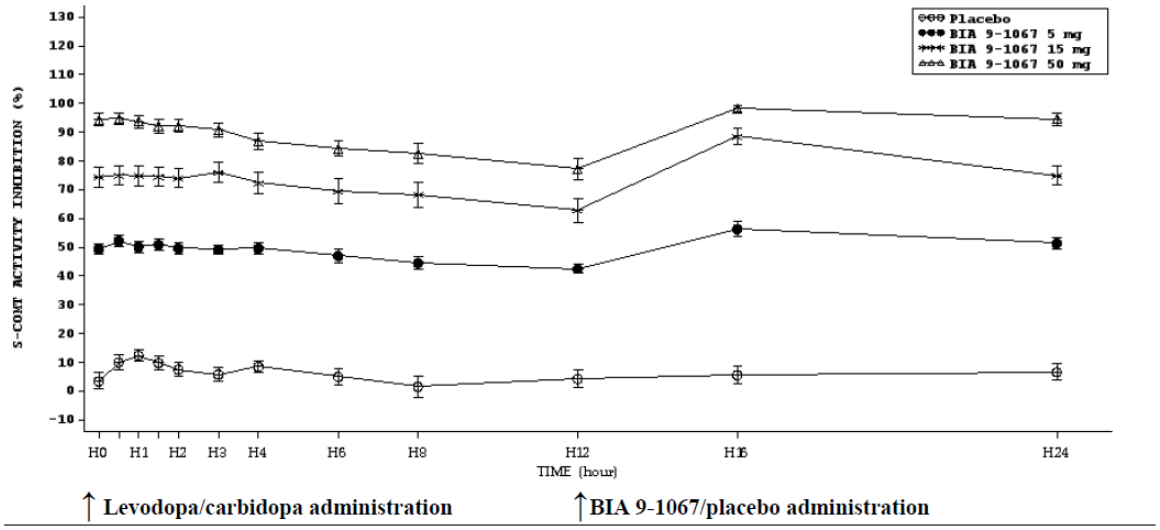
オピカポン（5，15 及び 50 mg）の 1 日 1 回投与と併用して，Day 11 にレボドパ／カルビドパを単回経口投与し，Day 18 にレボドパ／ベンセラジドを単回経口投与したとき，オピカポンの用量依存的な S-COMT 活性阻害作用が，18 日目まで長期にわたって持続的に認められた．

図 2.7.6.27-6　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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 Day 1 から Day 18 のオピカポン又はプラセボ投与前の S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-123 試験）



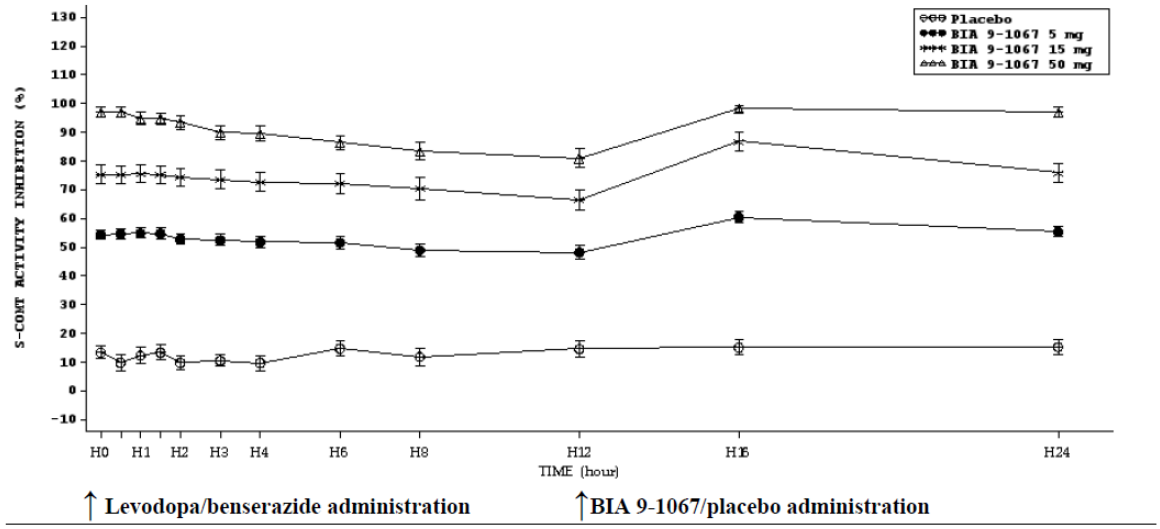
各投与群 n = 18.
平均値±標準誤差
Day 11：オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与.
Day 18：オピカポン又はプラセボ投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与.
BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 1］

図 2.7.6.27-7　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-123 試験）



各投与群 n = 18（オピカポン 15 mg 群のみ n = 19）.
平均値±標準誤差
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 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 2］

図 2.7.6.27-8　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を単回投与したときの S-COMT 活性阻害率の推移（BIA-91067-123 試験）



各投与群 n = 18.
平均値±標準誤差
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 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 3］

Day 11 及び Day 18 での S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）及び最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の要約統計量を表 2.7.6.27-10 に，Emax%の投与群間差の点推定値，標準誤差及び 95%信頼区間を表 2.7.6.27-11 に示した．

Day 11 にレボドパ／カルビドパを単回投与したとき，TEmax の平均値は 5 時間（オピカポン 50 mg 群）～12 時間（オピカポン 15 mg 群）で，Emax%は 58%（オピカポン 5 mg 群）～99%（オピカポン 50 mg 群）であった．

Day 18 にレボドパ／ベンセラジドを単回投与したとき，TEmax の平均値は 3 時間（オピカポン 50 mg 群）～13 時間（オピカポン 15 mg 群）で，Emax%は 62%（オピカポン 5 mg 群）～99%（オピカポン 50 mg 群）であった．

Day 11 及び Day 18 のいずれでも，Emax%はオピカポンの用量依存的に上昇し，検討したすべての用量のオピカポン群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた（有意水準 0.05）．また，オピカポンの用量群間の比較では，オピカポンの用量増加に応じて，Emax%の用量群間の差は小さくなる傾向がみられた（オピカポン 50 mg 群と 15 mg 群の差は，オピカポン 15 mg 群と 5 mg 群の差より小さかった）．

表 2.7.6.27-10　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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 S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）及び最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の要約統計量（BIA-91067-123 試験）

Treatment group	S-COMT activity inhibition											
	E_{max} (%)						T_{Emax} (hours)					
	Day 11			Day 18			Day 11			Day 18		
	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM
Placebo	18	7.26	21.56	18	19.82	14.56	18	6.472	7.777	18	8.667	8.967
BIA 9-1067 5 mg	18	57.97	9.46	18	61.82	7.91	18	9.306	7.712	18	13.056	7.027
BIA 9-1067 15 mg	19	88.60	12.95	18	86.84	13.66	19	11.947	6.996	18	13.333	6.136
BIA 9-1067 50 mg	18	98.99	4.30	18	99.20	3.41	18	5.333	9.101	18	3.111	7.332

N = number of subjects; SEM = standard error of the mean.
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%；T_{Emax} = TEmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 4］

表 2.7.6.27-11　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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 S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の投与群間差の点推定値，標準誤差及び 95%信頼区間（BIA-91067-123 試験）

PARAMETER	VISIT	P VALUE	TREATMENT	POINT ESTIMATE	STANDARD ERROR	95%CI LOWER	95%CI UPPER	P VALUE (DOSE GROUP)
E_{max}	DAY 11	<.0001	BIA 9-1067 5 mg vs placebo	50.71	4.53	38.77	62.64	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs placebo	81.34	4.47	69.57	93.12	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs placebo	91.73	4.53	79.79	103.66	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs BIA 9-1067 5 mg	30.64	4.47	18.86	42.41	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 5 mg	41.02	4.53	29.09	52.95	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 15 mg	10.38	4.47	-1.39	22.16	p=0.1031
E_{max}	DAY 18	<.0001	BIA 9-1067 5 mg vs placebo	42.00	3.62	32.46	51.55	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs placebo	67.03	3.62	57.48	76.57	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs placebo	79.38	3.62	69.84	88.93	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs BIA 9-1067 5 mg	25.03	3.62	15.48	34.57	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 5 mg	37.38	3.62	27.83	46.92	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 15 mg	12.35	3.62	2.81	21.90	p=0.0059

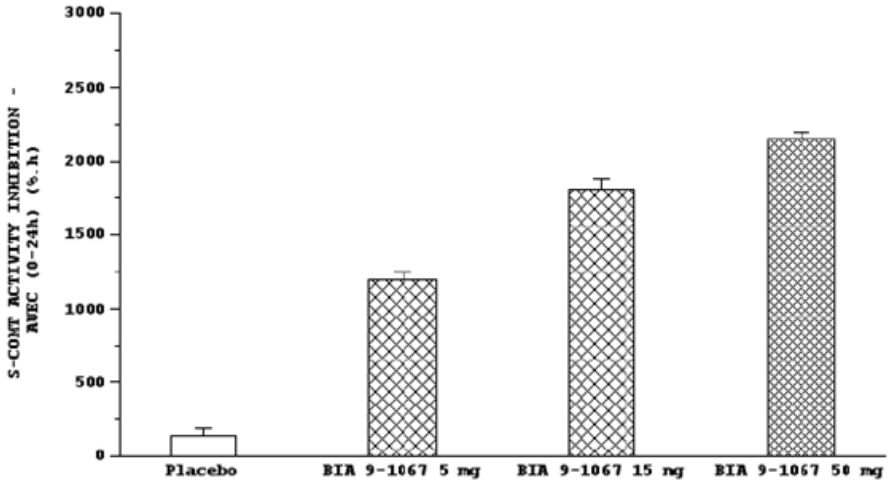
BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} = Emax%；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 5］

Day 11 及び Day 18 での S-COMT 活性阻害率の AUEC（AUEC24h%）を図 2.7.6.27-9 に，AUEC24h%の投与群間差の点推定値，標準誤差及び 95%信頼区間を表 2.7.6.27-12 に示した．

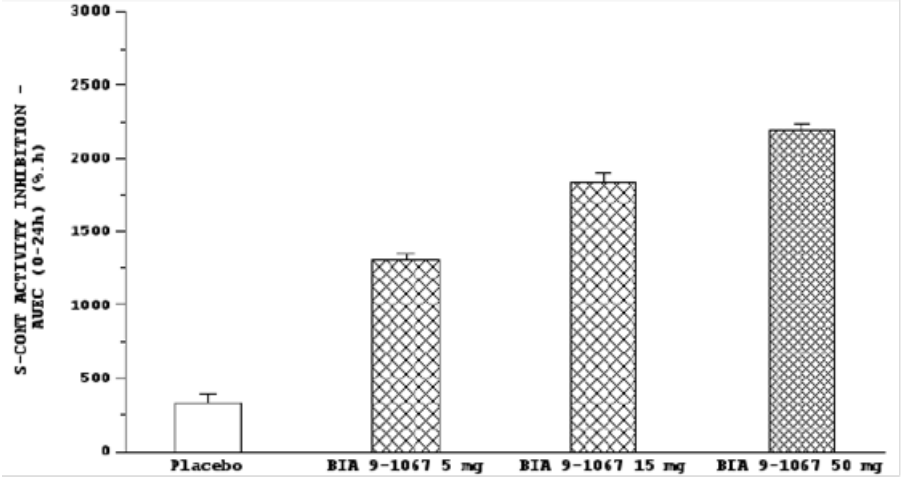
Day 11 及び Day 18 のいずれでも，AUEC24h%はオピカポンの用量依存的に増加し，検討したすべての用量のオピカポン群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた（有意水準 0.05）．また，オピカポンの用量群間の比較では，オピカポンの用量増加に応じて，AUEC24h%の用量群間の差は小さくなる傾向がみられた（オピカポン 50 mg 群と 15 mg 群の差は，オピカポン 15 mg 群と 5 mg 群の差より小さかった）．

図 2.7.6.27-9　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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 S-COMT 活性阻害率の AUEC（AUEC24h%）（BIA-91067-123 試験）

＜Day 11＞



＜Day 18＞



各投与群 n = 18（Day 11 のオピカポン 15 mg 群のみ n = 19）.
平均値±標準誤差
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；AUEC (0-24h) (%.h) = AUEC24h%.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Figure 6，Figure 7］

表 2.7.6.27-12　健康成人を対象にオピカポン（5，15 若しくは 50 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投与 12 時間後にレボドパ／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 S-COMT 活性阻害率の AUEC（AUEC24h%）の投与群間差の点推定値，標準誤差及び 95%信頼区間（BIA-91067-123 試験）

						95%CI		
PARAMETER	VISIT	P VALUE	TREATMENT	POINT ESTIMATE	STANDARD ERROR	LOWER	UPPER	P VALUE (DOSE GROUP)
AUEC(0-24h)	DAY 11	<.0001	BIA 9-1067 5 mg vs placebo	1061.02	84.63	838.20	1283.84	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs placebo	1667.18	83.51	1447.32	1887.05	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs placebo	2015.58	84.63	1792.76	2238.40	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs BIA 9-1067 5 mg	606.17	83.51	386.30	826.03	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 5 mg	954.56	84.63	731.74	1177.38	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 15 mg	348.40	83.51	128.53	568.26	p=0.0005
AUEC(0-24h)	DAY 18	<.0001	BIA 9-1067 5 mg vs placebo	968.58	79.92	758.09	1179.06	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs placebo	1496.56	79.92	1286.08	1707.04	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs placebo	1861.92	79.92	1651.43	2072.40	p=<.0001
			BIA 9-1067 15 mg vs BIA 9-1067 5 mg	527.98	79.92	317.50	738.47	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 5 mg	893.34	79.92	682.85	1103.82	p=<.0001
			BIA 9-1067 50 mg vs BIA 9-1067 15 mg	365.35	79.92	154.87	575.84	p=0.0001

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；AUEC(0-24h) = AUEC24h%；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 6］

2.7.6.27.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集期間は，治験薬投与開始後から事後検査時までとした．

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

治験薬投与前には発現しておらず治験薬投与後 72 時間以内に発現した有害事象，又は治験薬投与前から発現していたが治験薬投与後 72 時間以内に悪化がみられた有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した．

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

（1） 有害事象の要約

有害事象は，プラセボ群では 6 名（33.3%）に発現したのに対し，オピカポンの各用量群では 5 mg 群 12 名（63.2%），15 mg 群 9 名（47.4%）及び 50 mg 群 5 名（27.8%）に発現した．全体で 44 件の有害事象が報告された．このうち 41 件が TEAE で 29 名（39.2%）に発現した．TEAE は，プラセボ群では 3 名に 4 件発現したのに対し，オピカポン群全体で 26 名に 37 件発現した．すべての被験者が事後検査時までに回復した．

プラセボ群の 1 名に重篤な有害事象が 1 件（顔面神経麻痺）発現した．当該被験者は同様の事象を 12 年前にも発現していた．なお，当該事象の発現日は治験薬最終投与日（Day 18）の 4 日後であり，当該事象は TEAE ではなかった．

治験中止の原因となった有害事象は，オピカポン 15 mg 群の 1 名に発現した中等度の TEAE 1 件（関節捻挫）であったが，当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．

（2） 有害事象の分析

TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.27-13 に示した．

TEAE の投与群別の内訳は，プラセボ群 3 名（16.7%）4 件，オピカポン 5 mg 群 12 名（63.2%）17 件，オピカポン 15 mg 群 9 名（47.4%）12 件，オピカポン 50 mg 群 5 名（27.8%）8 件であった．

最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛（8 名 8 件）であり，次いで悪心（5 名 5 件），背部痛（2 名 2 件）及び下痢（2 名 2 件）であった．

TEAE の程度別の内訳は，軽度が 31 件，中等度が 10 件であった．中等度の TEAE の投与群別の内訳は，オピカポン 5 mg 群 4 件，オピカポン 15 mg 群 3 件，オピカポン 50 mg 群 3 件であり，プラセボ群では認められなかった．

TEAE と治験薬との因果関係は，14 件が「関連なし」，3 件が「多分関連なし」，19 件が「関連ないともいえない」，5 件が「多分関連あり」であった．治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，プラセボ群 4 件（「関連ないともいえない」3 件及び「多分関連あり」1 件），オピカポン 5 mg 群 8 件（「関連ないともいえない」6 件及び「多分関連あり」2 件），オピカポン 15 mg 群 5 件（「関連ないともいえない」5 件），オピカポン 50 mg 群 7 件（「関連ないともいえない」5 件及び「多分関連あり」2 件）であった．

以上の結果から，オピカポン 5～50 mg を 1 日 1 回反復投与し，その定常状態下でレボドパ／カルビドパ及びレボドパ／ベンセラジドを単回投与したときの TEAE に，オピカポンの用量による明らかな影響は認められなかった．

表 2.7.6.27-13　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-123 試験）

解析対象集団：Safety set

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	Placebo (N=18)		BIA 9-1067 5 mg (N=19)		BIA 9-1067 15 mg (N=19)		BIA 9-1067 50 mg (N=18)	
		n (%)	AE	n (%)	AE	n (%)	AE	n (%)	AE
ALL	**ALL**	**3 (16.7)**	**4**	**12 (63.2)**	**17**	**9 (47.4)**	**12**	**5 (27.8)**	**8**
心臓障害	ALL	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	動悸	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
眼障害	ALL	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	眼瞼痙攣	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃腸障害	ALL	0 (0.0)	0	4 (21.1)	4	4 (21.1)	4	1 (5.6)	1
	下痢	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	痔核	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	悪心	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	4 (21.1)	4	1 (5.6)	1
	嘔吐	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
全身障害および投与局所様態	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
	無力症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
感染症および寄生虫症	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2	0 (0.0)	0
	膀胱炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
	咽頭炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	ALL	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
	関節捻挫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
	四肢損傷	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査	ALL	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	ALL	0 (0.0)	0	3 (15.8)	3	2 (10.5)	2	0 (0.0)	0
	関節痛	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	背部痛	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
	筋肉痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
	重感	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

A treatment-emergent adverse event is an event that occurs either in the 72 hours after dosing or that was present prior to dosing but exacerbated within 72 hours after dosing.

事象名：MedDRA/J ver 12.0

BIA 9-1067＝ オピカポン；n＝ 発現被験者数；AE＝ 発現件数.

出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 17］

表 2.7.6.27-13　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-123 試験）（続き）

解析対象集団：Safety set

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	Placebo (N=18)		BIA 9-1067 5 mg (N=19)		BIA 9-1067 15 mg (N=19)		BIA 9-1067 50 mg (N=18)	
		n (%)	AE	n (%)	AE	n (%)	AE	n (%)	AE
神経系障害	ALL	2 (11.1)	2	6 (31.6)	6	2 (10.5)	2	2 (11.1)	3
	注意力障害	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	浮動性めまい	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
	頭痛	1 (5.6)	1	5 (26.3)	5	1 (5.3)	1	1 (5.6)	1
	錯感覚	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
	失神寸前の状態	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
	傾眠	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
精神障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
	不眠症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
腎および尿路障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	多尿	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
生殖系および乳房障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
	月経困難症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	ALL	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
	そう痒症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
血管障害	ALL	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1
	起立性低血圧	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1

A treatment-emergent adverse event is an event that occurs either in the 72 hours after dosing or that was present prior to dosing but exacerbated within 72 hours after dosing.

事象名：MedDRA/J ver 12.0

BIA 9-1067＝ オピカポン；n＝ 発現被験者数；AE＝ 発現件数.

出典［総括報告書 5.3.3.4-12（BIA-91067-123 試験）Table 17］

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

本治験では死亡は認められなかった．

プラセボ群の 1 名に 1 件の重篤な有害事象（顔面神経麻痺）が発現した．治験薬最終投与後 72 時間超に発現したため，当該事象は TEAE ではなかった．当該被験者は同様の事象を 12 年前にも発現しており，治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された．

治験中止の原因となった有害事象は，オピカポン 15 mg 群の 1 名に発現した中等度の TEAE 1 件（関節捻挫）であったが，当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．

3） 臨床検査値

治験期間中に，いずれの臨床検査項目でも，臨床的に重要な変動は認められなかった．

個々の被験者の臨床検査値では，オピカポン 5 mg 群の 1 名に，臨床的に問題となると判断された異常値が認められた．当該被験者は，治験薬投与開始から約 9 日後の時点で血中のクレアチンホスホキナーゼが基準値上限の 6.6 倍（1132 IU/L）に増加し，中等度の TEAE（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の因果関係は否定でき，重要な身体的活動に関連した TEAE と考えられると報告された．PCSA には該当せず，発現から 1.5 日以内に自然に回復した．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの結果から，いずれのパラメータについても，投与群間で臨床的に問題となると判断された変動は認められなかった．

個々の被験者のバイタルサインでは，オピカポン 50 mg 群の 1 名で，治験担当医師により臨床的に問題となると判断された PCSA が 1 件認められた．当該被験者は，治験薬投与開始から約 9.5 日後の時点（Day 11 のレボドパ／カルビドパ投与 1 時間後）で収縮期血圧が 72 mmHg 及び拡張期血圧が 42 mmHg に低下し，中等度の TEAE（起立性低血圧）として報告された．当該事象は仰臥位に体位変換後 5 分以内に回復し，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された．

12 誘導心電図及び理学的検査では，臨床的に問題となると判断された変化は認められなかった．

2.7.6.27.5 結論

新規のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬であるオピカポンの定常状態下でオピカポン投与 12 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 即放性製剤のいずれを単回経口投与したときも，プラセボと比べてレボドパの AUC を最大で 65%増加（オピカポン 50 mg 併用時）させた．また，オピカポン投与 12 時間後にレボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドのいずれを単回経口投与したときも，オピカポンは用量依存的に，3-OMD の Cmax 及び AUC の平均値を統計学的に有意に減少させ，S-COMT 活性を最大 99%阻害（オピカポン 50 mg 併用時）することが確認された．報告された有害事象のほとんどが軽度であった．本治験の条件で，オピカポンの忍容性プロファイルは良好であった．以上の結果から，レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジドを投与中のパーキンソン病患者に対し，オピカポンはレボドパの補助薬として治療上の有用性があると考えられる．

2.7.6.28 The effect of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa pharmacokinetics when administered with immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa in healthy subjects（BIA-91067-124 試験）（評価資料）

2.7.6.28.1 試験方法の概要

表 2.7.6.28-1 試験方法の概要（BIA-91067-124 試験）

治験の標題	The effect of BIA 9-1067 at steady-state on the levodopa pharmacokinetics when administered with immediate-release 100/25 mg levodopa/carbidopa in healthy subjects
治験実施計画書番号	BIA-91067-124
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Lopes N, Nunes T, et al. Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70:1059-71.
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2011 年 9 月 9 日 （最後の被験者の治験終了日）：2012 年 1 月 9 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ Opicapone（OPC，BIA 9-1067；以下，オピカポン）25，50 及び 75 mg を 1 日 1 回反復投与したときのレボドパの薬物動態への影響をプラセボ及びエンタカポン（ENT）200 mg と比較検討する． 副次目的： ・ オピカポン 25，50 及び 75 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）及びカルビドパの薬物動態への影響をプラセボ及び ENT 200 mg と比較検討する． ・ 健康成人を対象に，オピカポン 25，50 及び 75 mg を 1 日 1 回反復投与したときの赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素（S-COMT）活性への影響をプラセボ及び ENT 200 mg と比較検討する． ・ 健康成人を対象に，オピカポン 25，50 及び 75 mg を 1 日 1 回反復投与したときの忍容性及び安全性をプラセボ及び ENT 200 mg と比較検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与
治験方法	本治験では，80 名の健康成人を性別が均等になるように各グループ 20 名の 4 つのグループに分け，グループごとに実薬群（ENT 200 mg 群若しくはオピカポン群）16 名又はプラセボ群 4 名に無作為割付した． 第 1 グループ（20 名） ・ ENT 200 mg 群（16 名：男性 8 名，女性 8 名） ・ プラセボ群（4 名：男性 2 名，女性 2 名） 第 2 グループ（20 名） ・ オピカポン 25 mg 群（16 名：男性 8 名，女性 8 名） ・ プラセボ群（4 名：男性 2 名，女性 2 名） 第 3 グループ（20 名） ・ オピカポン 50 mg 群（16 名：男性 8 名，女性 8 名） ・ プラセボ群（4 名：男性 2 名，女性 2 名） 第 4 グループ（20 名） ・ オピカポン 75 mg 群（16 名：男性 8 名，女性 8 名） ・ プラセボ群（4 名：男性 2 名，女性 2 名） 本治験は，スクリーニング期［治験薬投与開始 21 日前（Day -21）～Day -1］，投与期［外来期（Day 1～Day 10），入所期（Day 11～Day 13）］及び事後検査［薬物動態用最終採血（Day 13）又は早期中止の 5～9 日後］で構成した．

表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（BIA-91067-124 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	投与期： 外来期：被験者は Day 1～Day 10 に毎夜来所し，オピカポン又はプラセボを投与された． 入所期：Day 11 の夜に入所し，オピカポン又はプラセボを投与された．被験者は Day 12 に，レボドパ／カルビドパとプラセボを 1 日 3 回併用投与又はレボドパ／カルビドパと ENT を 1 日 3 回併用投与された．Day 13 の朝，Day 12 の 3 回目投与 14 時間後の規定の観察・検査完了後に退所した．
被験者数	計画時：80 名 解析時：薬物動態解析 79 名，薬力学解析 78 名，安全性解析 80 名 ENT 200 mg 群 16 名 オピカポン 25 mg 群 16 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 50 mg 群 16 名（うち 1 名は薬力学解析から除外） オピカポン 75 mg 群 16 名 プラセボ群 16 名
対象	健康成人
選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． ・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 ・ 体格指数 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 ・ 健康成人（既往歴，理学的検査，臨床検査結果，バイタルサイン，神経学的検査及び 12 誘導心電図に基づき，治験担当医師が判断） ・ スクリーニング時に 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 ・ スクリーニング及び投与期開始時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者 ・ 妊娠可能な場合［3 カ月以上不妊又は閉経（卵胞刺激ホルモンが>30 IU/L）後 1 年以上経過している女性を除く］，非ホルモン療法の適切な避妊（殺精子剤付の子宮内避妊具，コンドーム又は子宮頸キャップ）を，治験期間を通して使用する女性 ・ 妊娠可能な場合，スクリーニング時の妊娠検査（血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）並びに外来期及び入所期の尿妊娠検査が陰性の女性 ・ 非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者 ・ 治験担当医師及び検査スタッフとの意思疎通が可能で，治験期間を通して治験の要求に応じることが可能な者 ・ 同意文書に自ら署名が可能な者 ・ 生物医学実験についてフランスの法律に同意し，フランスの社会保障に登録している者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． ・ 選択基準を満たさない又は臨床的に重要な手術歴，家族歴若しくはアトピーの既往歴がある者 ・ スクリーニング時又は投与期開始時に明らかな感染若しくは既知の炎症過程である悪心，嘔吐，下痢若しくは胸やけなどの急性消化器症状がみられる者 ・ ベジタリアン，ヴィーガン又は医療目的の食事制限をしている者 ・ 治験担当医師と確実なコミュニケーションが取れない者 ・ オピカポン，tolcapone，エンタカポン，レボドパ，カルビドパ，ベンセラジド又はあらゆる関連薬（製剤の添加剤も含む）に過敏症の既往歴があるだけでなく，あらゆる薬剤に対し血管性浮腫のような高度の過敏症があるなど治験の要求に応じることが難しい者 ・ 重要な心血管系，肝臓，腎臓，呼吸器系，消化器系，内分泌系，免疫系，皮膚，血液系，神経系又は精神系の疾患を有する者

表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（BIA-91067-124 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	・ 治験薬投与開始（Day 1）前 28 日以内に臨床的に問題となる病気にかかっていた，治験薬投与開始（Day 1）前 1 年以内に薬物依存又はアルコール依存の既往歴がある者 ・ 治験薬投与開始前 2 週間以内に 3 g/日までのアセトアミノフェンを除く処方箋薬又は市販薬（制酸薬を含む）を使用した者 ・ 1 日 50 g 超のアルコールを摂取する者（アルコール度数 10%のワイン 12.5 cL で 12 g；42%のウイスキー4 cL で 17 g；3%のビール 25 cL で 7.5 g；6%のビール 25 cL で 15 g） ・ カフェイン含有の飲料を 1 日 8 杯超飲用する者 ・ モチベーションが低く，治験参加の同意について信頼性を制限，治験実施計画書の要求に従う能力を制限若しくは十分な協力ができない又は医師の指導を理解し，守ることができないような知的問題がある者 ・ フランス健康省に健康成人被験者として登録する際の規定された除外期間内にあらゆる治験薬を使用した者 ・ 管理上又は法律上，後見を受けており独立していない者 ・ 治験薬投与開始（Day 1）前 12 週間以内に手術を受けた又は献血（450 mL）した者 ・ 投与期開始時の尿検査にて，アルコール又は依存性薬物反応が陽性の者 ・ 結核及び／又は結核予防の既往がある，HIV 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査結果が陽性，オピカポンの治験に以前参加したことがある者 ・ 妊娠中又は授乳中の女性
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オーバーカプセル封入オピカポン 25 mg 製剤及び 50 mg 製剤 （それぞれオピカポン 25 及び 50 mg カプセルを封入） バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	ENT： オーバーカプセル封入 ENT 200 mg 製剤 （ENT 200 mg 錠を封入） バッチ番号 [redacted] プラセボ： プラセボカプセル （オーバーカプセル封入オピカポン製剤及びオーバーカプセル封入 ENT 製剤と識別不能なプラセボ） バッチ番号 [redacted]，[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	第 1 グループ：プラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，ENT 200 mg 又はプラセボ 1 日 3 回とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤 1 日 3 回を 1 日間併用投与 第 2 グループ：オピカポン 25 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，プラセボ 1 日 3 回とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤 1 日 3 回を 1 日間併用投与 第 3 グループ：オピカポン 50 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，プラセボ 1 日 3 回とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤 1 日 3 回を 1 日間併用投与 第 4 グループ：オピカポン 75 mg 又はプラセボ 1 日 1 回 11 日間投与後に，プラセボ 1 日 3 回とレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤 1 日 3 回を 1 日間併用投与

表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（BIA-91067-124 試験）（続き 3）

投与方法（続き）	<table><tr><td>グループ</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>1～4</td></tr><tr><td>投与群</td><td>ENT 200 mg 群</td><td>オピカポン 25 mg 群</td><td>オピカポン 50 mg 群</td><td>オピカポン 75 mg 群</td><td>プラセボ群</td></tr><tr><td>Day 1 ～Day 11</td><td>プラセボ 1 日 1 回</td><td>オピカポン 25 mg 1 日 1 回</td><td>オピカポン 50 mg 1 日 1 回</td><td>オピカポン 75 mg 1 日 1 回</td><td>プラセボ 1 日 1 回</td></tr><tr><td rowspan="2">Day 12</td><td>ENT 200 mg 1 日 3 回</td><td>プラセボ 1 日 3 回</td><td>プラセボ 1 日 3 回</td><td>プラセボ 1 日 3 回</td><td>プラセボ 1 日 3 回</td></tr><tr><td>レボドパ／ カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回</td><td>レボドパ／ カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回</td><td>レボドパ／ カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回</td><td>レボドパ／ カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回</td><td>レボドパ／ カルビドパ 100/25 mg 1 日 3 回</td></tr></table> ENT = エンタカポン. 治験薬は，室温で保管された水約 240 mL とともに経口投与した．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． Day 1～Day 11： プラセボ又はオピカポン（計 2 カプセル）を，2 時間以上の絶食下で夜に 1 回投与し，投与後 1 時間以上絶食とした． Day 12： レボドパ／カルビドパ（1 錠）とプラセボ又は ENT（計 2 カプセル）を同時に 3 回，投与間隔を 5 時間として，1 回目は 8 時間以上の絶食下で，2 及び 3 回目は 2 時間以上の絶食下で投与し，各回とも投与後 2 時間以上絶食とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.28-2 に示した．
前治療及び併用療法	前治療は除外基準で示した治療（3 g/日までのアセトアミノフェンを除く処方箋薬又は市販薬の治験薬投与開始前 2 週間以内の使用，並びに規定された除外期間内でのあらゆる治験薬の投与）を不可とした． 有害事象に対する治療薬を除き，治験期間中の薬物治療は不可とした．薬物治療が必要な場合は，治験担当医師及び治験依頼者の判断で治験を中止できることとした．
評価基準	薬力学： S-COMT 活性のデータから，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，AUEC 及び TEmax 薬物動態： ENT，カルビドパ，レボドパ及び 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，AUC5h，AUClast，AUCinf，Tmax，T1/2，ke，AUCext，CL/F 及び Vd/F 安全性： 有害事象及び臨床検査に関する有害事象，理学的検査，バイタルサイン（血圧及び脈拍），心電図及び臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査）の変化
統計的手法	データは以下の投与群別に整理した： プラセボ群（4 つのグループの各プラセボ群をプールしたすべての被験者集団），オピカポン 25 mg 群，オピカポン 50 mg 群，オピカポン 75 mg 群，ENT 200 mg 群 薬力学： Emax 及び AUEC について，投与群を固定効果とした分散分析を用いて投与群間で比較した．Emax 及び AUEC の算術平均値の比（ENT 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ併用投与時に対する，オピカポン各用量投与後のレボドパ／カルビ

表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（BIA-91067-124 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	ドパ投与時）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． 薬物動態： 血漿中濃度は被験者及び評価時点別に一覧表に示し，投与群，投与日及び評価時点別に要約した． レボドパ及び 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，投与群を固定効果とした分散分析を用いて投与群間で比較した．また，レボドパ及び 3-OMD の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（ENT 又はプラセボとレボドパ／カルビドパ併用投与時に対する，オピカポン各用量投与後のレボドパ／カルビドパ投与時）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． 安全性： 被験者の人口統計学的特性及び安全性データは，被験者別の一覧表並びに投与群，評価日及び評価時点別の要約統計量を用いて編集及び要約した．

表 2.7.6.28-2　治験スケジュール（BIA-91067-124 試験）

	Scr[1]	Day					EOS[2]
		1	2 to 10	11	12	13	
Informed consent	X						
Demographic data	X						
Medical history	X						
Previous / concomitant medication	←						→
Inclusion-exclusion criteria	X	X[3]					
Body weight, height, BMI	X						X[4]
Physical examination	X	X[8]		X[8]			X
Complete neurological examination	X						
Alcohol breath test / urine drug screen	X	X[8]		X[8]			
Pregnancy test[5]	B	U[8]		U[8]			B
Serology	X						
Hematology, biochemistry and urinalysis	X	X[8]		X[8]		X	X
Coagulation	X						
Evening visit to the clinical unit		X	X	X			
Hospitalization[6]				←	→		
OPC / placebo administration[7]		X	X	X	Morning (8 *a.m.*), afternoon (1 *p.m.*), and evening (6 *p.m.*)		
ENT / placebo administration[6]		X	X	X			
Levodopa / carbidopa administration							
Vital signs	X	X[8]	X[8]	X[8]	Pre-first dose, 1 and 4 h after each dose	X	X
ECG	X			X[8]		X	X
PK blood sample					Pre-first dose, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 h post 1st and 2nd dose, and 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 8.0 h post 3rd dose	X[9]	
PD blood sample		X[8]	X[10]	X[8]			X
Tolerability assessment	←						→

B: Blood

U: Urine

[1] Within 21 days before first study drug administration
[2] 7 ± 2 days after last PK blood collection
[3] Recheck only
[4] Body weight only
[5] Female subjects of childbearing potential
[6] From Day 11 evening to Day 13 morning (after collection of the last PK blood sample)
[7] Once-daily, from Day 1 until Day 11, evening administration
[8] Pre-dose
[9] 14 h post third levodopa dose
[10] Days 3, 5, 7, and 9 pre-dose only

OPC = オピカポン；ENT = エンタカポン；BMI = 体格指数；ECG = 心電図；PK = 薬物動態；PD = 薬力学；Scr = スクリーニング；EOS = End of study（事後検査）.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 9.5.1-1］

2.7.6.28.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた健康成人 117 名のうち 80 名が無作為割付され，そのすべての被験者が治験薬を投与された．治験薬投与後に治験を中止した被験者は 1 名（オピカポン 25 mg 群）であり，治験中止理由は治験中止の申し出であった．当該被験者は予備被験者と交代しなかったため，治験を完了した被験者は 79 名であった．重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

Safety analysis set は治験薬を投与されたすべての被験者とし，80 名が採用された．

PK analysis set 及び PD analysis set は重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，血液検体が採取され，評価可能な薬物動態データが得られたすべての被験者とした．治験を中止した 1 名（オピカポン 25 mg 群）は外来期でのみ治験薬を投与されたため，薬物動態及び薬力学の解析から除外した．更に，別の 1 名（オピカポン 50 mg 群）は，S-COMT 活性の Day 1 投与前の値が定量下限未満であった．S-COMT 活性測定中に技術的な問題はなく，かつ Day 1 投与前の値はカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害プロファイルの推定に必要な値であるため，当該被験者を COMT に関する解析から除外した．また，別の 2 名（ENT 200 mg 群及びオピカポン 25 mg 群）は想定外の血漿中濃度プロファイル（COMT 活性結果とは相関）を示したが，外れ値とする根拠がなかったため，薬物動態及び薬力学のすべての解析に含めた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety analysis set の人口統計学的特性を表 2.7.6.28-3 に示した．

表 2.7.6.28-3　人口統計学的特性（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：Safety analysis set

			200 mg ENT	25 mg OPC	50 mg OPC	75 mg OPC	Placebo	Total
Gender	Male	N	8	8	8	8	8	40
		%	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
	Female	N	8	8	8	8	8	40
		%	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Race	Caucasian/ White	N	9	7	11	7	8	42
		%	56.3	43.8	68.8	43.8	50.0	52.5
	Black	N	7	9	5	9	8	38
		%	43.8	56.3	31.3	56.3	50.0	47.5
Age (Years)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	29.8	30.6	28.2	28.3	32.1	29.8
		SD	6.1	5.9	5.6	4.7	6.9	5.9
		Min	20	21	20	22	22	20
		Median	30.0	31.5	28.0	27.5	31.5	29.5
		Max	41	45	37	38	43	45
Height (cm)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	168.6	171.3	172.6	171.8	170.5	171.0
		SD	9.0	12.1	8.9	10.9	6.8	9.6
		Min	156	154	156	154	162	154
		Median	167.0	174.5	175.0	173.0	168.0	170.0
		Max	186	190	186	197	183	197
Weight (kg)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	68.09	72.38	72.84	65.32	67.34	69.19
		SD	11.31	15.89	13.87	12.94	9.57	12.91
		Min	52.7	47.8	53.1	46.2	52.8	46.2
		Median	66.40	70.30	74.30	63.55	64.80	65.60
		Max	92.4	107.5	101.0	93.7	83.0	107.5
Body Mass Index (Kg/m2)		N	16	16	16	16	16	80
		Mean	23.88	24.48	24.26	21.95	23.12	23.54
		SD	2.91	3.46	2.94	2.47	2.65	2.98
		Min	18.6	18.7	19.3	18.7	18.7	18.6
		Median	23.95	24.80	23.75	21.40	22.70	23.40
		Max	29.8	29.8	29.2	27.8	29.4	29.8

ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.2.1-1］

3）　治験薬の投与状況

投与群別の被験者数は，ENT 200 mg 群，オピカポン 25 mg 群，オピカポン 50 mg 群，オピカポン 75 mg 群及びプラセボ群でいずれも 16 名であった．これら 80 名のうち，治験を完了した 79 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおり治験薬を投与された．Day 1～Day 11 には 1 日 1 回夜にオピカポン又はプラセボが投与され，Day 12 にはレボドパ／カルビドパと ENT 又はプラセボが同時に，1 日 3 回 5 時間間隔で併用投与された．

治験を中止した 1 名には，オピカポン 25 mg が 1 日 1 回夜に，Day 1～Day 3 及び Day 5～Day 10 に投与された．

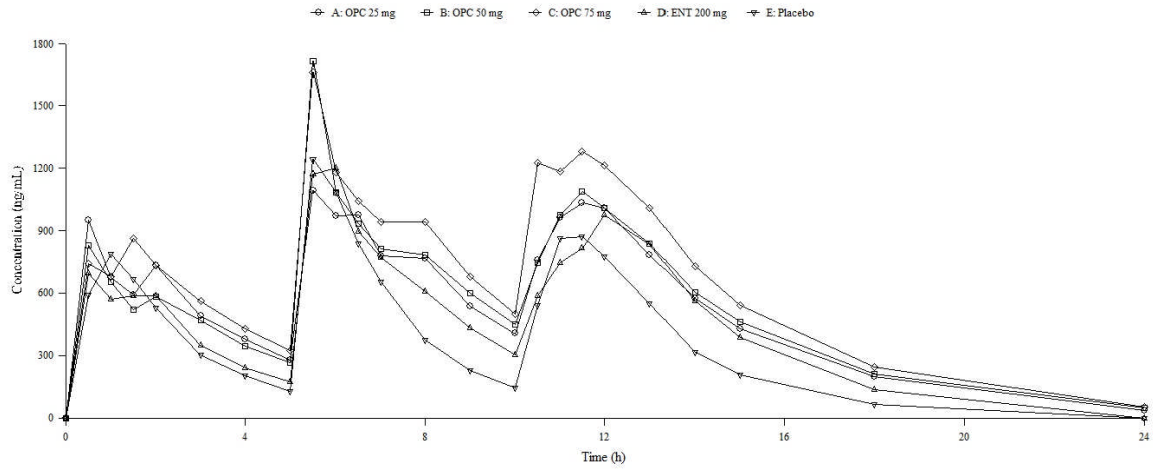
2.7.6.28.3 薬物動態及び薬力学の結果

1） 薬物動態

（1） レボドパ

健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間（Day 1～Day 11）反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したとき（Day 12）の平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.28-1 に示した.

図 2.7.6.28-1 健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときの平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：PK analysis set



各投与群 n = 16（オピカポン 25 mg 群のみ n = 15）.
ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Figure 11.4.2-1］

レボドパ／カルビドパ各回投与後の血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.28-4 に示した.

レボドパ／カルビドパの 1 回目投与後，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 0.75～1.5 時間であった．その後，血漿中レボドパ濃度は低下し，T1/2 の平均値は 1.46 時間（プラセボ群）～2.5 時間（オピカポン 50 mg 群）であった．2 回目投与後の各投与群の血漿中レボドパ濃度の Tmax の中央値は 0.50～1.0 時間，T1/2 の平均値は 1.41 時間（プラセボ群）～2.46 時間（オピカポン 50 mg 群）であった．3 回目投与後の各投与群の血漿中レボドパ濃度の Tmax の中央値は 1.0～1.5 時間，T1/2 の平均値は 1.74 時間（プラセボ群）～2.75 時間（オピカポン 50 mg 群）であった.

表 2.7.6.28-4　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（CV%）］（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PK analysis set

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-5} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	AUC_{ext} (%)	Vd/F (L)	CL/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	1047 (32.5)	1.00 (0.5-4.0)	1985 (17.4)	1985 (17.4)	2305^{+} (16.9)	11.3^{+} (67.8)	92.5^{+} (21.9)	44.6^{+} (17.6)	1.46^{+*} (27.7)
200 mg ENT	876 (37.5)	0.75 (0.5-2.0)	2042 (32.8)	2041 (32.9)	2752^{+} (19.6)	20.6^{+} (36.9)	113^{+} (33.9)	37.6^{+} (19.9)	2.11^{+*} (29.7)
25 mg OPC^{+}	1203 (37.7)	1.00 (0.5-3.0)	2665 (32.5)	2665 (32.5)	3732 (38.0)	26.1 (43.1)	105 (40.6)	31.4 (43.1)	2.47* (33.7)
50 mg OPC	1030 (38.8)	0.75 (0.5-3.0)	2383 (29.3)	2383 (29.3)	3363 (31.0)	28.5 (21.8)	113 (21.1)	32.1 (27.5)	2.50* (15.7)
75 mg OPC	1057 (31.7)	1.50 (0.5-2.0)	2829 (28.1)	2829 (28.1)	3998 (31.9)	27.7 (29.0)	92.5 (29.0)	28.1 (39.0)	2.39* (23.3)

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-5} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	AUC_{ext} (%)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	1550 (35.0)	0.75 (0.5-2.0)	2774 (12.7)	2774 (12.7)	3070 (12.9)	9.58 (29.7)	1.41* (9.65)
200 mg ENT	1437 (39.6)	1.00 (0.5-2.0)	3446 (32.6)	3445 (32.7)	4367 (33.5)	23.0 (50.4)	2.09* (23.2)
25 mg OPC^{+}	1619 (47.0)	1.00 (0.5-3.0)	3678 (39.6)	3678 (39.6)	4967 (40.3)	25.3 (23.6)	2.23* (17.3)
50 mg OPC	1974 (42.9)	0.50 (0.5-3.0)	4151 (25.8)	4151 (25.8)	5727 (26.1)	27.0 (26.6)	2.46* (12.7)
75 mg OPC	2113 (41.1)	1.00 (0.5-3.0)	4597 (22.6)	4597 (22.6)	6213 (23.2)	25.3 (31.1)	2.23* (23.0)

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-5} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	AUC_{ext} (%)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	1268 (42.0)	1.50 (0.5-4.0)	2719 (18.1)	3123 (14.3)	3299 (13.1)	5.34 (87.3)	1.74* (20.0)
200 mg ENT	1303 (39.8)	1.50 (0.5-3.0)	3468 (32.0)	4366 (32.7)	4707 (30.9)	11.2 (153)	2.20* (28.7)
25 mg OPC^{+}	1393 (45.0)	1.00 (0.5-3.0)	3802 (40.7)	5391 (45.3)	5614 (43.9)	7.46 (163)	2.56 (17.2)
50 mg OPC	1346 (25.0)	1.50 (0.5-3.0)	3940 (25.9)	5685 (25.8)	5912 (25.0)	4.02 (39.2)	2.75 (18.7)
75 mg OPC	1658 (26.2)	1.25 (0.5-3.0)	4882 (25.5)	6928 (25.9)	7177 (25.6)	3.52 (55.4)	2.70 (17.1)

n = 16（+n = 15）．

* = doubtful value; only 3 data points were available during the terminal monoexponential phase and/or the period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life.

t_{max} = t_{max} values are median with range values in parentheses.

ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{ext} = AUCext；$t_{1/2}$ = T1/2；CV% = 変動係数（%）．

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-1，Table 11.4.2-2，Table 11.4.2-3］

レボドパの全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］を表 2.7.6.28-5 に示した．

レボドパの AUC は，レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）のいずれでも，プラセボ群に比べてすべての実薬群（ENT 200 mg 群及びオピカポン各用量群）で増加した．レボドパの AUC24h の平均値は，ENT 200 mg 群に比べてオピカポンのすべての用量群で増加した．また，AUC24h の平均値はオピカポンの用量増加に伴い増加した．

表 2.7.6.28-5　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパの全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］（平均値）（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：PK analysis set

	1st L-dopa dose	2nd L-dopa dose	3rd L-dopa dose		AUC_{0-24} (ng.h/mL)
	AUC_{0-5} (ng.h/mL)	AUC_{0-5} (ng.h/mL)	AUC_{0-5} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	
Placebo	1985	2774	2719	3123	7883
200 mg ENT	2042	3446	3468	4366	9854
25 mg OPC	2665	3678	3802	5391	11734
50 mg OPC	2383	4151	3940	5685	12219
75 mg OPC	2829	4597	4882	6928	14354

各投与群 n = 16（オピカポン 25 mg 群のみ n = 15）．
ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；L-dopa dose = レボドパ（レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤）投与；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-24} = AUC24h（すべての AUC の合計，AUClast を含む）．
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-4］

レボドパ／カルビドパ各回投与後のレボドパの Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-6 に示した．また，レボドパの全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-7 に示した．

レボドパ曝露のピーク値（Cmax により評価）について，実薬群（ENT 200 mg 群及びオピカポン各用量群）のいずれの投与群でも，プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった．ただし，顕著な増加（プラセボ群と比べて 30%超の増加）が，オピカポン

75 mg 群のレボドパ／カルビドパ 2 回目投与後及び 3 回目投与後に認められた（プラセボ群との幾何平均値の比の点推定値：それぞれ 132.03%及び 136.17%）．この結果は，カルビドパがドパ脱炭酸酵素を阻害するとともに，オピカポンが消化管及び肝臓中で顕著にCOMTを阻害することにより，吸収されたレボドパがより多量に血液中に存在することによると考えられた．消化管及び肝臓は，レボドパの *O*-メチル化に大きな役割を担っており，オピカポン及びカルビドパの高い酵素阻害活性は，3-OMD 及びドパミンの生成を妨げ，レボドパの Cmax を上昇させる．更に，血漿中レボドパ濃度は，レボドパ／カルビドパの 2 回目投与前及び 3 回目投与前に高かったことから，蓄積効果も考えられる．しかし，このような Cmax の上昇がレボドパ濃度の経時推移にみられると，特に安全性の観点から，臨床的に影響を及ぼす可能性がある．レボドパの Cmax の上昇は，血漿中レボドパ濃度の上昇に応じたジスキネジアの発現リスクを高め，忍容性に影響する可能性があることから，更なる検討が必要である．

レボドパ曝露の程度（AUC により評価）について，ENT 200 mg 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった［AUC24h のプラセボ群との幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）：102.97%（76.16～139.21%）］．一方，オピカポンのすべての用量群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が認められ，オピカポン各用量群でのレボドパの AUC24h の増加率［プラセボ群との幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 41.42%［141.42%（104.08～192.14%）］（オピカポン 25 mg 群）～78.90%［178.90%（132.32～241.86%）］（オピカポン 75 mg 群）であった．ENT 200 mg 群と比べて，オピカポン各用量群でのレボドパの AUC24h の増加率［ENT 200 mg 群との幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 37.34%［137.34%（97.56～193.34%）］（オピカポン 25 mg 群）～73.74%［173.74%（124.11～243.22%）］（オピカポン 75 mg 群）であった．

表 2.7.6.28-6　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後のレボドパの Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PK analysis set

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	76.60 (58.85; 99.71)	86.13 (63.94; 116.00)
25 mg OPC/Placebo	113.81 (87.05; 148.78)	129.29 (95.52; 175.00)
50 mg OPC/Placebo	96.01 (73.76; 124.97)	117.71 (87.39; 158.54)
75 mg OPC/Placebo	101.76 (78.18; 132.45)	139.10 (103.27; 187.34)
25 mg OPC/ENT	*148.57 (111.93; 197.20)*	*150.12 (107.37; 209.90)*
50 mg OPC/ENT	*125.34 (94.86; 165.60)*	*136.67 (98.28; 190.05)*
75 mg OPC/ENT	*132.84 (100.54; 175.51)*	*161.50 (116.14; 224.59)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	80.85 (58.20; 112.31)	102.69 (75.22; 140.19)
25 mg OPC/Placebo	98.16 (70.28; 137.11)	120.64 (87.91; 165.54)
50 mg OPC/Placebo	123.95 (89.23; 172.18)	146.29 (107.16; 199.72)
75 mg OPC/Placebo	132.03 (95.04; 183.41)	162.60 (119.11; 221.99)
25 mg OPC/ENT	*121.41 (84.53; 174.39)*	*117.48 (82.50; 167.28)*
50 mg OPC/ENT	*153.30 (107.36; 218.91)*	*142.46 (100.62; 201.70)*
75 mg OPC/ENT	*163.30 (114.36; 233.18)*	*158.35 (111.84; 224.19)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	92.33 (64.58; 131.99)	107.57 (73.83; 156.74)	113.69 (74.53; 173.41)
25 mg OPC/Placebo	97.45 (67.76; 140.14)	114.36 (78.00; 167.68)	132.79 (86.45; 203.96)
50 mg OPC/Placebo	110.96 (77.61; 158.64)	142.07 (97.50; 207.01)	176.22 (115.53; 268.79)
75 mg OPC/Placebo	136.17 (95.24; 194.67)	176.30 (120.99; 256.88)	216.06 (141.65; 329.56)
25 mg OPC/ENT	*105.55 (71.50; 155.80)*	*106.31 (69.45; 162.75)*	*116.80 (72.26; 188.79)*
50 mg OPC/ENT	*120.18 (81.94; 176.28)*	*132.07 (86.88; 200.78)*	*155.00 (96.55; 248.59)*
75 mg OPC/ENT	*147.49 (100.55; 216.33)*	*163.89 (107.80; 249.15)*	*190.04 (118.50; 304.79)*

単位［%］

ENT＝ エンタカポン；OPC＝ オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；PE＝ 点推定値；CI＝ 信頼区間.

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-5，Table 11.4.2-6，Table 11.4.2-7］

表 2.7.6.28-7　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパの全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PK analysis set

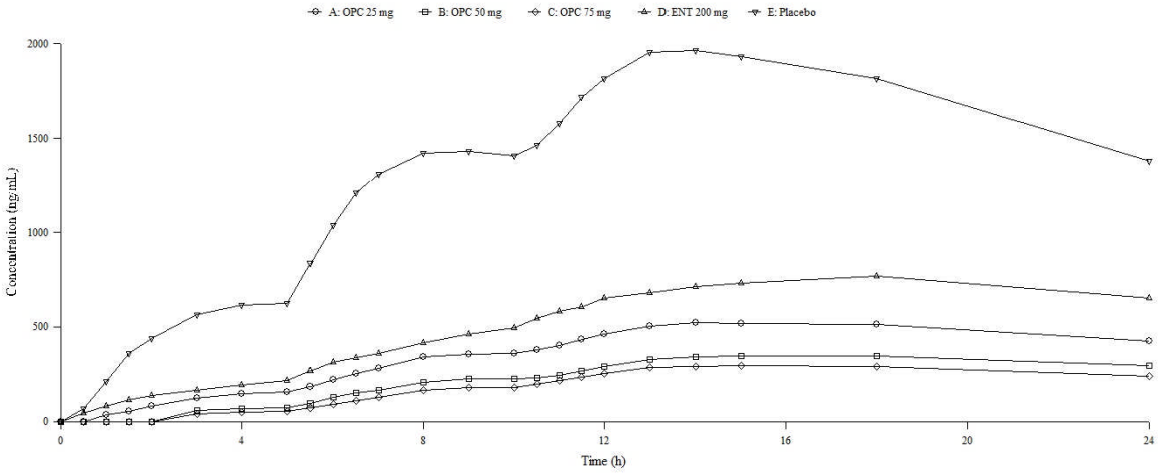
Comparison	1st L-dopa dose AUC_{0-5} PE (90%CI)	2nd L-dopa dose AUC_{0-5} PE (90%CI)	3rd L-dopa dose AUC_{0-t} PE (90%CI)	AUC_{0-24} PE (90%CI)
200 mg ENT/PLC	86.13 (63.94; 116.00)	102.69 (75.22; 140.19)	113.69 (74.53; 173.41)	102.97 (76.16; 139.21)
25 mg OPC/PLC	129.29 (95.52; 175.00)	120.64 (87.91; 165.54)	132.79 (86.45; 203.96)	141.42 (104.08; 192.14)
50 mg OPC/PLC	117.71 (87.39; 158.54)	146.29 (107.16; 199.72)	176.22 (115.53; 268.79)	152.62 (112.89; 206.34)
75 mg OPC/PLC	139.10 (103.27; 187.34)	162.60 (119.11; 221.99)	216.06 (141.65; 329.56)	178.90 (132.32; 241.86)
25 mg OPC/ENT	*150.12 (107.37; 209.90)*	*117.48 (82.50; 167.28)*	*116.80 (72.26; 188.79)*	*137.34 (97.56; 193.34)*
50 mg OPC/ENT	*136.67 (98.28; 190.05)*	*142.46 (100.62; 201.70)*	*155.00 (96.55; 248.59)*	*148.23 (105.88; 207.50)*
75 mg OPC/ENT	*161.50 (116.14; 224.59)*	*158.35 (111.84; 224.19)*	*190.04 (118.50; 304.79)*	*173.74 (124.11; 243.22)*

単位［%］
ENT = エンタカポン；PLC = プラセボ；OPC = オピカポン；L-dopa dose = レボドパ（レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤）投与；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-24} = AUC24h（すべての AUC の合計，AUClast を含む）；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-8］

（2）　3-OMD

健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間（Day 1～Day 11）反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したとき（Day 12）の平均血漿中 3-OMD 濃度の推移を図 2.7.6.28-2 に示した.

図 2.7.6.28-2　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときの平均血漿中 3-OMD 濃度の推移（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：PK analysis set



各投与群 n = 16（オピカポン 25 mg 群のみ n = 15）.
ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Figure 11.4.2-2］

レボドパ／カルビドパ各回投与後の 3-OMD の Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-8 に示した．また，3-OMD の全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-9 に示した.

3-OMD 曝露のピーク値（Cmax により評価）について，実薬群（ENT 200 mg 群及びオピカポン各用量群）のすべての投与群で，プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた．また，3-OMD 曝露の程度（AUC により評価）について，実薬群（ENT 200 mg 群及びオピカポン各用量群）のすべての投与群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な減少が認められた．3-OMD の Cmax 及び AUC の平均値はオピカポンの用量増加に伴い減少した.

プラセボ群と比べて，オピカポン各用量群での 3-OMD の AUC24h の減少率［プラセボ群との幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 73.41%［26.59%（20.19～35.01%）］（オピカポン 25 mg 群）～86.45%［13.55%（10.34～17.76%）］（オピカポン 75 mg 群）であった．ENT 200 mg 群と比べて，オピカポン各用量群での 3-OMD の AUC24h の減少率

［ENT 200 mg 群との幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は 21.46%［78.54%（58.32～105.76%）］（オピカポン 25 mg 群）～59.98%［40.02%（29.87～53.64%）］（オピカポン 75 mg 群）であった.

表 2.7.6.28-8　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の 3-OMD の Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PK analysis set

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	34.21 (24.80; 43.61)	32.05 (22.02; 42.08)
25 mg OPC/Placebo	24.48 (14.92; 34.04)	21.08 (10.88; 31.27)
50 mg OPC/Placebo	11.82 (2.41; 21.22)	9.29 (-0.74; 19.32)
75 mg OPC/Placebo	8.44 (-0.97; 17.84)	5.80 (-4.23; 15.83)
25 mg OPC/ENT	*71.56 (54.77; 88.36)*	*65.76 (46.86; 84.67)*
50 mg OPC/ENT	*34.55 (18.03; 51.07)*	*28.98 (10.39; 47.58)*
75 mg OPC/ENT	*24.66 (8.14; 41.19)*	*18.10 (-0.50; 36.69)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	30.64 (23.72; 39.68)	26.65 (19.75; 35.96)
25 mg OPC/Placebo	25.31 (19.51; 32.83)	22.94 (16.92; 31.11)
50 mg OPC/Placebo	15.37 (11.90; 19.86)	13.54 (10.04; 18.27)
75 mg OPC/Placebo	12.01 (9.30; 15.52)	10.38 (7.70; 14.01)
25 mg OPC/ENT	*82.59 (62.36; 109.40)*	*86.08 (61.77; 119.94)*
50 mg OPC/ENT	*50.18 (38.06; 66.16)*	*50.81 (36.66; 70.42)*
75 mg OPC/ENT	*39.20 (29.73; 51.68)*	*38.97 (28.12; 54.00)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	35.15 (27.17; 45.48)	32.74 (25.30; 42.36)	36.20 (27.75; 47.23)
25 mg OPC/Placebo	27.50 (21.16; 35.73)	26.11 (20.09; 33.93)	27.62 (21.08; 36.19)
50 mg OPC/Placebo	17.43 (13.47; 22.55)	16.18 (12.50; 20.93)	17.89 (13.71; 23.33)
75 mg OPC/Placebo	14.67 (11.34; 18.99)	13.79 (10.66; 17.85)	15.10 (11.58; 19.71)
25 mg OPC/ENT	*78.22 (59.02; 103.67)*	*79.75 (60.21; 105.64)*	*76.29 (56.97; 102.15)*
50 mg OPC/ENT	*49.58 (37.58; 65.42)*	*49.42 (37.48; 65.16)*	*49.41 (37.07; 65.85)*
75 mg OPC/ENT	*41.75 (31.46; 55.08)*	*42.14 (31.96; 55.56)*	*41.73 (31.31; 55.61)*

単位［%］
ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-13，Table 11.4.2-14，Table 11.4.2-15］

表 2.7.6.28-9　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときの 3-OMD の全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PK analysis set

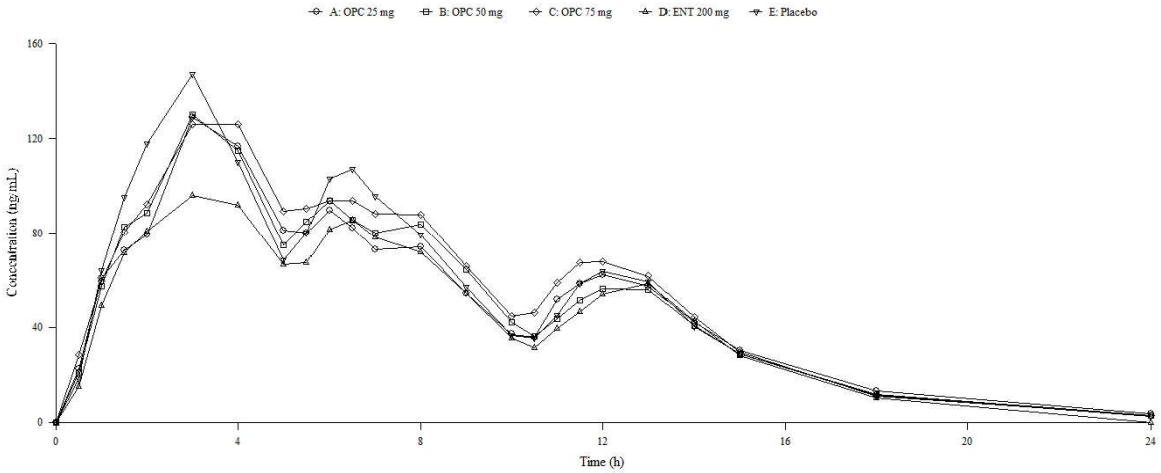
Comparison	1st L-dopa dose	2nd L-dopa dose	3rd L-dopa dose	
	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)	AUC_{0-24} PE (90%CI)
200 mg ENT/PLC	32.05 (22.02; 42.08)	26.65 (19.75; 35.96)	36.20 (27.75; 47.23)	33.86 (25.83; 44.38)
25 mg OPC/PLC	21.08 (10.88; 31.27)	22.94 (16.92; 31.11)	27.62 (21.08; 36.19)	26.59 (20.19; 35.01)
50 mg OPC/PLC	9.29 (-0.74; 19.32)	13.54 (10.04; 18.27)	17.89 (13.71; 23.33)	16.45 (12.55; 21.57)
75 mg OPC/PLC	5.80 (-4.23; 15.83)	10.38 (7.70; 14.01)	15.10 (11.58; 19.71)	13.55 (10.34; 17.76)
25 mg OPC/ENT	*65.76 (46.86; 84.67)*	*86.08 (61.77; 119.94)*	*76.29 (56.97; 102.15)*	*78.54 (58.32; 105.76)*
50 mg OPC/ENT	*28.98 (10.39; 47.58)*	*50.81 (36.66; 70.42)*	*49.41 (37.07; 65.85)*	*48.59 (36.26; 65.12)*
75 mg OPC/ENT	*18.10 (-0.50; 36.69)*	*38.97 (28.12; 54.00)*	*41.73 (31.31; 55.61)*	*40.02 (29.87; 53.64)*

単位［%］
ENT＝ エンタカポン；PLC＝ プラセボ；OPC＝ オピカポン；L-dopa dose＝ レボドパ（レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤）投与；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-24} = AUC24h（すべての AUC の合計，AUClast を含む）；PE＝ 点推定値；CI＝ 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-16］

（3）　カルビドパ

健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間（Day 1～Day 11）反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したとき（Day 12）の平均血漿中カルビドパ濃度の推移を図 2.7.6.28-3 に示した.

図 2.7.6.28-3　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときの平均血漿中カルビドパ濃度の推移（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：PK analysis set



各投与群 n = 16（オピカポン 25 mg 群のみ n = 15）.
ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Figure 11.4.2-3］

レボドパ／カルビドパ各回投与後のカルビドパの Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-10 に示した．また，カルビドパの全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-11 に示した.

カルビドパの Cmax 及び AUC について，オピカポンのすべての用量群でプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.28-10　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後のカルビドパの Cmax 並びに AUC（AUC5h 及び AUClast）の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PK analysis set

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	62.36 (45.62; 85.24)	66.72 (48.74; 91.32)
25 mg OPC/Placebo	90.80 (66.08; 124.76)	94.38 (68.60; 129.85)
50 mg OPC/Placebo	93.57 (68.45; 127.91)	94.33 (68.92; 129.11)
75 mg OPC/Placebo	94.52 (69.15; 127.21)	98.72 (72.13; 135.12)
25 mg OPC/ENT	*145.60 (104.54; 202.79)*	*141.46 (101.31; 197.51)*
50 mg OPC/ENT	*150.06 (108.32; 207.87)*	*141.39 (101.81; 196.34)*
75 mg OPC/ENT	*151.58 (109.42; 209.98)*	*147.97 (106.56; 205.49)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	83.57 (69.38; 100.66)	93.39 (77.40; 112.69)
25 mg OPC/Placebo	92.43 (76.73; 111.33)	91.99 (76.23; 110.99)
50 mg OPC/Placebo	93.69 (78.01; 112.51)	101.72 (84.56; 122.37)
75 mg OPC/Placebo	96.68 (80.51; 116.11)	108.07 (89.84; 130.01)
25 mg OPC/ENT	*110.60 (92.39; 132.39)*	*98.49 (82.32; 117.85)*
50 mg OPC/ENT	*112.11 (93.92; 133.82)*	*108.91 (91.28; 129.95)*
75 mg OPC/ENT	*115.69 (96.92; 138.10)*	*115.71 (96.98; 138.07)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-5} PE (90%CI)	AUC_{0-t} PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	79.02 (57.58; 108.45)	101.14 (77.79; 131.52)	101.71 (76.69; 134.89)
25 mg OPC/Placebo	95.59 (69.29; 131.88)	96.14 (73.94; 125.01)	102.89 (77.58; 136.46)
50 mg OPC/Placebo	95.56 (69.63; 131.14)	98.93 (76.40; 128.08)	99.71 (75.53; 131.63)
75 mg OPC/Placebo	117.00 (85.25; 160.57)	119.54 (92.33; 154.78)	117.20 (88.78; 154.72)
25 mg OPC/ENT	*120.97 (86.18; 169.79)*	*95.05 (72.64; 124.38)*	*101.16 (76.04; 134.59)*
50 mg OPC/ENT	*120.92 (86.63; 168.79)*	*97.81 (75.06; 127.45)*	*98.04 (74.02; 129.84)*
75 mg OPC/ENT	*148.06 (106.07; 206.67)*	*118.19 (90.70; 154.01)*	*115.23 (87.00; 152.61)*

単位［%］

ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-21，Table 11.4.2-22，Table 11.4.2-23］

表 2.7.6.28-11　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのカルビドパの全身曝露量［レボドパ／カルビドパ各回投与後（AUC5h 及び AUClast）並びに 1～3 回目投与後全体（AUC24h）］の投与群間の幾何平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PK analysis set

Comparison	1st L-dopa dose AUC_{0-5} PE (90%CI)	2nd L-dopa dose AUC_{0-5} PE (90%CI)	3rd L-dopa dose AUC_{0-t} PE (90%CI)	AUC_{0-24} PE (90%CI)
200 mg ENT/PLC	66.72 (48.74; 91.32)	93.39 (77.40; 112.69)	101.71 (76.69; 134.89)	68.29 (47.98; 97.19)
25 mg OPC/PLC	94.38 (68.60; 129.85)	91.99 (76.23; 110.99)	102.89 (77.58; 136.46)	99.79 (69.70; 142.86)
50 mg OPC/PLC	94.33 (68.92; 129.11)	101.72 (84.56; 122.37)	99.71 (75.53; 131.63)	98.89 (69.48; 140.75)
75 mg OPC/PLC	98.72 (72.13; 135.12)	108.07 (89.84; 130.01)	117.20 (88.78; 154.72)	107.22 (75.34; 152.61)
25 mg OPC/ENT	*141.46 (101.31; 197.51)*	*98.49 (82.32; 117.85)*	*101.16 (76.04; 134.59)*	*146.12 (99.35; 214.91)*
50 mg OPC/ENT	*141.39 (101.81; 196.34)*	*108.91 (91.28; 129.95)*	*98.04 (74.02; 129.84)*	*144.80 (99.08; 211.63)*
75 mg OPC/ENT	*147.97 (106.56; 205.49)*	*115.71 (96.98; 138.07)*	*115.23 (87.00; 152.61)*	*157.01 (107.43; 229.48)*

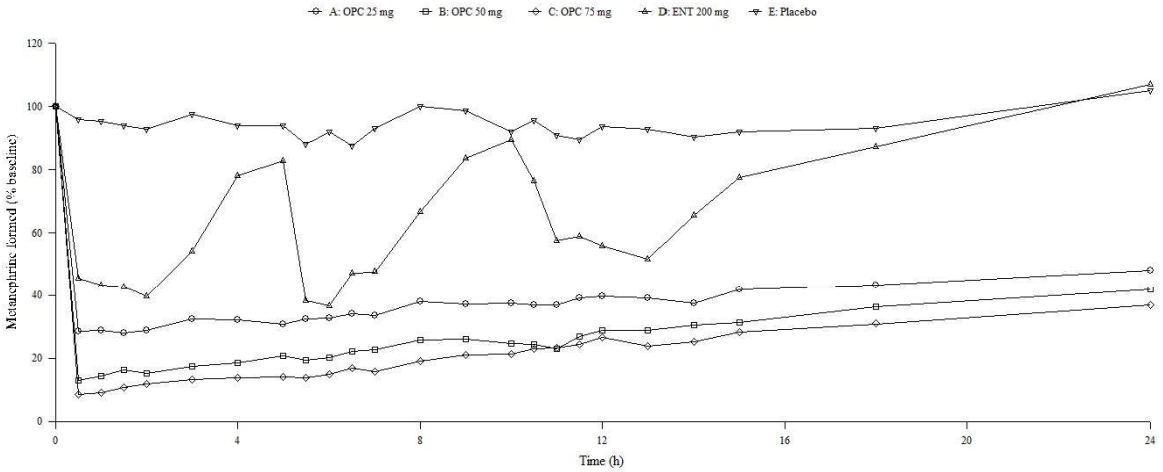
単位［%］
ENT = エンタカポン；PLC = プラセボ；OPC = オピカポン；L-dopa dose = レボドパ（レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤）投与；AUC_{0-5} = AUC5h（投与回ごと）；AUC_{0-t} = AUClast；AUC_{0-24} = AUC24h（すべての AUC の合計，AUClast を含む）；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.2-24］

2）　薬力学

健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間（Day 1～Day 11）反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したとき（Day 12）のベースライン（Day 1 投与前）に対する相対 S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.28-4 に示した.

Day 12 に ENT 200 mg 群の S-COMT 活性がベースライン時の活性まで回復する時間は約 5～7 時間であった．これに対し，オピカポンの各用量群の S-COMT 活性阻害作用は長時間持続し，投与 24 時間後（S-COMT 活性推移の最終評価時点）でも明らかな阻害が認められたため，S-COMT 活性がベースライン時の活性まで回復する時間を正確に見極めることができなかった.

図 2.7.6.28-4　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのベースラインに対する相対 S-COMT 活性の推移（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：PD analysis set



各投与群 n = 16（オピカポン 25 mg 群及びオピカポン 50 mg 群のみ n = 15）.
平均値
ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Figure 11.4.1-2］

レボドパ／カルビドパ各回投与後の S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.28-12 に示した.

Day 12 のレボドパ／カルビドパ各回投与後，各投与群の最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 0.6 時間（オピカポン 75 mg 群）～2.3 時間（ENT 200 mg 群）であり，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の平均値は 67.1%（ENT 200 mg 群）～94.2%（オピカポン 75 mg 群）であった.

表 2.7.6.28-12　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PD analysis set

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-5}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-14}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	54.5±16.5	44.0±15.9	2.88±1.80	18.3±18.3	259±80.8	-
200 mg ENT	50.1±16.6	9.43±6.70	1.59±0.935	81.1±12.9	147±45.4	-
25 mg OPC	47.3±16.5*	12.4±8.58	1.17±0.724	75.4±15.3	78.0±46.9	-
50 mg OPC	42.5±19.2	5.10±7.35	0.967±0.954	90.6±12.2	41.8±43.5	-
75 mg OPC	48.6±15.9	3.41±4.90	0.594±0.272	94.2±8.00	36.6±32.5	-

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-5}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-14}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	54.5±16.5	42.3±14.7	2.06±1.74	21.7±17.2	259±83.7	-
200 mg ENT	50.1±16.6	12.8±11.5	1.03±0.591	72.9±22.2	159±58.7	-
25 mg OPC	47.3±16.5*	14.2±8.38	1.37±0.954	82.0±18.5	89.7±46.2	-
50 mg OPC	42.5±19.2	7.90±7.68	0.700±0.368	85.1±13.1	56.7±45.3	-
75 mg OPC	48.6±15.9	6.54±5.73	0.719±0.446	87.7±10.6	51.8±35.1	-

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-5}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-14}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	54.5±16.5	43.7±15.2	1.69±1.39	18.0±19.9	252±81.4	727±254
200 mg ENT	50.1±16.6	16.3±11.5	2.34±1.14	67.1±21.4	160±54.9	576±184
25 mg OPC	47.3±16.5*	15.6±8.80	1.47±1.37	68.2±12.9	97.0±47.4	284±129
50 mg OPC	42.5±19.2	9.64±7.97	1.30±1.32	81.0±14.5	67.0±46.2	210±130
75 mg OPC	48.6±15.9	10.4±6.12	1.13±1.02	78.6±12.4	69.7±30.7	211±87.1

各投与群 n＝16（オピカポン 25 mg 群及びオピカポン 50 mg 群のみ n＝15）．
* = value calculated without Subject No. [redacted] result.
ENT＝ エンタカポン；OPC＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_0＝E0［ベースライン（Day 1 投与前）］；E_{max}＝Emax；t_{Emax}＝TEmax；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$＝Emax%；$AUEC_{0-5}$＝AUEC5h（投与回ごと）；$AUEC_{0-14}$＝AUEC14h（レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後のみ）．
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.1-1，Table 11.4.1-2，Table 11.4.1-3］

レボドパ／カルビドパ各回投与後の S-COMT 活性の Emax 並びに AUEC（AUEC5h 及び AUEC14h）の投与群間の算術平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.28-13 に示した．

最大阻害時の S-COMT 活性（Emax により評価）及び程度（AUEC5h 又は AUEC14h により評価）のいずれについても，実薬群（ENT 200 mg 群及びオピカポン各用量群）のすべての投与群で，プラセボ群と比べて顕著に大きく阻害された．また，オピカポン各用量群の

Emax 及び AUEC は，オピカポンの用量に比例的ではないものの，用量増加に伴い減少した．オピカポン各用量群の Emax 及び AUEC のプラセボ群との算術平均値の比（オピカポン各用量群／プラセボ群）について，それぞれの絶対値の用量群間の差（オピカポン 50 mg 群を基準とした差）は，オピカポン 25 mg 群と 50 mg 群間ではいずれも 10%超，オピカポン 50 mg 群と 75 mg 群間ではいずれも 4%未満であった．

AUEC5h 及び AUEC14h は，ENT 200 mg 群と比べてオピカポンのすべての用量群で統計学的に有意に減少した．Emax は，ENT 200 mg 群と比べてオピカポン 75 mg 群でのみ，Day 12 のレボドパ／カルビドパ 3 回投与のいずれの投与後でも統計学的に有意に減少した．

オピカポンの各用量群では，事後検査時（薬物動態用最終採血から 5～9 日後）にも S-COMT 活性阻害が認められたため，Day 1 から事後検査来院日までに，S-COMT 活性がベースライン時の活性まで回復する時間を確認することができなかった．しかし，Day 11 以降の S-COMT 活性の傾向から，S-COMT 活性はオピカポンの 1 日 1 回 11 日間の経口投与を中止した後，2 週間以内に完全に回復すると推測された．

表 2.7.6.28-13　健康成人を対象にオピカポン 25，50 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与後，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤と ENT 200 mg 又はプラセボを 5 時間間隔で 1 日 3 回併用投与したときのレボドパ／カルビドパ各回投与後の S-COMT 活性の Emax 並びに AUEC（AUEC5h 及び AUEC14h）の投与群間の算術平均値の比（ENT 200 mg 群／プラセボ群，オピカポン各用量群／プラセボ群，オピカポン各用量群／ENT 200 mg 群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：PD analysis set

＜レボドパ／カルビドパ 1 回目投与後＞

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-5}$ PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	21.40 (8.65; 34.14)	56.84 (44.87; 68.80)
25 mg OPC/Placebo	28.16 (15.20; 41.12)	30.10 (17.93; 42.26)
50 mg OPC/Placebo	11.57 (-1.39; 24.53)	16.11 (3.95; 28.27)
75 mg OPC/Placebo	7.74 (-5.01; 20.49)	14.01 (2.05; 25.98)
25 mg OPC/ENT	*131.62 (87.15; 176.08)*	*52.95 (35.67; 70.23)*
50 mg OPC/ENT	*54.06 (9.60; 98.53)*	*28.35 (11.07; 45.62)*
75 mg OPC/ENT	*36.18 (-7.56; 79.92)*	*24.66 (7.66; 41.66)*

＜レボドパ／カルビドパ 2 回目投与後＞

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-5}$ PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	30.29 (16.17; 44.42)	61.36 (48.46; 74.26)
25 mg OPC/Placebo	33.48 (19.13; 47.84)	34.74 (21.62; 47.85)
50 mg OPC/Placebo	18.70 (4.34; 33.05)	21.92 (8.81; 35.03)
75 mg OPC/Placebo	15.45 (1.33; 29.57)	20.05 (7.15; 32.95)
25 mg OPC/ENT	*110.52 (70.28; 150.77)*	*56.62 (38.75; 74.48)*
50 mg OPC/ENT	*61.72 (21.47; 101.97)*	*35.72 (17.86; 53.59)*
75 mg OPC/ENT	*51.01 (11.42; 90.60)*	*32.68 (15.10; 50.25)*

＜レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後＞

Comparison	E_{max} PE (90%CI)	$AUEC_{0-5}$ PE (90%CI)	$AUEC_{0-14}$ PE (90%CI)
200 mg ENT/Placebo	37.24 (23.11; 51.36)	63.51 (50.65; 76.36)	79.27 (65.66; 92.88)
25 mg OPC/Placebo	35.60 (21.25; 49.96)	38.53 (25.46; 51.60)	39.07 (25.23; 52.90)
50 mg OPC/Placebo	22.07 (7.72; 36.43)	26.60 (13.53; 39.67)	28.91 (15.07; 42.75)
75 mg OPC/Placebo	23.84 (9.72; 37.97)	27.64 (14.78; 40.50)	29.08 (15.47; 42.69)
25 mg OPC/ENT	*95.61 (62.96; 128.25)*	*60.67 (43.51; 77.83)*	*49.28 (34.97; 63.59)*
50 mg OPC/ENT	*59.27 (26.62; 91.93)*	*41.89 (24.72; 59.05)*	*36.47 (22.16; 50.78)*
75 mg OPC/ENT	*64.03 (31.91; 96.14)*	*43.53 (26.64; 60.41)*	*36.68 (22.61; 50.76)*

単位［%］

ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} = Emax；$AUEC_{0-5}$ = AUEC5h（投与回ごと）；$AUEC_{0-14}$ = AUEC14h（レボドパ／カルビドパ 3 回目投与後のみ）；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 11.4.1-4，Table 11.4.1-5，Table 11.4.1-6］

2.7.6.28.4 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の収集は，同意取得時から事後検査時までに発現したすべての有害事象を対象とした．

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 14.0 を用いて読み替えた．

治験薬投与後に発現した有害事象，又は治験薬投与前に認められており，その後，治験薬により悪化したと治験担当医師が判断した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した．

治験薬との因果関係は，「関連なし（Unrelated）」，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」，「明らかに関連あり（Definite）」の 5 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした．

(1) 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.28-14 に示した．

有害事象は，41/80 名（51.3%）に 94 件報告され，このうち 93 件が TEAE であった．投与群別の内訳は，ENT 200 mg 群 9/16 名 16 件，オピカポン 25 mg 群 5/16 名 14 件，オピカポン 50 mg 群 8/16 名 26 件，オピカポン 75 mg 群 8/16 名 21 件，プラセボ群 11/16 名 16 件であった．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 38 名（47.5%）に 78 件発現した．治験薬との因果関係が否定できない TEAE の程度は，軽度又は中等度であった．高度の TEAE 又は重篤な TEAE の報告はなかった．なお，本治験では，スクリーニング時に重篤な有害事象が 1 名に 1 件報告されたが，無作為割付前に発現した事象であった．当該事象を発現した被験者は治験中止の申し出により，無作為割付前に治験を中止した．

治療薬を要した TEAE は 4 件であり，治験薬投与中止の原因となった TEAE はなかった．

表 2.7.6.28-14　TEAE の要約（BIA-91067-124 試験）

解析対象集団：Safety analysis set

	ALL N=80		A (200 mg ENT) N = 16		B (25 mg OPC) N = 16		C (50 mg OPC) N = 16		D (75 mg OPC) N = 16		E (Placebo) N = 16	
	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)	Event	Subj. (%)
Non-SAEs	93	41 (51.3%)	16	9 (56.3%)	14	5 (31.3%)	26	8 (50.0%)	21	8 (50.0%)	16	11 (68.8%)
– At least possible related to treatment	78	38 (47.5%)	14	9 (56.3%)	14	5 (31.3%)	21	7 (43.8%)	17	8 (50.0%)	12	8 (50.0%)
– Unlikely related to treatment	7	6 (6.45%)	2	2 (12.5%)			2	1 (6.3%)	2	2 (12.5%)	1	1 (6.3%)
– Not related	8	8 (10.0%)	-	-	-	-	3	3 (18.8%)	2	2 (12.5%)	3	3 (18.8%)
– Mild	81	39 (48.8%)	15	9 (56.3%)	12	5 (31.3%)	24	8 (50.0%)	18	8 (50.0%)	12	9 (56.3%)
– Moderate	12	10 (12.5%)	1	1 (6.3%)	2	1 (6.3%)	2	2 (12.5%)	3	2 (12.5%)	4	4 (25.0%)
– Severe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
– Leading to corrective treatment	4	4 (5.0%)	-	-	-	-	1	1 (6.3%)	1	1 (6.3%)	2	2 (12.5%)
– Leading to treatment discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SAEs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A = 200 mg ENT treatment group; B = 25 mg OPC treatment group; C = 50 mg OPC treatment group; D = 75 mg OPC treatment group; E = Placebo treatment group;
N = Number of administered subjects; Subj. = Number of administered subjects with at least an AE; % = Percentage of administered subjects with at least an AE;
Event = Number of AEs experienced; SAE = Serious adverse event;
At least possible related AE includes events for which the relationship with the study drug will possibly, probably or definitely related to the study drug.

ENT = エンタカポン；OPC = オピカポン；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象；AE = 有害事象.

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 12.2.2-1］

（2） 有害事象の分析

すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.28-15 に示した．

Day 1～Day 11 では，TEAE の発現頻度は低く，オピカポン各用量群とプラセボ群で同程度であった．Day 12 では，プラセボ又は ENT とレボドパ／カルビドパが併用投与され，発現頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，悪心，嘔吐，頭痛及び浮動性めまいであった．これらの事象は，ドパミン作動性の副作用としてよく知られている事象であった．Day 12 での 3 回投与のうち少なくとも 1 回の投与後に嘔吐を発現した被験者は 10 名であり，これらの嘔吐は有害事象として報告された．嘔吐は，オピカポン 25，50 及び 75 mg 群にそれぞれ，3 名（18.8%），2 名（12.5%），3 名（18.8%）に発現し，ENT 200 mg 群及びプラセボ群には各 1 名（6.3%）に発現した．

表 2.7.6.28-15　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-124 試験）
解析対象集団：Safety analysis set

	A (200mg Entacapone)			B (25 mg OPC)			C (50 mg OPC)			D (75 mg OPC)			E (Placebo)		
System Organ Class Preferred term	All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment	
Nb of subj. {nb. AEs} (% of subjects)		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12
心臓障害	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-
– 第二度房室ブロック	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-
– 動悸	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	-	-	-
– 回転性めまい	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	***6 {8} (37.5%)***	-	***6 {8} (37.5%)***	***5 {9} (31.3%)***	***1 {1} (6.3%)***	***4 {8} (25.0%)***	***8 {16} (50.0%)***	***2 {2} (12.5%)***	***7 {13} (43.8%)***	***8 {16} (50.0%)***	***2 {2} (12.5%)***	***8 {12} (50.0%)***	***4 {6} (25.0%)***	***1 {1} (6.3%)***	***3 {5} (18.8%)***
– 腹痛	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)
– 下痢	-	-	-	-	-	-	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-
– 鼓腸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-
– 悪心	5 {5} (31.3%)	-	5 {5} (31.3%)	3 {4} (18.8%)	-	3 {4} (18.8%)	8 {9} (50.0%)	-	7 {8} (43.8%)	8 {10} (50.0%)	1 {1} (6.3%)	8 {8} (50.0%)	4 {4} (25.0%)	1 {1} (6.3%)	3 {3} (18.8%)

事象名：MedDRA/J ver 14.0
OPC = オピカポン；Nb of subj. = Number of administered subjects with at least an AE；nb. AEs = Number of adverse events experienced；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.
出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 12.2.2-2］

表 2.7.6.28-15　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-124 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety analysis set

	A (200mg Entacapone)			B (25 mg OPC)			C (50 mg OPC)			D (75 mg OPC)			E (Placebo)		
System Organ Class Preferred term	All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment	
Nb of subj. {nb. AEs} (% of subjects)		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12
– 嚥下痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-
– 嘔吐	1 {2} (6.3%)	-	1 {2} (6.3%)	3 {4} (18.8%)	-	3 {4} (18.8%)	2 {4} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	2 {3} (12.5%)	3 {3} (18.8%)	-	3 {3} (18.8%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-
– 鼻炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	***1 {1} (6.3%)***	-	-	***1 {1} (6.3%)***	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
– 筋痙縮	1 {1} (6.3%)	-	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	***5 {6} (31.3%)***	***3 {3} (18.8%)***	***2 {2} (12.5%)***	***2 {4} (12.5%)***	***2 {2} (12.5%)***	***1 {2} (6.3%)***	***3 {3} (18.8%)***	-	***2 {2} (12.5%)***	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***	***5 {6} (31.3%)***	-	***4 {5} (25.0%)***
– 浮動性めまい	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	2 {3} (12.5%)	-	2 {3} (12.5%)
– 頭痛	5 {6} (31.3%)	3 {3} (18.8%)	2 {2} (12.5%)	2 {3} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	-	1 {1} (6.3%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	-	2 {2} (12.5%)
– 傾眠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；Nb of subj. = Number of administered subjects with at least an AE；nb. AEs = Number of adverse events experienced；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.

表 2.7.6.28-15　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-124 試験）（続き 2）

解析対象集団：Safety analysis set

	A (200mg Entacapone)			B (25 mg OPC)			C (50 mg OPC)			D (75 mg OPC)			E (Placebo)		
System Organ Class Preferred term	All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment		All TEAEs	AEs considered at least possibly related to treatment	
Nb of subj. {nb. AEs} (% of subjects)		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12		Days 1-11	Day 12
生殖系および乳房障害	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-
– 月経困難症	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-	-	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***	-	-	-	***2 {2} (12.5%)***	-	-
– 冷汗	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-
– 粃糠疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-
– 紫斑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-
血管障害	-	-	-	-	-	-	***4 {4} (25.0%)***	***1 {1} (6.3%)***	***2 {2} (12.5%)***	***2 {2} (12.5%)***	-	***2 {2} (12.5%)***	***1 {1} (6.3%)***	-	***1 {1} (6.3%)***
– ほてり	-	-	-	-	-	-	3 {3} (18.8%)	1 {1} (6.3%)	2 {2} (12.5%)	2 {2} (12.5%)	-	2 {2} (12.5%)	1 {1} (6.3%)	-	1 {1} (6.3%)
– 静脈瘤性静脈炎	-	-	-	-	-	-	1 {1} (6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J ver 14.0

OPC = オピカポン；Nb of subj. = Number of administered subjects with at least an AE；nb. AEs = Number of adverse events experienced；TEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象.

出典［総括報告書 5.3.3.4-13（BIA-91067-124 試験）Table 12.2.2-2］

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 TEAE の発現はなかった．また，治験薬投与中止の原因となった TEAE もなかった．

3） 臨床検査値

評価したいずれの臨床検査項目でも，変化の傾向は認められず，臨床的に重要なベースラインからの変動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，心電図パラメータ及び理学的検査に，変化の傾向は認められず，臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった．

2.7.6.28.5 結論

新規 COMT 阻害剤であるオピカポンの定常状態下でレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤を 1 日 3 回投与したとき，レボドパのバイオアベイラビリティはオピカポンの用量増加に応じて増加し，3-OMD の生成は減少した．レボドパの AUC は，オピカポン 25，50 又は 75 mg 反復投与後の定常状態下で，プラセボ投与と比べて 41～79%増加し，ENT 200 mg 投与と比べて 37～74%増加した．また，レボドパの Cmax の顕著な増加（プラセボ投与と比べて 30%超の増加）が，オピカポン 75 mg のレボドパ／カルビドパ 2 回目投与後及び 3 回目投与後に認められた．

オピカポンは，明らかに長時間持続する S-COMT 活性阻害作用を示した．オピカポンのいずれの用量でも，ENT 200 mg 投与と比べて S-COMT 活性の程度を有意に低下させた．最大阻害時の S-COMT 活性及び程度は，オピカポンの用量に比例的ではないものの，オピカポンの用量増加に伴い減少した．オピカポン 50 mg と 75 mg は S-COMT 活性阻害作用の点で概ね同程度（75 mg がわずかに優る程度）であったことから，オピカポン 75 mg には 50 mg よりも大きな利点はない可能性がある．

本治験で検討したいずれの投与方法も忍容性は良好であった．

本治験及び本治験以前に実施されたオピカポンの薬理試験の結果から，オピカポンをレボドパ／カルビドパ療法の補助療法とする場合，オピカポン 25 及び 50 mg の投与が最も適切にレボドパのアベイラビリティを増加させる可能性が示された．