## 2.7.6.29 Effect of paracetamol on opicapone pharmacokinetics in healthy volunteers （BIA-91067-125 試験）（参考資料）

### 2.7.6.29.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.29-1 試験方法の概要（BIA-91067-125 試験）**

| | |
|---|---|
| 治験の標題 | Effect of paracetamol on opicapone pharmacokinetics in healthy volunteers |
| 治験実施計画書番号 | BIA-91067-125 |
| 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）：2014 年 3 月 3 日<br>（最後の被験者の最終の規定観察日）：2014 年 4 月 23 日 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ Opicapone（OPC；以下，オピカポン）の薬物動態に，paracetamol（以下，アセトアミノフェン）が及ぼす影響を検討する．<br>副次目的：<br>・ オピカポンとアセトアミノフェンを併用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）活性及び忍容性を検討する． |
| 試験デザイン | 単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与 |
| 治験方法 | 本治験では，28 名の健康成人を，以下の 2 つの投与順序のいずれかに，性別を層別因子として層別無作為割付した．<br>本治験は，スクリーニング期（投与期 1 の入所 28～7 日前），投与期 1～2（各治験薬投与前々日～オピカポン投与 48 時間後）及び事後検査（投与期 2 での退所又は早期中止の約 10～14 日後）で構成した．投与期の間に washout 期間（14 日間以上）を設けた． |

| Treatment sequence | Treatment Periods | |
|---|---|---|
| | 1 | 2 |
| A | Opicapone 50 mg alone | Opicapone 50 mg administered 1.5 h after last paracetamol 1 g dose |
| B | Opicapone 50 mg administered 1.5 h after last paracetamol 1 g dose | Opicapone 50 mg alone |

paracetamol＝アセトアミノフェン．

投与期 1 及び 2：
被験者は，各投与期の治験薬投与前々日に入所した．投与期 1 の治験薬投与前日に無作為割付された投与順序に従って，オピカポンを単独単回投与又はアセトアミノフェンと併用単回投与された．オピカポン投与 48 時間後の規定の観察・検査を終了後に退所した．

| | |
|---|---|
| 被験者数 | 計画時：組入れ被験者数として 28 名（男性 14 名，女性 14 名），完了被験者数として 24 名以上<br>解析時：28 名 |
| 対象 | 健康成人 |
| 主な組入れ基準 | ・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性<br>・ 体格指数が 19 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 以下<br>・ 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）<br>・ 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<br>・ スクリーニング時及び各投与期の治験薬投与前日（Day -1）の臨床検査結果が，臨床的に許容できると判断された者 |

**表 2.7.6.29-1 試験方法の概要（BIA-91067-125 試験）（続き 1）**

| | |
|---|---|
| 主な組入れ基準（続き） | ・ スクリーニング時及び各投与期の入所時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者<br>・ 非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者<br>・ 文書同意が可能で，その意思がある者<br>・ 手術を受けたため，妊娠する可能性のない女性．妊娠する可能性のある場合は，治験期間を通じてホルモン療法以外の効果的な避妊法を実施する女性<br>・ スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性，かつ各投与期の治験薬投与前日（Day -1）の尿妊娠検査で陰性の女性 |
| 被験薬<br>剤形，含量，製造番号 | オピカポン：<br>オピカポン 50 mg カプセル<br>バッチ番号 [redacted] |
| 相互作用検討薬剤<br>剤形，含量，製造番号 | アセトアミノフェン：<br>アセトアミノフェン 500 mg 錠（Panadol®）<br>バッチ番号 [redacted] |
| 投与方法 | オピカポン単独投与<br>オピカポン 50 mg を単独単回投与（Day 1 の 8:00 までに投与）<br>オピカポンとアセトアミノフェン併用投与<br>アセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与（1 回目：Day -1 の 18:30 まで，2 回目：Day 1 の 0:30 まで，3 回目：Day 1 の 6:30 までに投与）し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与（Day 1 の 8:00 までに投与）<br><br>いずれの治験薬も水約 240 mL とともに経口投与した．<br>治験薬服薬時の飲水を除き，治験薬投与前後 2 時間の飲水は不可とした．<br>アセトアミノフェンの 1 回目及び 2 回目投与の前後 2 時間は絶食とした．<br>アセトアミノフェンの 3 回目及びオピカポンは 8 時間以上の絶食下（飲水は含まない）で投与し，オピカポン投与の約 2 時間後まで絶食とした． |
| 治験スケジュール | 治験スケジュールを表 2.7.6.29-2 に示した． |
| 前治療及び併用療法 | 投与期 1 の入所前 2 週間以内に，アセトアミノフェンを投与された被験者及び安全性又はその他の評価に影響を与えると治験担当医師が判断した薬剤を使用した被験者は除外した．<br>スクリーニング前 90 日以内に，他の治験薬を使用した又は他の治験に参加した被験者は除外した．<br>有害事象に対して治療が必要な場合を除き，治験期間中は本治験の使用薬剤以外の薬物の使用を不可とした．<br>入所期間中の喫煙及びキサンチンを含有する飲料の摂取を禁止した．<br>カフェインを含有する製品（コーヒー，茶，チョコレート若しくはコーラなど），グレープフルーツ，グレープフルーツを含有する製品又はアルコール飲料の摂取は，各投与期の入所 24 時間前から退所時まで禁止した． |
| 評価基準 | 薬物動態：<br>オピカポン及びその代謝物の血漿中濃度に基づき，算出可能な場合，以下の薬物動態パラメータを算出した．<br>Cmax，Tmax，AUClast，AUC24h，AUCinf，<br>（AUCinf－AUClast）／AUCinf，T1/2，CL/F 及び V/F<br>また，オピカポン及びその代謝物の尿中濃度に基づき，算出可能な場合，以下の薬物動態パラメータを算出した．<br>尿中排泄量，CLr 及び fe<br><br>薬力学：<br>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．<br>Emax，TEmax，AUEC 及び Emax%<br>内因性無機硫酸塩濃度（探索的評価） |

**表 2.7.6.29-1 試験方法の概要（BIA-91067-125 試験）（続き 2）**

| | |
|---|---|
| 評価基準（続き） | 安全性：<br>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：<br>薬物動態パラメータは，血漿中濃度及び尿中濃度から算出した．<br>血漿中オピカポンの主要な薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び Cmax）を投与方法間で比較するために分散分析を用いた．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．対数変換後の AUClast，AUCinf 及び Cmax について，幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の 90%信頼区間を算出した．生物学的同等性試験のガイドラインに基づき，幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の 90%信頼区間が 80.00～125.00%の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判定した．Cmax については，先行試験（BIA-91067-104 試験）で被験者内変動係数（%）が高値（40%超）であったことから，個体内変動が大きい薬物での許容域とされる 72.15～138.59%の範囲内に幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の 90%信頼区間がある場合に生物学的に同等であると判定することとした．オピカポンの代謝物についても，同様の方法で解析した．<br>Tmax の投与方法間の差の検定では，Wilcoxon 順位和検定を用いた．<br><br>薬力学：<br>S-COMT 活性の薬力学パラメータの要約統計量を算出した．<br>内因性無機硫酸塩を探索的に解析した．内因性無機硫酸塩の血清中濃度の要約統計量を算出した．オピカポン及びアセトアミノフェンが内因性無機硫酸塩の血清中濃度低下に与える影響を検討するため，Kruskal-Wallis 検定（各評価時点の Dunn’s 多重比較検定を含む）を用いた．<br><br>安全性：<br>有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した．血圧（仰臥位及び立位），心拍数並びに臨床検査値の要約統計量を算出した．臨床検査値の基準値範囲外の値は，一覧表に印を付け示した． |

**表 2.7.6.29-2 治験スケジュール（BIA-91067-125 試験）**

| PROCEDURES | Screening | Day -2 Admission to P1 & P2 | Day -1 | Day 1- Pre-dose | Day 1- Dosing | ½ h post-dose | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h | 6 h | 8 h | 12 h | 16 h | 24 h | 36 h | 48 h post-dose and discharge | Follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Written informed consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical history | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical history update | | X | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Physical examination | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Physical exam update | | X | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Vital signs[1] | X | | X | X | | | X | | | X | | | X | | X | | X | X |
| Complete neurological examination | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-lead ECG | X | X | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Viral serology | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alcohol and drugs of abuse screen | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Haematology, Coagulation, Biochemistry | X | | X | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Urinalysis | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Pregnancy test[2] | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Selection criteria review | X | | X[3] | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomisation | | | X[3] | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood sampling for OPC assays[4] | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Blood sampling for inorganic sulphate[5] | | | X | X | | X | | | | | | | | | | | | |
| Urine collection for OPC assays[6] | | | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |
| Administration of Opicapone[7] | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Administration of Paracetamol[8] | | | X | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse events monitoring | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Prior and concomitant medications | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | |

xxx – procedure to be performed continuously; [1]Vital signs (supine and standing blood pressure and pulse) obtained at Screening; Day -1 to each treatment period; pre- and 1, 4, 12, 24 and 48 h after OPC dose; and at the Follow-up Visit; [2]Serum at screening, urine at Day -1 and Follow-up Visit. [3]On Day -1 of Period 1; [4]Blood samples collected before and ½, 1, 2, 4, 6, 12 and 24 hours post-OPC dose were to be used for S-COMT assay; [5]Blood samples collected on Day -1 at ~8:30 a.m. and on Day 1 before and ½ post-OPC dose were to be used for determination of endogenous inorganic sulphate; [6]Urine collection: before and 0 to 4, 4 to 8, 8 to 12, 12 to 16, 16 to 24, 24 to 36, and 36 to 48 hours post-OPC dose; [7]In the period paracetamol plus OPC the OPC dose was to be administered 1.5 h after the third paracetamol dose. In the period OPC alone the OPC dose was to be administered on Day 1 at ~8:00 a.m.; [8]Only in the period paracetamol plus OPC. Paracetamol dose was to be administered on Day -1 at ~6:30 p.m. and at ~12:30 p.m. and on Day 1 ~6:30 a.m.

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；ECG＝ 心電図.

出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table B］

### 2.7.6.29.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

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

組み入れられた被験者はいずれも組入れ基準に合致していた．治験実施計画書からの逸脱として，薬物動態及び薬力学評価のための採血の時点の逸脱が認められたものの，実際の採取時間と治験実施計画書に規定された時点との差は，治験結果の解釈に重大な影響を及ぼさないと判断された．

Pharmacokinetic population 及び pharmacodynamic population は 1 つ以上の投与期で評価可能なデータが得られたすべての被験者とした．

Safety population は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，28 名が採用された．

#### 2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 28 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.29-3 に示した．

**表 2.7.6.29-3 人口統計学的特性（BIA-91067-125 試験）**

| Subjects | n | 28 |
|---|---|---|
| Age (Years) | Mean | 31.79 |
| | SD | 6.60 |
| | Median | 31 |
| | Minimum | 22 |
| | Maximum | 45 |
| Gender | Male | 14 (50.0%) |
| | Female | 14 (50.0%) |
| Race | White | 27 (96.4%) |
| | American Indian or Alaska native | 1 (3.6%) |
| Body Weight (Kg) | Mean | 68.39 |
| | SD | 9.25 |
| | Median | 66.00 |
| | Minimum | 55.00 |
| | Maximum | 88.00 |
| Height (m) | Mean | 1.71 |
| | SD | 0.08 |
| | Median | 1.70 |
| | Minimum | 1.57 |
| | Maximum | 1.84 |
| Body Mass Index ($Kg/m^2$) | Mean | 23.33 |
| | SD | 2.21 |
| | Median | 23.35 |
| | Minimum | 19.70 |
| | Maximum | 27.30 |

n = No. of Subjects
SD = Standard Deviation

出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table C］

### 3)　治験薬の投与状況

組み入れられた 28 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，割り付けられた投与順序に従って 2 つの投与期すべてで治験薬を経口投与された．オピカポンは各投与期の Day 1 の朝に単回経口投与され，アセトアミノフェンはいずれか一方の投与期で Day -1 の夕～Day 1 の朝（オピカポン投与の 1.5 時間前）に 6 時間ごとに計 3 回経口投与された．

投与方法別の投与被験者数は，オピカポン単独投与及びオピカポンとアセトアミノフェン併用投与のいずれも 28 名であった．

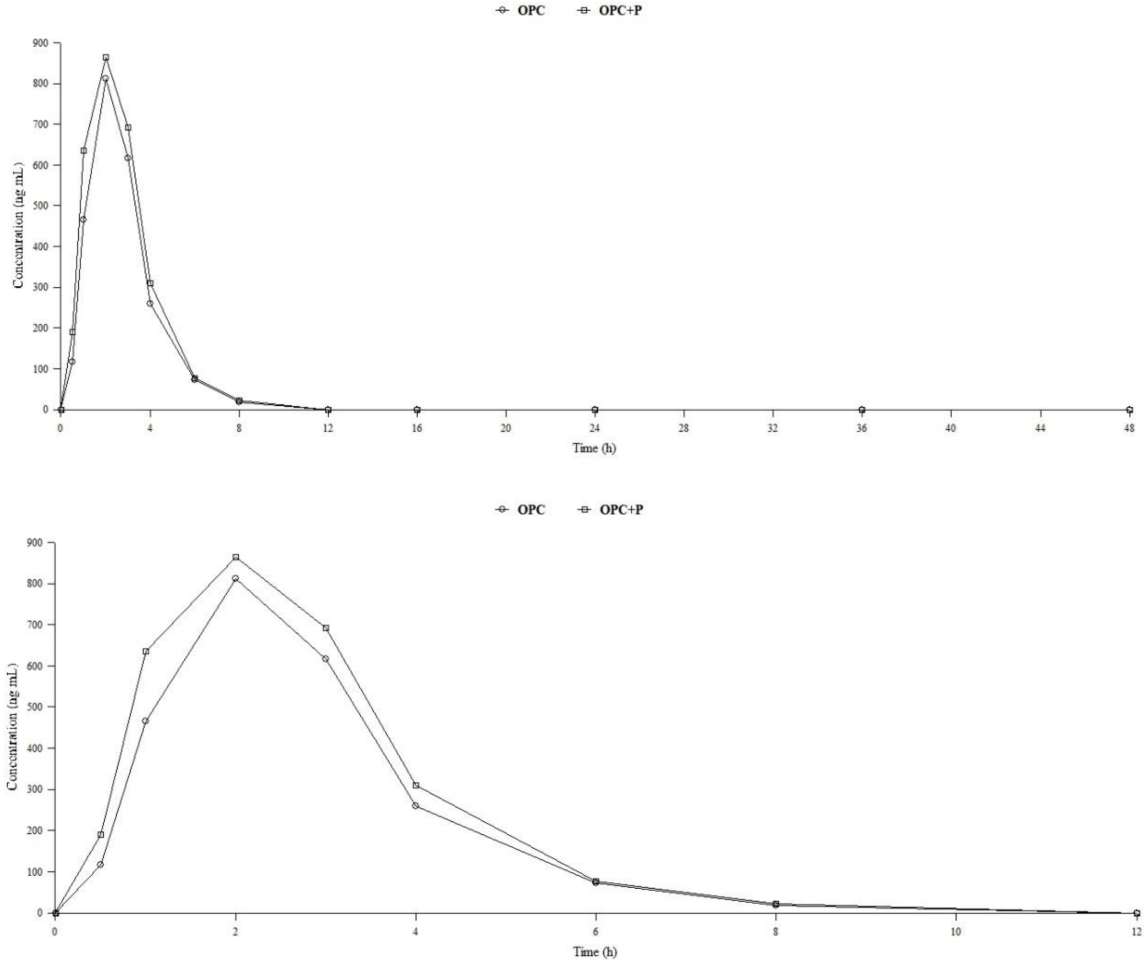
## 2.7.6.29.3　薬物動態及び薬力学の結果

### 1)　薬物動態

#### (1)　オピカポン

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移を図 2.7.6.29-1 に示した．

**図 2.7.6.29-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中オピカポン濃度の推移（BIA-91067-125 試験）**




*Mean opicapone plasma concentration-time profiles (0-12 h) displayed to ease the appraisal.*
OPC（= オピカポン単独投与）：n = 28，OPC+P（= オピカポンとアセトアミノフェン併用投与）：n = 28.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Figure A］

オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.29-4 に示した.

オピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間がいずれも生物学的同等性の許容域（Cmax について 72.15～138.59%，AUC について 80.00～125.00%）の範囲内にあることから，いずれのパラメータについても生物学的に同等であると判定された.

オピカポンの Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった．

**表 2.7.6.29-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときのオピカポンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）**

| | | Opicapone<br>*Test/Reference* | *Post-hoc* power |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | PE (90% CI) | 112.57 (101.44; 124.94) | 96.88% |
| $AUC_{0-t}$ (ng.h/mL) | PE (90% CI) | 115.55 (108.21, 123.38) | 99.98% |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL) | PE (90% CI) | 115.29 (108.14; 122.91) | 99.98% |

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test = オピカポンとアセトアミノフェン併用投与，Reference = オピカポン単独投与．
$C_{max}$ = Cmax；$AUC_{0-t}$ = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table E］

尿中オピカポン濃度は蓄尿時点のほとんどで定量下限未満であったため，尿中オピカポンの薬物動態パラメータは算出できなかった．

（2）　BIA 9-1079

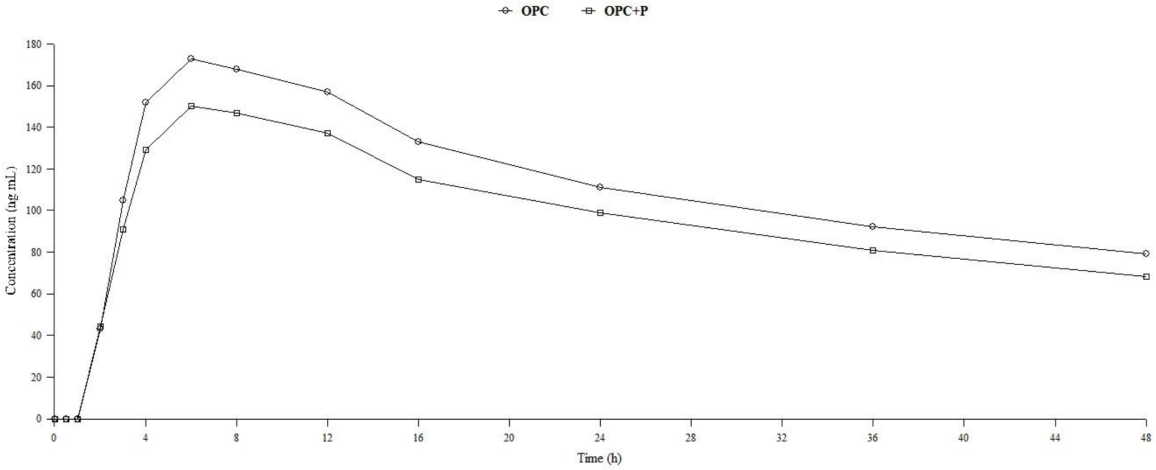
血漿中 BIA 9-1079 濃度は評価時点のほとんどで定量下限未満であったため，血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータは算出できなかった．

また，尿中 BIA 9-1079 濃度はすべての蓄尿時点で定量下限未満であったため，尿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータは算出できなかった．

（3）　BIA 9-1103

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移を図 2.7.6.29-2 に示した．

**図 2.7.6.29-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（BIA-91067-125 試験）**




OPC（= オピカポン単独投与）：n = 28，OPC+P（= オピカポンとアセトアミノフェン併用投与）：n = 28.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Figure B］

BIA 9-1103 の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.29-5 に示した.

BIA 9-1103 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の許容域（Cmax について 72.15～138.59%，AUC について 80.00～125.00%）の範囲内であった.

BIA 9-1103 の Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった.

**表 2.7.6.29-5　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの BIA 9-1103 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）**

| | | BIA 9-1103<br>*Test/Reference* | *Post-hoc* power |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | PE (90% CI) | 87.64 (81.55; 94.19) | 99.93% |
| $AUC_{0-t}$ (ng.h/mL) | PE (90% CI) | 88.02 (82.40, 94.02) | 99.98% |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL) | PE (90% CI) | 88.99 (82.93; 95.22) | 99.94% |

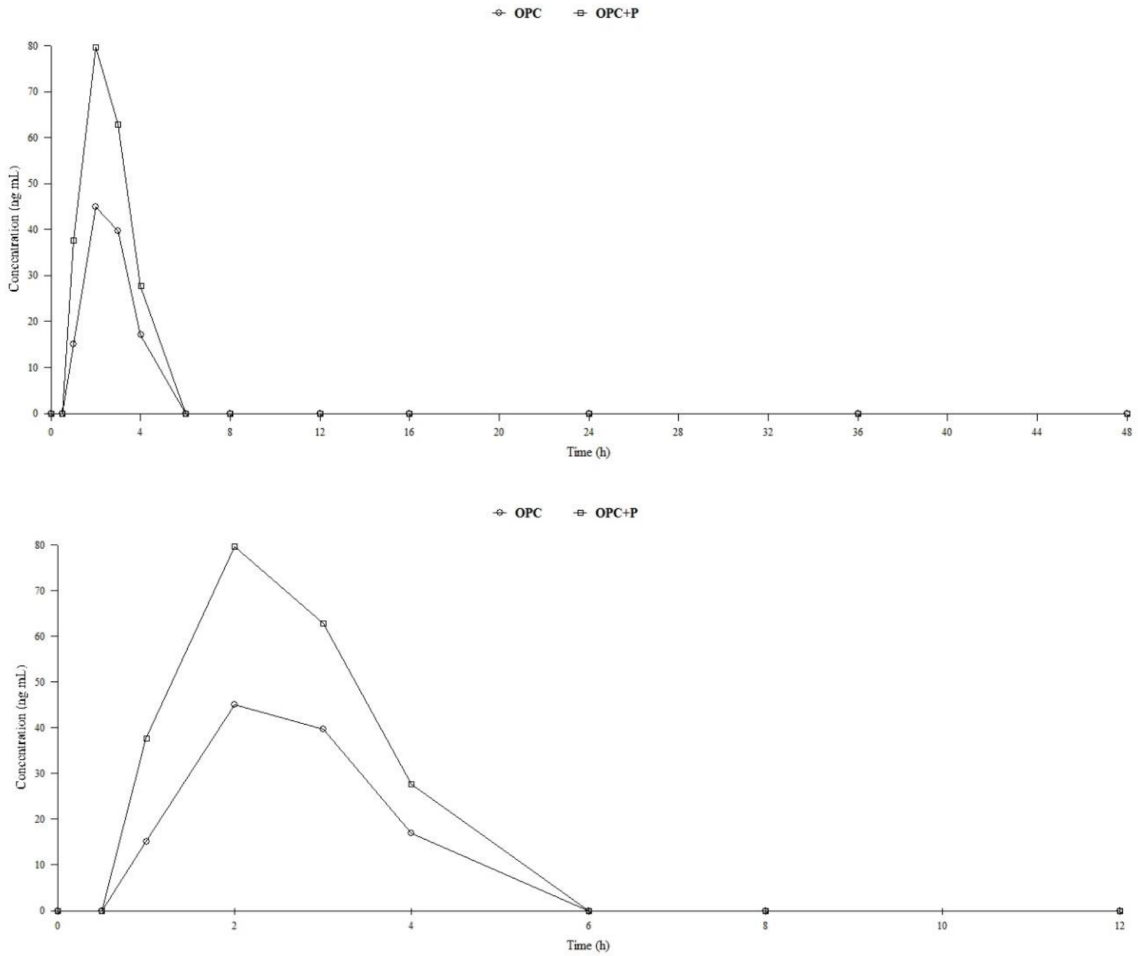
PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test = オピカポンとアセトアミノフェン併用投与，Reference = オピカポン単独投与.
$C_{max}$ = Cmax；$AUC_{0-t}$ = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table G］

尿中 BIA 9-1103 濃度はすべての蓄尿時点で定量下限未満であったため，尿中 BIA 9-1103 の薬物動態パラメータは算出できなかった.

（4） BIA 9-1106

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 BIA 9-1106 濃度の推移を図 2.7.6.29-3 に示した.

**図 2.7.6.29-3　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 BIA 9-1106 濃度の推移（BIA-91067-125 試験）**




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

OPC（= オピカポン単独投与）：n = 28，OPC+P（= オピカポンとアセトアミノフェン併用投与）：n = 28.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Figure C］

BIA 9-1106 の Cmax，AUClast 及び AUCinf について，幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90％信頼区間を表 2.7.6.29-6 に示した.

BIA 9-1106 の Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比の 90％信頼区間は，生物学的同等性の許容域（Cmax について 72.15～138.59％，AUClast について 80.00～125.00％）の範囲内に含まれなかった.

BIA 9-1106 の Tmax について，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった.

**表 2.7.6.29-6　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの BIA 9-1106 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）**

| | | BIA 9-1106<br>*Test/Reference* | *Post-hoc* power |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | PE (90% CI) | 167.60 (153.15; 183.43) | 99.07% |
| $AUC_{0-t}$ (ng.h/mL) | PE (90% CI) | 182.88 (158.63, 210.82) | 82.97% |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL) | PE (90% CI) | NC | NC |

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval; NC = Not Calculated.
単位［%］
Test = オピカポンとアセトアミノフェン併用投与，Reference = オピカポン単独投与.
$C_{max}$ = Cmax；$AUC_{0-t}$ = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table I］

BIA 9-1106 の尿中平均累積排泄量は，オピカポン単独投与時及びオピカポンとアセトアミノフェン併用投与時のいずれでも，オピカポン投与量の 3%未満であった.

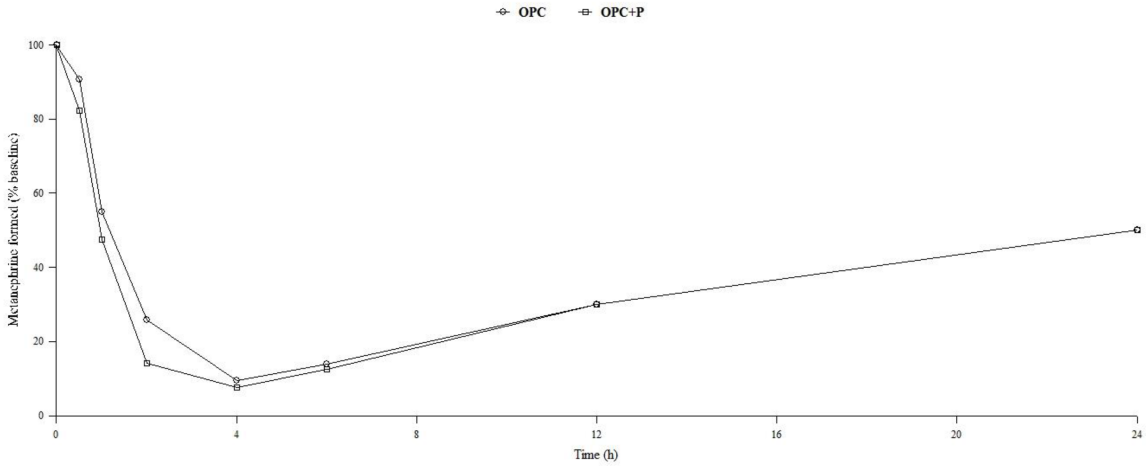
### 2）　薬力学

#### （1）　S-COMT 活性

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときのベースライン（Day 1 のオピカポン投与前）に対する相対 S-COMT 活性（平均値）の推移を図 2.7.6.29-4 に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.29-7 に示した.

最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 2.8 時間（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与時）～3.4 時間（オピカポン単独投与時）で，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は 91.5%（オピカポン単独投与時）～93.7%（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与時）であった.

**図 2.7.6.29-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回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-91067-125 試験）**




平均値
OPC＝ オピカポン単独投与，OPC+P＝ オピカポンとアセトアミノフェン併用投与.
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 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Figure D］

**表 2.7.6.29-7　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg 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-91067-125 試験）**

| | $E_0$ (ng/mL/min) | $E_{max}$ (ng/mL/min) | $t_{Emax}$ (h) | $[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%) | $AUEC_{0-24}$ (ng/mL/min.h) |
|---|---|---|---|---|---|
| Opicapone Alone | 48.4±16.7 | 4.48±5.29 | 3.36±1.06 | 91.5±9.94 | 384±165 |
| Opicapone plus Paracetamol | 47.7±14.4 | 3.50±4.85 | 2.75±1.24 | 93.7±8.93 | 330±150 |

$E_0$ = baseline value; $E_{max}$ = maximum observed effect; $t_{Emax}$ = time taken to reach $E_{max}$; AUEC = area under the effect-time curve.
Paracetamol＝ アセトアミノフェン；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 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table K］

S-COMT 活性の Emax 及び AUEC24h について，幾何平均値の比（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.29-8 に示した.

Emax 及び AUEC24h のいずれについても，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった．また，S-COMT 活性の TEmax についても，Wilcoxon 順位和検定の結果，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった．

**表 2.7.6.29-8　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg 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（オピカポンとアセトアミノフェン併用投与／オピカポン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-125 試験）**

| | | OPC<br>*Test/Reference* | *Post-hoc* power |
|---|---|---|---|
| $E_{max}$ (pmol/mg Hb/h) | PE (90% CI) | 102.56 (99.99; 105.04) | 100% |
| $AUEC_{0\text{-}24}$ (pmol/mg Hb/h.h) | PE (90% CI) | 94.96 (92.27; 97.72) | 100% |

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.
単位［%］
Test = オピカポンとアセトアミノフェン併用投与，Reference = オピカポン単独投与.
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；$AUEC_{0\text{-}24}$ = AUEC24h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table L］

### （2）　内因性無機硫酸塩

内因性無機硫酸塩の血清中濃度は，Day -1（ベースライン；Day 1 のオピカポン投与前に相当する時点）並びに Day 1 のオピカポン投与前及びオピカポン投与 30 分後に測定した．

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの内因性無機硫酸塩の血清中濃度を表 2.7.6.29-9 に，オピカポン及びアセトアミノフェンが内因性無機硫酸塩の血清中濃度低下に与える影響を Kruskal-Wallis 検定により評価した結果を表 2.7.6.29-10 に示した．

アセトアミノフェンは，オピカポンとは異なり，内因性無機硫酸塩の血清中濃度を顕著に低下させ，その低下は統計学的に有意であった．

**表 2.7.6.29-9　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの内因性無機硫酸塩の血清中濃度（BIA-91067-125 試験）**

| | Opicapone Alone | Opicapone plus Paracetamol |
|---|---|---|
| Mean±SD at Day -1 Baseline (mM) | 0.381±0.05 | 0.389±0.05 |
| Mean±SD at Day 1 pre-OPC dose (mM) | 0.376±0.06 | 0.240±0.05 |
| Mean±SD at Day 1 0.5 h post-OPC dose (mM) | 0.379±0.04 | 0.231±0.04 |

OPC＝ オピカポン；Paracetamol ＝ アセトアミノフェン；SD ＝ 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table M］

**表 2.7.6.29-10　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し，3 回目投与の 1.5 時間後にオピカポン 50 mg を併用単回投与したときのオピカポン及びアセトアミノフェンが内因性無機硫酸塩の血清中濃度低下に与える影響（Kruskal-Wallis 検定により評価）（BIA-91067-125 試験）**

| | Opicapone Alone | Opicapone plus Paracetamol |
|---|---|---|
| P value | 0.8584 | ＜0.0001 |

Paracetamol ＝ アセトアミノフェン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table N］

### 2.7.6.29.4　　安全性の結果

#### 1）　有害事象

有害事象の収集は，投与期 1 の入所時から事後検査時までに発現したすべての有害事象を対象とした.

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0 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いたが治験薬投与後に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した.

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

### （1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 2/28 名（7.1%）に 2 件発現した．発現した有害事象はすべて TEAE であり，投与方法別の内訳は，オピカポン単独投与時に 1 件，オピカポンとアセトアミノフェン併用投与時に 1 件であった．

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

### （2） 有害事象の分析

すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.29-11 に示した．

オピカポン単独投与時に発現した有害事象は歯膿瘍（程度：中等度）で，治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．オピカポンとアセトアミノフェン併用投与時に発現した有害事象は鼻咽頭炎（程度：軽度）で，治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された．

**表 2.7.6.29-11 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-91067-125 試験）**

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Paracetamol + OPC Group (n=28) | | OPC Alone Group (n=28) | |
|---|---|---|---|---|
| | All treatment emergent AEs | AEs considered possibly related to treatment | All treatment emergent AEs | AEs considered possibly related to treatment |
| **Number of Subjects [Number of Adverse Events] (% of Subjects)** | 1 [1]<br>(3.6%) | 0 [0]<br>(0.0%) | 1 [1]<br>(3.6%) | 0 [0]<br>(0.0%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 [1]<br>(3.6%) | 0 | 1 [1]<br>(3.6%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 [1]<br>(3.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 1 [1]<br>(3.6%) | 0 |

事象名：MedDRA/J ver 17.0
OPC＝ オピカポン；Paracetamol＝ アセトアミノフェン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-14（BIA-91067-125 試験）Table O］

**2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象**

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

**3） 臨床検査値**

いずれの臨床検査項目でも，治験期間を通して臨床的に問題となる異常又は明らかな経時的傾向は認められなかった．

**4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目**

バイタルサインの結果，臨床的に問題となる仰臥位及び立位での血圧並びに心拍数の異常は認められなかった．また，治験期間中に，臨床的に重要な心電図の異常は認められなかった．

**2.7.6.29.5 結論**

健康成人を対象にオピカポンを単独投与したときとオピカポンとアセトアミノフェンを併用投与したときとで，オピカポンの薬物動態及び薬力学プロファイルは同様であった．全体的に，本治験で検討した投与方法間で認められたオピカポンの薬物動態及び薬力学の差は，統計学的に有意ではないと判断された．

オピカポンの硫酸化（BIA 9-1103 を生成）及びグルクロン酸抱合化（BIA 9-1106 を生成）の代謝経路は，アセトアミノフェンの併用投与により影響を受けた（予想されたとおり，内因性無機硫酸塩の血清中濃度は，アセトアミノフェン投与前と比べて投与後には統計学的に有意に低下した）．オピカポン単独投与時と比べてオピカポンとアセトアミノフェン併用投与時には，BIA 9-1103 の全身曝露量は減少し，BIA 9-1106 の全身曝露量は統計学的に有意に増加した．結果的に，オピカポンの硫酸化がアセトアミノフェンの影響を受け，BIA 9-1103 の曝露量が減少した代償として，グルクロン酸抱合によりオピカポンが代謝されたことが示された．したがって，アセトアミノフェンをオピカポンと併用投与したときに，オピカポンの全身曝露量及び薬力学的作用のいずれの程度にも，オピカポンを単独投与したときと比べて臨床的に重要な違いは生じないことが予想される．

本治験で検討したオピカポンとアセトアミノフェンの併用投与について，忍容性は良好であった．

## 2.7.6.30 Effect of opicapone at steady state on warfarin pharmacokinetics in healthy volunteers（BIA-91067-127 試験）（参考資料）

### 2.7.6.30.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.30-1 試験方法の概要（BIA-91067-127 試験）**

| | |
|---|---|
| 治験の標題 | Effect of opicapone at steady state on warfarin pharmacokinetics in healthy volunteers |
| 治験実施計画書番号 | BIA-91067-127 |
| 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）：2014 年 3 月 10 日<br>（最後の被験者の最終の規定観察日）：2014 年 5 月 30 日 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ CYP2C9 基質である S-ワルファリンの薬物動態に Opicapone（OPC；以下，オピカポン）が及ぼす影響を評価し，オピカポンの CYP2C9 阻害作用を検討する．<br>副次目的：<br>・ R-ワルファリンの薬物動態にオピカポンが及ぼす影響を検討する．<br>・ プロトロンビン時間国際標準比（INR）にオピカポンが及ぼす影響を検討する．<br>・ 内因性無機硫酸塩濃度にオピカポンが及ぼす影響を検討する．<br>・ オピカポンとワルファリンを併用投与したときの忍容性を検討する． |
| 試験デザイン | 単一施設，非盲検，固定順序，反復投与 |
| 治験方法 | 本治験では，20 名の健康成人を性別が可能な限り均等（男性及び女性それぞれ 8 名以上）になるように組み入れた．<br>本治験は，スクリーニング期（投与期 1 治験薬投与開始 28～2 日前），投与期 1［治験薬投与前日（D-1）～D7］及び投与期 2（D-1～D14）並びに事後検査（投与期 2 の終了又は早期中止の約 14 日後）で構成した．投与期の間に washout 期間（14 日間以上）を設けた． |

| *Screening* | Period 1 | *Washout* | Period 2 | *Follow-up* |
|---|---|---|---|---|
| | D-1 → D7<br>(Warfarin) | | D-1 → D14<br>(OPC + Warfarin) | |

OPC= オピカポン．

投与期 1（D-1～D7）：
被験者は D-1 に入所した．D1 にワルファリンを単独単回投与され，D7（投与 144 時間後）に規定の観察・検査を受けて退所し，投与期 1 を終了した．
投与期 2（D-1～D14）：
D-1～D3 及び D7～D14 は入所期間とし，D4～D6 は外来期間（毎朝来所）とした．被験者は，D1 及び D2 にオピカポンの負荷用量（475 mg）を 1 日 1 回投与され，D3～D7 にオピカポン 50 mg を 1 日 1 回投与された．D8 にオピカポン 50 mg とワルファリンを併用単回投与された．D14 に規定の観察・検査を受けて退所し，投与期 2 を終了した．

| | |
|---|---|
| 被験者数 | 計画時：20 名（男性及び女性それぞれ 8 名以上）<br>解析時：20 名（完了 17 名） |
| 対象 | 健康成人 |

**表 2.7.6.30-1 試験方法の概要（BIA-91067-127 試験）（続き 1）**

| | |
|---|---|
| 主な組入れ基準 | ・ 年齢 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性<br>・ 体格指数が 18 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 以下<br>・ 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）<br>・ 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）抗体検査及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査で陰性の者<br>・ スクリーニング時及び各投与期の入所時検査で，臨床検査結果が臨床的に許容できると判断された者<br>・ スクリーニング時及び各投与期の入所時のアルコール及び依存性薬物検査で陰性の者<br>・ 非喫煙者又は 3 カ月以上禁煙の過去喫煙者<br>・ 文書同意及び治験条件の遵守が可能で，その意思がある者<br>・ 手術を受けたため，妊娠する可能性のない女性．妊娠する可能性のある場合は，治験期間を通じてホルモン療法以外の効果的な避妊法を実施する女性<br>・ スクリーニング時の血清妊娠検査及び各投与期の入所時の尿妊娠検査で陰性の女性<br>・ スクリーニング時の CYP2C9 遺伝子型判定の結果，低活性型分子種の原因となる変異遺伝子（CYP2C9*2 及び CYP2C9*3）が検出された者は除外した． |
| 被験薬<br>剤形，含量，製造番号 | オピカポン：<br>オピカポン 25 及び 50 mg カプセル<br>バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（50 mg） |
| その他治験薬<br>剤形，含量，製造番号 | ワルファリン：<br>ワルファリン 5 mg 錠<br>バッチ番号 [redacted] |
| 投与方法 | 投与期 1：<br>ワルファリン単独投与<br>D1：ワルファリン 25 mg を単独単回投与<br>投与期 2：<br>オピカポン単独投与（D1～D7）<br>D1 及び D2：オピカポン 475 mg（負荷用量）を 1 日 1 回 2 日間投与<br>D3～D7：オピカポン 50 mg 1 日 1 回 5 日間投与<br>オピカポンとワルファリン併用投与（D8）<br>D8：オピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与<br><br>いずれの治験薬も終夜（10 時間以上）の絶食下で朝に水 240 mL とともに経口投与した．投与期 2 の D1 及び D2 のオピカポンの負荷投与は服用するカプセル数が多いため水 270 mL とともに経口投与した．治験薬投与後 1 時間以上絶食とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与 2 時間前から投与 1 時間後まで飲水は不可とした． |
| 治験スケジュール | 治験スケジュールを表 2.7.6.30-2 及び表 2.7.6.30-3 に示した． |
| 前治療及び併用療法 | 既知の CYP2C9 阻害薬（フルコナゾール，アミオダロン，ミコナゾール，oxandrolone，カペシタビン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤，エトラビリン，フルバスタチン，フルボキサミン，メトロニダゾール，sulfinpyrazone，チゲサイクリン，ボリコナゾール及び zafirlukast など）を，治験薬投与開始（投与期 1 の D1）前の 1 週間以内又は当該薬剤の消失半減期の 6 倍の期間内（いずれか長い方）に使用した被験者は除外した．<br>CYP2C9 誘導薬（カルバマゼピン，リファンピシン，アプレピタント，ボセンタン，フェノバルビタール及びセント・ジョーンズ・ワートなど）を，治験薬投与前 4 週間以内に使用した被験者は除外した．<br>有害事象に対する治療薬を除き，治験期間中の併用薬の使用を禁止した． |
| 評価基準 | 薬物動態：<br>血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． |

**表 2.7.6.30-1 試験方法の概要（BIA-91067-127 試験）（続き 2）**

| | |
|---|---|
| 評価基準（続き） | Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，（AUCinf－AUClast）／AUCinf 及び T1/2<br>オピカポン投与前の血漿中 BIA 9-1103 濃度（トラフ値）<br><br>薬力学：<br>INR の推移から，以下の INR パラメータを算出した．<br>INRAUC144h，INRmax 及び INRTmax<br>内因性無機硫酸塩濃度<br><br>安全性：<br>有害事象，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図及びその他の安全性評価項目 |
| 統計的手法 | 薬物動態及び薬力学：<br>R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び Cmax）並びに薬力学パラメータ（INRAUC144h 及び INRmax）は，対数変換後，投与された治験薬を固定効果及び被験者をランダム効果とする分散分析を用いて投与方法間で比較した．検定の手順は，生物学的同等性試験のガイドラインに準拠した検定と同様とした．対数変換後のパラメータについて，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性試験のガイドラインに基づき，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判定した．<br>Tmax 及び INRTmax について，投与方法間の差の検定には，Wilcoxon 符号付順位検定を用いた．<br>投与期 2 の D1，D5，D6，D7，D8 及び D9 の治験薬投与前（H0）の血漿中 BIA 9-1103 濃度（トラフ値）の経時推移図を作成し，視覚的に BIA 9-1103 の定常状態到達を確認した．<br>内因性無機硫酸塩の血清中濃度をベースライン（投与期 1 の D1 H0）とエンドポイント［投与期 2 の D8 H0（BIA 9-1103 の定常状態下）］で比較するため，対応のある t 検定を用いた．<br><br>安全性：<br>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．臨床検査値，バイタルサイン及び心電図パラメータの要約統計量を算出した． |

**表 2.7.6.30-2 治験スケジュール 投与期 1（ワルファリン単独投与期）（BIA-91067-127 試験）**

| PROCEDURES | Screening | D-1 | D1 | | | | | | | | | | | D2 | | D3 | | D4 | D5 | D6 | D7 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Admission[2] | Pre-dose | Dosing | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 96 | 120 | 144 | |
| Written informed consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical history | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History Update | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Physical examination[3] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital signs[4] | X | X | X | | | X | | | X | | | X | | | | X | | | X | | X | |
| Complete neurological examination | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-lead ECG | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Viral serology | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alcohol and drugs of abuse screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Haematology[5] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Coagulation[5] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Biochemistry[5] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Urinalysis[5] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Pregnancy test[6] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CYP2C9 genotyping | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Selection criteria review | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inpatient Period | | ←---------- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ----------→ | |
| Blood sampling for Warfarin assays | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Blood sampling for INR assay | | | X | | X | X | X | X | X | X | X[7] | X[7] | X[7] | X | X[7] | X | X[7] | X | X | X | X | |
| Blood sampling for inorganic sulphate assay | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Administration of Warfarin | | | | X[1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse events monitoring | ←---------- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ---------- | Wash-out Period of at least 14 days post warfarin administration |

1. On Day 1, warfarin will be given fasted for at least 10 hours with 240 mL of still water.
2. Subjects will be admitted to the Unit in the afternoon.
3. A complete physical examination will be performed at screening (including height and weight).
4. Vital signs (supine and standing blood pressure and pulse) obtained at Screening, D-1, at different time points throughout the study and at the Follow up Visit. . Body temperature will be recorded on Day -1 only.
5. Biochemistry/Haematology/Urinalysis and coagulation will be performed fasted from midnight on D7 and at least for 4 hours for other time points.
6. Serum pregnancy test only at screening; the remaining pregnancy tests will be performed in urine.
7. At these time-points, 2 INR samples will be taken (required as these samples will be frozen).

ECG = 心電図；INR = プロトロンビン時間国際標準比.

出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Flowchart 1］

## 表 2.7.6.30-3 治験スケジュール 投与期 2（オピカポンとワルファリン併用投与期）（BIA-91067-127 試験）

| PROCEDURES | D-1 | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | D8 | | | | | | | | | | | | D9 | | D10 | | D11 | D12 | D13 | D14 | Follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Admission[2] | | | | | | | Admission[8] | Pre-dose | Dosing | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 96 | 120 | 144 | |
| Medical History Update | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Physical examination[3] | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Vital signs (pulse rate & blood pressure)[4] | X | X | X | X | | X | | X | X | | | X | | | X | | | X | | | | X | | X | | X | X |
| 12-lead ECG | X | | | X | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Alcohol and drugs of abuse screen | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Haematology[5] | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Coagulation[5] | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Biochemistry[5] | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Urinalysis[5] | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Pregnancy test[6] | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Selection criteria review | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inpatient Period | ←----------→ | | | | | | | ←----------→ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ambulatory visits[8] | | | | | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood sampling for Warfarin | | | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Blood sampling for opicapone and/or BIA 9-1103 | | X[7] | | | | X[7] | X[7] | X[7] | X | | X | | X | | X | X | X | | | X | | X | | X | | | X | |
| Blood sampling for INR | | | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X[9] | X[9] | X[9] | X | X[9] | X | X[9] | X | X | X | X | |
| Blood sampling for inorganic sulphate | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Administration of Opicapone[2] | | X | X | X | X | X | X | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Administration of Warfarin | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse events monitoring | ----------→ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1. IMPs will be administered fasted for at least 10 hours in the morning from D1 to D8. On Day 1 and Day 2, opicapone will be given with 270 mL of still water. On other days opicapone (Day 3 to Day 7), or opicapone + warfarin (Day 8) will be given with 240 mL of still water.
2. Subjects will be admitted to the Unit in the afternoon.
3. A complete physical examination will be performed at screening (including height and weight).
4. Vital signs (supine and standing blood pressure and pulse) obtained at Screening, admission to the treatment period (D-1), at different time points throughout the study and at the Follow up Visit. Body temperature will be recorded on Day -1 only.
5. Biochemistry/Haematology/Urinalysis and coagulation will be performed fasted from midnight on D7 and D14 and at least for 4 hours for other time points
6. Serum pregnancy test only at screening; the remaining pregnancy tests will be performed in urine.
7. Samples to be taken pre-dose. Opicapone: D1 pre-dose, and on D8 pre-dose, 0.5, 2, 4, 6, and 8 h post-opicapone dose. BIA 9-1103: D1 pre-dose, D5 pre-dose, D6 pre-dose, D7 pre-dose and D8 pre-dose, 0.5, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 and 144 h post-opicapone dose. When OPC and BIA 9-1103 measurement times coincide, only one sample is collected for both assays.
8. In the morning.
9. At these time-points, 2 INR samples will be taken (required as these samples will be frozen).

OPC＝ オピカポン；ECG＝ 心電図；INR＝ プロトロンビン時間国際標準比；IMP＝ 治験薬.

出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Flowchart 2］

### 2.7.6.30.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 26 名の健康成人のうち 20 名が治験に組み入れられ，治験薬を投与された．このうち 17 名が治験を完了し，3 名が治験を中止した．治験中止の理由は，有害事象が 2 名，被験者からの申し出が 1 名であった．なお，有害事象により治験中止に至った被験者の集計には，重篤な有害事象と判断された扁桃炎により治験中止に至った 1 名のほかに，妊娠［中間事象（intercurrent event）と考えられる事象］により治験中止に至った 1 名を含めた．

組入れ基準に関する治験実施計画書からの逸脱はなく，治験期間中に認められた治験実施計画書からの逸脱はいずれも，評価に影響を及ぼさない軽微なものであったと判断された．

Included set は，治験に組み入れられたすべての被験者とし，20 名が採用された．

Safety set は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，20 名が採用された．

Pharmacokinetic（PK）set は，治験薬を 1 回以上投与された被験者で，薬物動態評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，評価可能なデータが得られているすべての被験者とし，20 名が採用された．

Pharmacodynamic（PD）set は，治験薬を 1 回以上投与された被験者で，薬力学評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，評価可能なデータが得られているすべての被験者とし，20 名が採用された．

#### 2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included set の人口統計学的特性を表 2.7.6.30-4 に示した．

**表 2.7.6.30-4 人口統計学的特性（BIA-91067-127 試験）**

**解析対象集団：Included set**

| Parameter (unit) | Statistics / Category | Overall (N=20) |
|---|---|---|
| AGE (years) | N | 20 |
| | Mean | 31.3 |
| | SD | 7.3 |
| | SEM | 1.6 |
| | Min | 20 |
| | Median | 33.0 |
| | Max | 43 |
| RACE | White (N,%) | 18 (90.0) |
| | Black or African American (N,%) | 2 (10.0) |
| SEX | Male (N,%) | 10 (50.0) |
| | Female (N,%) | 10 (50.0) |
| HEIGHT (cm) | N | 20 |
| | Mean | 170.2 |
| | SD | 8.3 |
| | SEM | 1.9 |
| | Min | 156 |
| | Median | 170.0 |
| | Max | 185 |

SD = 標準偏差；SEM = 標準誤差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Section 14.1.4.1 Page 78, 79］

**表 2.7.6.30-4 人口統計学的特性（BIA-91067-127 試験）（続き）**

**解析対象集団：Included set**

| Parameter (unit) | Statistics / Category | Overall (N=20) |
|---|---|---|
| WEIGHT (kg) | N | 20 |
| | Mean | 69.59 |
| | SD | 13.92 |
| | SEM | 3.11 |
| | Min | 46.5 |
| | Median | 66.55 |
| | Max | 97.2 |
| BMI (kg/m²) | N | 20 |
| | Mean | 23.87 |
| | SD | 3.52 |
| | SEM | 0.79 |
| | Min | 18.7 |
| | Median | 23.30 |
| | Max | 29.7 |

BMI= 体格指数；SD = 標準偏差；SEM = 標準誤差；Min= 最小値；Max= 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Section 14.1.4.1 Page 78, 79］

### 3） 治験薬の投与状況

組み入れられた 20 名すべての被験者が，投与期 1 の D 1 にワルファリン 25 mg を単独で単回投与された．このうち 1 名が投与期 1 の終了後に被験者からの申し出により治験を中止し，19 名が投与期 2 に移行した．

投与期 2 に移行した 19 名のうち 18 名が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．これらの 18 名は，投与期 2 では，オピカポンの負荷用量（475 mg 1 日 1 回）を D 1 及び D 2 の 2 日間投与された後，オピカポン 50 mg を 1 日 1 回，D 3～D 8 の 6 日間投与され，D 8 にはオピカポンとの併用でワルファリン 25 mg を単回投与された．残り 1 名は，予期せ

ぬ妊娠により妊娠検査陽性となり，投与期 2 の D 5 に治験を中止した被験者であり，投与期 2 では，オピカポンの負荷用量（475 mg 1 日 1 回）を 2 日間投与された後，オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 3 日間投与された．

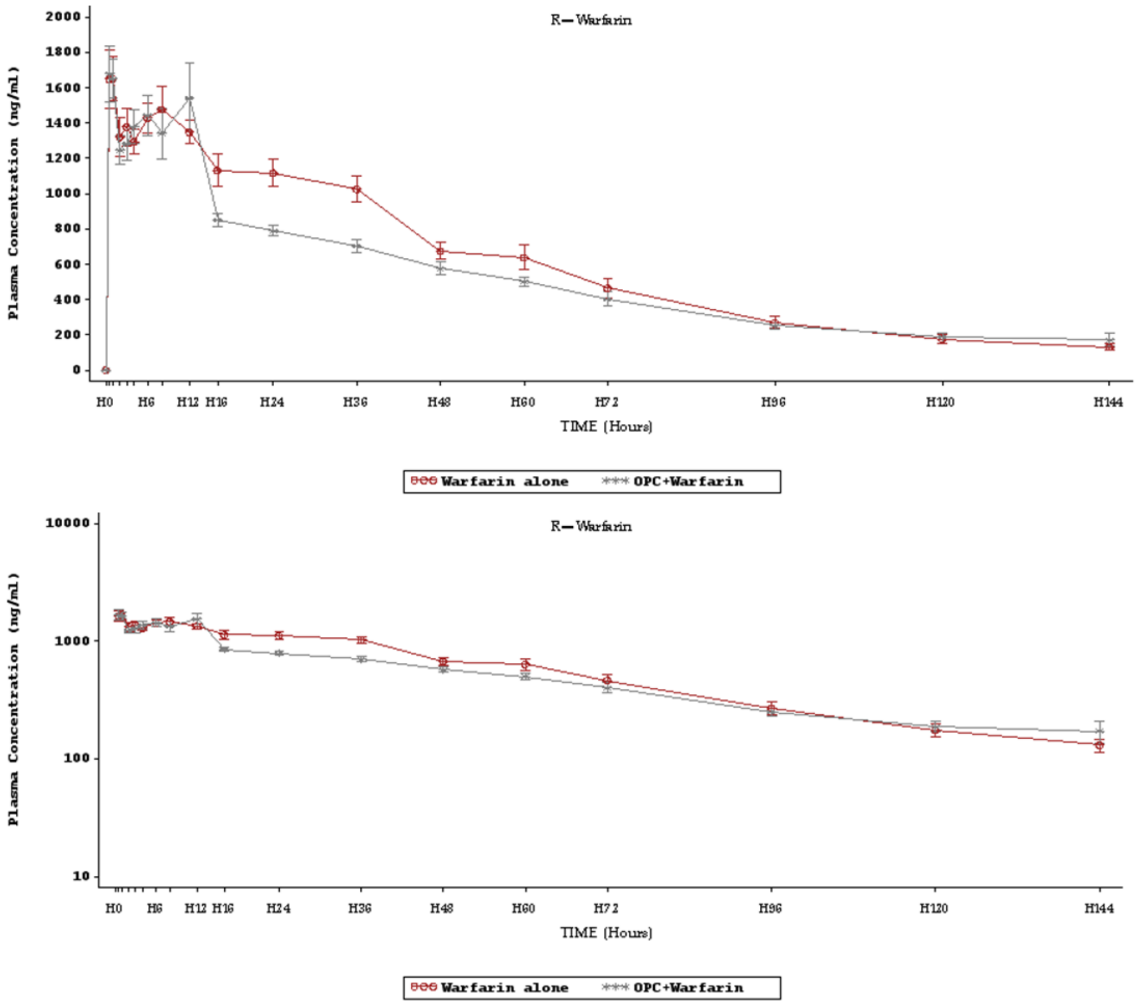
治験薬はいずれも各投与期の治験薬投与日の朝に経口投与された．

### 2.7.6.30.3 薬物動態及び薬力学の結果

#### 1） 薬物動態

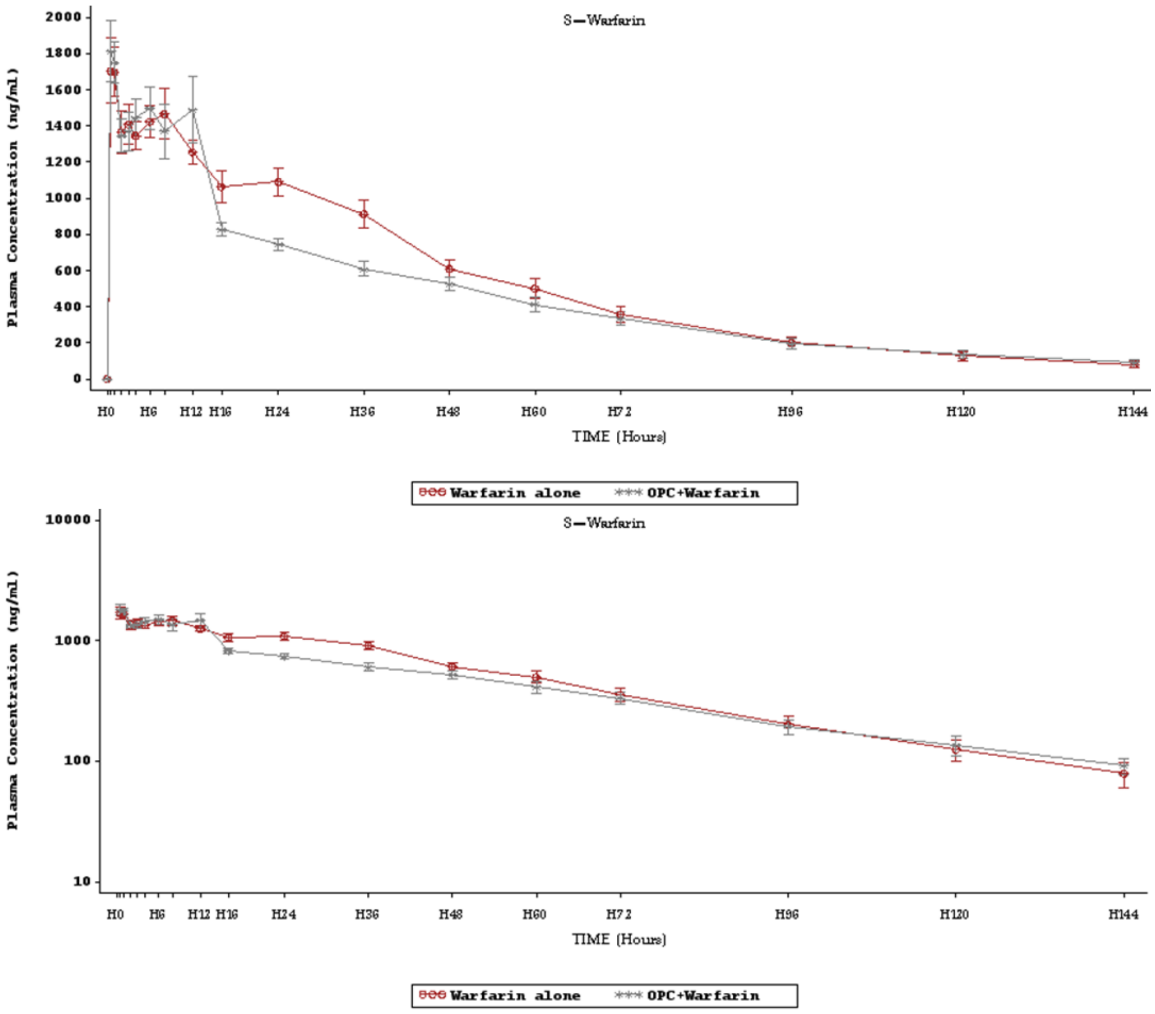
健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後（血漿中 BIA 9-1103 濃度の定常状態到達後）にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 R-ワルファリン濃度の推移を図 2.7.6.30-1 に，平均血漿中 S-ワルファリン濃度の推移を図 2.7.6.30-2 に示した．

**図 2.7.6.30-1　健康成人を対象にワルファリン25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 R-ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-127 試験）**




平均値±標準誤差
上図：実数軸，下図：対数軸
OPC＝ オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Figure 5］

**図 2.7.6.30-2　健康成人を対象にワルファリン25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン25 mg を併用単回投与したときの平均血漿中 S-ワルファリン濃度の推移（BIA-91067-127 試験）**




平均値±標準誤差
上図：実数軸，下図：対数軸
OPC＝ オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Figure 6］

血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.30-5 に示した.

S-ワルファリンの Cmax は，ワルファリンを単独投与したときとオピカポン反復投与後にオピカポンとワルファリンを併用投与したときとで同程度であり，その幾何平均値はワルファリン単独投与時に 1966.6 ng/mL，オピカポンとワルファリン併用投与時に 1990.3 ng/mL であった.

S-ワルファリンの曝露量は，ワルファリンを単独投与したときよりもオピカポン反復投与後にオピカポンとワルファリンを併用投与したときに減少し，AUClast の幾何平均値はワル

ファリン単独投与時に 71185 ng·h/mL，オピカポンとワルファリン併用投与時に 63570 ng·h/mL であった.

R-ワルファリンでも同様の傾向が認められ，オピカポンとワルファリン併用投与時の R-ワルファリンの Cmax にはワルファリン単独投与時との違いは認められず，曝露量には 15%未満の減少が認められた.

**表 2.7.6.30-5　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータの要約（BIA-91067-127 試験）**
**解析対象集団：PK set**

| Analyte | R-Warfarin | | S-Warfarin | |
|---|---|---|---|---|
| **Treatment** | **Warfarin alone N= 20** | **Warfarin + OPC N= 18*** | **Warfarin alone N=20** | **Warfarin + OPC N=18#** |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | | | | |
| Geometric Mean | **1936.6** | **1899.0** | **1966.6** | **1990.3** |
| SD | 570.3 | 760.0 | 630.6 | 724.8 |
| Geometric CV % | 30.3 | 38.3 | 34.7 | 36.5 |
| **$t_{max}$ (h)** | | | | |
| Median | **0.50** | **1.00** | **0.75** | **1.00** |
| Min | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| Max | 16.0 | 12.07 | 12.0 | 12.07 |
| **$AUC_{0-t}$ (ng.h/mL)** | | | | |
| Geometric Mean | **81974** | **71606** | **71185** | **63570** |
| SD | 26807 | 15416 | 27242 | 16730 |
| Geometric CV % | 33.2 | 21.3 | 37.3 | 25.0 |
| **$AUC_{0-inf}$ (ng.h/mL)** | | | | |
| Geometric Mean | **88633** | **80135** | **74131** | **69547** |
| SD | 30665 | 20340 | 31758 | 20532 |
| Geometric CV % | 32.8 | 25.3 | 39.3 | 28.1 |
| **t½(h)** | | | | |
| Geometric Mean | **35.65** | **44.86** | **28.80** | **36.98** |
| SD | 8.84 | 7.66 | 6.88 | 8.70 |
| Geometric CV % | 24.1 | 17.3 | 21.2 | 21.8 |
| **Cl/F(mL/h)** | | | | |
| Geometric Mean | **282.1** | **312.0** | **337.2** | **359.5** |
| SD | 110.4 | 82.50 | 138.9 | 98.12 |
| Geometric CV % | 35.6 | 25.3 | 10.3 | 28.1 |
| **V/F(L)** | | | | |
| Geometric Mean | **14.51** | **20.19** | **14.01** | **19.19** |
| SD | 3.97 | 3.58 | 3.86 | 3.75 |
| Geometric CV % | 27.3 | 17.4 | 25.9 | 19.4 |

**: 15 subjects for $AUC_{0-inf}$ and $t_{1/2}$*
*#: 16 subjects for $AUC_{0-inf}$*
*ND: Not determined*
OPC＝ オピカポン；$C_{max}$＝Cmax；$t_{max}$＝Tmax；$AUC_{0-t}$＝AUClast；$AUC_{0-inf}$＝AUCinf；$t_{1/2}$＝T1/2；Cl/F＝CL/F；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 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Table 3］

R-ワルファリン及び S-ワルファリンの主な薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）について，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.30-6 に示した.

R-ワルファリン及び S-ワルファリンのいずれについても，Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内にあった．R-ワルファリン及び S-ワルファリンのいずれについても，AUCinf 及び AUClast のいずれの幾何平均値の比の 90%信頼区間も，下限値が生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内からわずかに下回った．

R-ワルファリン及び S-ワルファリンのいずれについても，Tmax について，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった．

**表 2.7.6.30-6　健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの R-ワルファリン及び S-ワルファリンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-127 試験）**

**解析対象集団：PK set**

| Analyte | Parameter (unit) | Reference (Warfarin alone) (a) | Test (OPC + Warfarin) (a) | Test / Reference (b) |
|---|---|---|---|---|
| **R-Warfarin** | $C_{max}$ (ng/mL) | 1936.6 | 1894.6 | **0.978** (0.823 ; 1.163) |
| | $AUC_{0-t}$ (ng.h/mL) | 81973.8 | 69850.6 | **0.852** (0.781 ; 0.929) |
| | $AUC_{0-inf}$ (ng.h/mL) | 88633.3 | 77307.6 | **0.872** (0.787 ; 0.967) |
| **S- Warfarin** | $C_{max}$ (ng/mL) | 1966.6 | 1976.6 | **1.005** (0.843 ; 1.199) |
| | $AUC_{0-t}$ (ng.h/mL) | 71185.0 | 61407.1 | **0.863** (0.790 ; 0.942) |
| | $AUC_{0-inf}$ (ng.h/mL) | 74131.0 | 65450.6 | **0.883** (0.800 ; 0.974) |

*(a) Geometric lsmean*
*(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric lsmean ratio derived from ANOVA*
*90% reference confidence interval [0.80; 1.25]*
Test＝ オピカポンとワルファリン併用投与，Reference ＝ ワルファリン単独投与．
OPC＝ オピカポン；$C_{max}$＝Cmax；$AUC_{0-t}$＝AUClast；$AUC_{0-inf}$＝AUCinf；ANOVA＝ 分散分析．
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Table 4］

以上，R-ワルファリン及び S-ワルファリンに対するオピカポンの相互作用は観察されたが，CYP2C9 阻害に起因する可能性は低いと考えられた．R-ワルファリン及び S-ワルファリンの

いずれの血漿中濃度もオピカポンとワルファリン併用投与後 12～16 時間の間に上昇から低下へと転じ，その程度は R-ワルファリンと S-ワルファリンで同程度であったこと（図 2.7.6.30-1 及び図 2.7.6.30-2），またいずれの Cmax もオピカポン併用投与の影響を受けなかったこと（表 2.7.6.30-6）から，観察された相互作用はむしろ，血漿蛋白への競合的な結合に起因する可能性が高いと考えられた．

## 2） 薬力学

### （1） プロトロンビン時間国際標準比（INR）

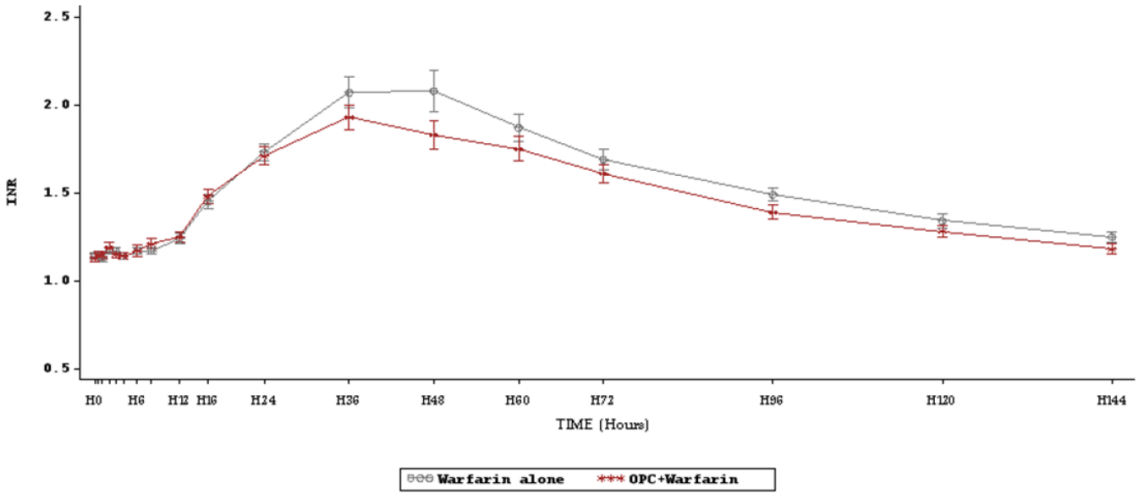
健康成人を対象にワルファリン 25 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときの平均 INR の推移を図 2.7.6.30-3 に，INR の薬力学パラメータ（INRAUC144h，INRmax 及び INRTmax）の要約統計量を表 2.7.6.30-7 に示した．INRAUC144h 及び INRmax について，幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.30-8 に示した．

予想されたとおり，ワルファリン 25 mg 単回投与により INR は上昇した．ワルファリン単独投与時の INR（平均値±標準偏差，以下同様）は，ベースライン（ワルファリン投与前）値の 1.14±0.08 からピーク値（INRmax）の 2.14±0.50 に上昇し，INRmax に達した時間（INRTmax）の平均値は 40.20 時間であった．オピカポンとワルファリン併用投与時の INRmax 及び INRAUC144h（それぞれ 1.95±0.33 及び 210.30±30.64）は，ワルファリン単独投与時（それぞれ 2.14±0.50 及び 227.52±32.10）よりもやや低値となった．しかしながら，INRmax 及び INRAUC144h の幾何平均値の比の 90%信頼区間がそれぞれ，生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内にあることから，生物学的に同等であると判定された．

INRTmax について，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，投与方法間で統計学的に有意な差は認められなかった．

**図 2.7.6.30-3　健康成人を対象にワルファリン25 mgを単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン25 mgを併用単回投与したときの平均 INR の推移（BIA-91067-127 試験）**

**解析対象集団：PD set**




N = 20.
平均値±標準誤差
OPC = オピカポン；INR = プロトロンビン時間国際標準比.
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Figure 9］

**表 2.7.6.30-7　健康成人を対象にワルファリン25 mgを単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン25 mgを併用単回投与したときの薬力学パラメータ（INRAUC144h，INRmax及びINRTmax）の要約統計量（BIA-91067-127試験）**

**解析対象集団：PD set**

| | | | Raw Data | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Treatment** | **N** | **Mean** | **SD** | **Min** | **Median** | **Max** |
| $AUC_{INR\ (0\text{-}144h)}$ | Warfarin 25mg alone | 20 | 227.52 | 32.10 | 172.5 | 223.60 | 293.3 |
| | Opicapone + Warfarin 25mg | 18 | 210.30 | 30.64 | 138.1 | 213.51 | 260.0 |
| $INR_{max}$ | Warfarin 25mg alone | 20 | 2.14 | 0.50 | 1.3 | 2.00 | 3.5 |
| | Opicapone + Warfarin 25mg | 18 | 1.95 | 0.33 | 1.3 | 1.90 | 2.6 |
| $INRt_{max}$ (h) | Warfarin 25mg alone | 20 | 40.20 | 5.87 | 36.0 | 36.00 | 48.0 |
| | Opicapone + Warfarin 25mg | 18 | 36.67 | 6.47 | 24.0 | 36.00 | 48.0 |

$AUC_{INR\ (0\text{-}144h)}$ = INRAUC144h；$INR_{max}$ = INRmax；$INR_{tmax}$ = INRTmax；SD = 標準偏差；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Table 6 修正版］

**表 2.7.6.30-8　健康成人を対象にワルファリン25 mgを単独単回投与したとき，又はオピカポン反復投与後にオピカポン 50 mg とワルファリン 25 mg を併用単回投与したときのINRAUC144h 及び INRmax の幾何平均値の比（オピカポンとワルファリン併用投与／ワルファリン単独投与）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-127 試験）**
**解析対象集団：PD set**

| Parameter | Reference (Warfarin alone) (a) | Test (OPC+Warfarin) (a) | Test / Reference (b) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{INR\ (0\text{-}144h)}$ | 225.4 (213.0 ; 238.5) | 207.6 (195.9 ; 220.0) | 0.921 (0.882 ; 0.962) |
| $INR_{max\ (0\text{-}144h)}$ | 2.1 (1.9 ; 2.3) | 1.9 (1.8 ; 2.1) | 0.919 (0.877 ; 0.963) |

(a) Geometric lsmean (90% confidence interval)
(b) Point estimate (90% confidence interval) for the Test / Reference geometric lsmean ratio derived from ANOVA
Test＝ オピカポンとワルファリン併用投与，Reference ＝ ワルファリン単独投与.
OPC＝ オピカポン；$AUC_{INR\ (0\text{-}144h)}$＝INRAUC144h；$INR_{max\ (0\text{-}144h)}$＝INRmax；ANOVA＝ 分散分析.
出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Table 7 修正版］

### （2）　内因性無機硫酸塩

内因性無機硫酸塩の血清中濃度は，投与期 1 の D1 H0（ワルファリンの単独単回投与前）と比べて，投与期 2 の D8 H0（オピカポンの 7 日間反復投与後，かつオピカポンとワルファリンの併用単回投与前）でわずかに低下（差の平均値-0.000012 mmol/$m^3$）した．対応のある t 検定の結果，この差は統計学的に有意ではなかった．

## 2.7.6.30.4　　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，MedDRA ver 17.0 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いたが治験薬投与後に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，集計した．

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

### （1）　有害事象の要約

TEAE は全体で 13 名に 20 件発現した．これらの TEAE は，重篤な有害事象 1 件を除いてすべて程度が軽度又は中等度で非重篤な有害事象であった．1 名に 1 件発現した重篤な有害

事象は高度の扁桃炎であり，治験中止の原因となった有害事象であったが，オピカポン又はワルファリンとの因果関係はいずれも「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 2.7.6.30-9 に示した．

TEAE の発現時期別の内訳は，投与期 1（ワルファリン単独投与時）が 3/20 名（15.0%）4 件，投与期 2 の D1 及び D2（オピカポン負荷用量投与時）には TEAE の発現は認められず，D3～D7（オピカポン 50 mg 単独投与時）が 9/19 名（47.4%）11 件，D8～事後検査時（オピカポンとワルファリン併用投与時）が 5/18 名（27.8%）5 件であった．

- 投与期 1（ワルファリン単独投与時）：2 名以上に発現した TEAE は起立性低血圧であり，2 名（10.0%）に 2 件発現した．これらはいずれも程度は中等度であり，ワルファリンとの因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．
- 投与期 2 のオピカポン 50 mg 単独投与時（D3～D7）：2 名以上に発現した TEAE は，頭痛及び鼻咽頭炎であり，それぞれ 2 名（10.5%）に 2 件発現した．これらはすべて，程度は軽度又は中等度であった．これらのうち，オピカポンと「関連ないともいえない」と判定された TEAE は 1 件（程度が中等度の頭痛 1 件）のみであった．
- 投与期 2 のオピカポンとワルファリン併用投与時（D8～事後検査時）：重篤な有害事象が 1 件発現した．当該事象は，程度が高度の扁桃炎で，入院を必要とする事象であり，治験薬と「関連なし」と判定された．2 名以上で発現した TEAE は頭痛であり，2 名（11.1%）に 2 件発現した．これらはいずれも程度は軽度であり，オピカポン及びワルファリンのいずれとも「関連ないともいえない」と判定された．

**表 2.7.6.30-9 TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-127 試験）**

**解析対象集団：Safety set**

| System Organ Class | Preferred Term | Warfarin 25mg alone (N=20) | | OPC alone (N=19) | | OPC + Warfarin 25mg (N=18) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N (%) | TEAE | N (%) | TEAE | n (%) | TEAE |
| ***ALL*** | ***ALL*** | ***3 (15.0)*** | ***4*** | ***9 (47.4)*** | ***11*** | ***5 (27.8)*** | ***5*** |
| 胃腸障害 | ALL | 0 (0.0) | 0 | 2 (10.5) | 2 | 0 (0.0) | 0 |
| | 腹痛 | 0 (0.0) | 0 | 1 (5.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| | 上腹部痛 | 0 (0.0) | 0 | 1 (5.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | ALL | 0 (0.0) | 0 | 3 (15.8) | 3 | 2 (11.1) | 2 |
| | 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 2 (10.5) | 2 | 0 (0.0) | 0 |
| | 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (5.6) | 1 |
| | 扁桃炎 | 0 (0.0) | 0 | 1 (5.3) | 1 | 1 (5.6) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | ALL | 0 (0.0) | 0 | 2 (10.5) | 2 | 1 (5.6) | 1 |
| | 筋痙縮 | 0 (0.0) | 0 | 1 (5.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| | 四肢痛 | 0 (0.0) | 0 | 1 (5.3) | 1 | 1 (5.6) | 1 |
| 神経系障害 | ALL | 1 (5.0) | 1 | 3 (15.8) | 3 | 2 (11.1) | 2 |
| | 頭痛 | 1 (5.0) | 1 | 2 (10.5) | 2 | 2 (11.1) | 2 |
| | 坐骨神経痛 | 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 | 1 (5.0) | 1 | 1 (5.3) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| | 鼻出血 | 1 (5.0) | 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 |
| 血管障害 | ALL | 2 (10.0) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 |
| | 起立性低血圧 | 2 (10.0) | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 |

*Note: a treatment-emergent adverse event was an event that occurred after IMP dosing or that was present prior to dosing but became exacerbated after dosing during a treatment period. If a given subject presented several adverse events with the same preferred term during the same treatment period, only one event was counted, the others were considered repetitions or recurring episodes.*

事象名：MedDRA/J ver 17.0

OPC＝ オピカポン；IMP＝ 治験薬.

出典［総括報告書 5.3.3.4-15（BIA-91067-127 試験）Table 9］

### 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．その他の重篤な有害事象が 1 名に 1 件（扁桃炎）発現した．当該事象の程度は高度，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

臨床検査値について，臨床的に重要な変動及び傾向は認められなかった．また，血液凝固パラメータの変動がみられたが，これはワルファリン投与によるものであった．

### 4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについて，臨床的に重要な変動は認められなかった．

投与期 1 の D1 H4 及び D1 H12 にそれぞれ認められた症候性の起立性低血圧 2 件が，臨床的に問題となると判断され，有害事象として報告された．これらはいずれも，ワルファリンと「関連ないともいえない」と判定された．

心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった．

### 2.7.6.30.5 結論

本治験で観察されたオピカポンと R-ワルファリン及び S-ワルファリンとの相互作用が CYP2C9 阻害に起因する可能性は低いと考えられた．R-ワルファリン及び S-ワルファリンのいずれの血漿中濃度もオピカポンとワルファリン併用投与後 12～16 時間の間に上昇から低下へと転じ，その程度は 2 つの光学異性体間で同程度であったこと，またいずれの Cmax もオピカポン併用投与の影響を受けなかったことから，観察された相互作用はむしろ，血漿蛋白への競合的な結合に起因する可能性が高いと考えられた．オピカポン及びワルファリンはいずれも蛋白結合率が高く（97%超），本治験で観察された相互作用が，オピカポンとワルファリン併用投与後 12～16 時間の間にのみ認められたことは，オピカポンが体循環から消失し，血漿蛋白結合部位が利用可能となったことに関連している可能性があると考えられた．結論として，ワルファリンとオピカポンとの間に相互作用が認められたが，これは CYP2C9 阻害に起因するものではなく血漿蛋白への競合的な結合に起因するものと考えられた．本相互作用は，臨床的に重要となるものではないと考えられた．また，本治験で検討したオピカポンとワルファリンの併用投与で，臨床的に重要な安全性上の問題点は認められなかった．

## 2.7.6.31 A randomized, double-blind, placebo-controlled and open-label active-controlled, 4-period crossover trial to evaluate the effect of BIA 9-1067 on cardiac repolarization in healthy adult men and women（BIA-91067-111 試験）（参考資料）

### 2.7.6.31.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.31-1 試験方法の概要（BIA-91067-111 試験）**

| | |
|---|---|
| 治験の標題 | A randomized, double-blind, placebo-controlled and open-label active-controlled, 4-period crossover trial to evaluate the effect of BIA 9-1067 on cardiac repolarization in healthy adult men and women |
| 治験実施計画書番号 | BIA-91067-111 |
| 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 5 月 3 日<br>（最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 10 月 8 日 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ 健康成人を対象に，被験者ごとに心拍数で補正した QT 間隔（QTcI）のベースラインからの変化量に対して，治療用量（50 mg）及び治療用量を超えた用量（800 mg）での BIA 9-1067（以下，オピカポン）の投与が及ぼす影響を，プラセボを投与したときと時間を一致させた補正値（差）に基づき検討する．<br>副次目的：<br>・ 心拍数，QT 間隔（補正なし），QTcF，QTcB，PR 間隔及び QRS 間隔並びに心電図波形に対して，治療用量及び治療用量を超えた用量でのオピカポンの投与が及ぼす影響を評価する．<br>・ QTcI，QTcB 及び QTcF に対して観察されるオピカポンの影響との血漿中オピカポン濃度との相関性を検討する．<br>・ 治療用量及び治療用量を超えた用量で投与したときのオピカポンの安全性及び忍容性を評価する． |
| 試験デザイン | 単一施設，無作為化，プラセボ対照（二重盲検），実薬対照（非盲検），4 群 4 期クロスオーバー，単回投与 |
| 治験方法 | 健康成人 64 名を，4×4 のバランス型ラテン方格法を用いて，投与期ごとに異なる治験薬（オピカポン 50 若しくは 800 mg，オピカポンプラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg）を単回投与する 4 つの投与順序のいずれかに，性別を層別因子として層別無作為割付した．<br>投与順序 1：A D B C<br>投与順序 2：B A C D<br>投与順序 3：C B D A<br>投与順序 4：D C A B<br>・A：オピカポン 50 mg（治療用量）<br>・B：モキシフロキサシン 400 mg<br>・C：オピカポンプラセボ<br>・D：オピカポン 800 mg<br>オピカポン及びプラセボの投与は盲検化され（治験薬を処方する薬剤師を除く），モキシフロキサシンの投与は盲検化されなかった．心電図データは，投与された治験薬，投与時刻及び投与順序の情報がない盲検下にて，中央判定された．<br>本治験は，スクリーニング期［治験薬初回投与 28 日前（D-28）～D-3］，投与期 1～4［各投与期 D-2～D2（各 3 泊 4 日の入所期間）］及び事後検査（投与 |

**表 2.7.6.31-1　試験方法の概要（BIA-91067-111 試験）（続き 1）**

| | |
|---|---|
| 治験方法（続き） | 期 4 の D1 での治験薬最終投与 7 日後）で構成した．それぞれの治験薬投与の間に washout 期間（7 日間以上）を設けた．<br>投与期 1～4：<br>被験者は，各投与期の D-2 に入所し，D-1 にベースラインの心電図検査を受けた．投与期 1 の D1 に無作為割付された投与順序に従って，各投与期の D1 に治験薬を単回投与された．D2 の規定の観察・検査終了後に退所した． |
| 被験者数 | 計画時：64 名<br>解析時：64 名<br>オピカポン 50 mg 投与　64 名（うち 3 名は Per protocol set から除外）<br>オピカポン 800 mg 投与　61 名<br>モキシフロキサシン 400 mg 投与 64 名（うち 3 名は Per protocol set から除外）<br>オピカポンプラセボ投与　62 名（うち 1 名は Per protocol set から除外） |
| 対象 | 健康成人 |
| 主な組入れ基準 | ・　年齢が 18～55 歳の健康な男性又は女性．女性は，閉経後（最終月経後 12 カ月以上），外科的避妊手術を受けた者，子宮内避妊具を使用中の者，治験期間中ダブルバリア法による避妊を実施する者，並びにスクリーニング時及び各入所時の妊娠検査が陰性の者<br>・　体格指数 18 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 以下<br>・　治験担当者と有効なコミュニケーションをとることができる者<br>・　重大な疾患又は臨床検査値の異常がない者（スクリーニング時及び入所時の既往歴，理学的検査又は臨床検査に基づき判断）<br>・　12 誘導心電図が正常であり，心拍数，リズム又は伝導に臨床的に問題となる異常がない者<br>・　非喫煙者又は 3 カ月間以上禁煙の過去喫煙者<br>・　治験の性質及びリスクを十分に伝えられたうえで，治験参加前に文書で同意した者 |
| 被験薬<br>剤形，含量，製造番号 | オピカポン：<br>オピカポン 25 及び 100 mg カプセル<br>バッチ番号 [redacted]（25 mg），[redacted]（100 mg） |
| 対照薬<br>剤形，含量，製造番号 | プラセボ：<br>オピカポンプラセボカプセル（オピカポン 25 及び 100 mg カプセルと識別不能なプラセボ）<br>バッチ番号 [redacted] |
| 対照薬（陽性対照）<br>剤形，含量，製造番号 | モキシフロキサシン：<br>モキシフロキサシン 400 mg フィルムコーティング錠<br>バッチ番号 [redacted] |
| 投与方法 | 各投与期の D1：<br>オピカポン 50 若しくは 800 mg，オピカポンプラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回投与<br><br>7 日間以上の間隔を空けて，治験薬をそれぞれ単回投与した．<br>治験薬は，終夜（10 時間以上）の絶食下で朝（可能な限り同時刻）に，240 mL の水道水とともに経口投与した．投与後 2 時間以上絶食（飲水は含まない）とした．治験薬服薬時の飲水を除き，投与前後 1 時間の飲水は不可とした． |
| 治験スケジュール | 治験スケジュールを表 2.7.6.31-2 に示した． |
| 前治療及び併用療法 | 避妊目的のホルモン薬を除き，治験薬初回投与前 2 週間以内の薬物治療を禁止した．ただし，肝薬物代謝を誘導又は阻害する既知の薬剤については，治験薬初回投与前 4 週間まで禁止期間を延長した．治験薬投与前 48 時間以内及びすべての入所期間中のアルコール摂取を禁止した．<br>治験期間を通して併用療法を禁止した．有害事象に対する治療など，薬剤の投与が必要な場合は，治験依頼者のメディカルモニターに直ちに連絡し，当該被験者の治験継続の適否を評価することとした．<br>また，D-2 から退所時まで，喫煙又はカフェイン含有製品（コーヒー，茶，チョコレート若しくはソーダなど），グレープフルーツ，グレープフルーツ含有製品若しくはアルコール飲料の摂取を禁止した． |

**表 2.7.6.31-1　試験方法の概要（BIA-91067-111 試験）（続き 2）**

| | |
|---|---|
| 評価基準 | 薬力学：<br>D-1 及び D1 に記録した 24 時間 12 誘導ホルター心電図から，規定の評価時点での 3 回連続の 12 誘導心電図（1 回あたり 10 秒間）が抽出され，中央判定された．各パラメータの値は，各評価時点で得られた 3 回連続の値の平均値として算出された値であった．<br>主要評価項目：<br>QTcI<br>副次評価項目：<br>QTcF 及び QTcB，QT 間隔（補正なし），RR 間隔，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，治験薬投与下での T 波及び U 波の波形の変化，並びに治験薬投与下での心電図異常（変化）<br><br>薬物動態：<br>オピカポン及びその代謝物の血漿中薬物濃度に基づき，以下の薬物動態パラメータを算出した．<br>Cmax，Tmax，T1/2 及び AUCinf<br><br>安全性：<br>有害事象，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，理学的検査及び臨床検査 |
| 統計的手法 | 薬力学：<br>個々の被験者の D-1 のすべての評価時点及び D1 の治験薬投与前に得られた QT 間隔及び RR 間隔の関係性に最もよく当てはまる回帰モデルから，被験者ごとの補正式を決定した．この被験者ごとの補正式を用いて QTcI を算出した．<br>主要な解析のため，QTcI について，評価時点ごとに，D-1 と D1 の時間を一致させた値の差［時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）］を示した．また，副次評価項目のうち定量的な評価項目について，評価時点ごとに，D-1 と D1 の時間を一致させた値の差（時間を一致させたベースライン値による調整後の値）を示した．<br>・ 主解析：オピカポンとプラセボの比較のための時間を一致させた解析<br>評価時点ごとに，時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，オピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）及び片側 95%信頼区間を推定するため，性別，投与期及び投与された治験薬を固定効果，被験者をランダム効果，ベースライン値（時間を一致させた D-1 の値）を共変量とする共分散分析を用いた．プラセボに対する各用量のオピカポンの非劣性解析を実施し，評価時点ごとに片側 95%信頼区間の上限を 10 ms と比較した．すべての評価時点で 10 ms［医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 に準じた非劣性マージン］を下回った場合，被験薬が QT 延長作用を有さないことが，収集されたデータに基づき十分に立証されたと判断することとした．<br>・ モキシフロキサシン（陽性対照）とプラセボの比較のための時間を一致させた解析<br>上記と同じモデルを用いて，評価時点ごとに，時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）及び両側 95%信頼区間を推定した．<br>・ その他の副次的な解析<br>・ 上記と同様に，オピカポン及びモキシフロキサシンとプラセボの比較のための時間を一致させた解析を，時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcF 及び QTcB 並びに Cmax となる周辺時点での時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI，QTcF 及び QTcB に対して実施した．<br>・ QTc，PR 間隔，QRS 間隔及び心拍数について，カテゴリカル解析を実施した．カテゴリカル解析では，QTc が 450 ms を超える／480 ms を超える／500 ms を超える被験者数を治験薬投与前（時間を一致させた D-1 の値又は D1 H0）における同カテゴリーの異常所見の有無別に要約し，また時 |

**表 2.7.6.31-1　試験方法の概要（BIA-91067-111 試験）（続き 3）**

| | |
|---|---|
| 統計的手法（続き） | 間を一致させたベースライン値からの QTc の変化量が 30 ms を超える／60 ms を超える被験者数を要約した．<br>・ 評価時点ごとに，各心電図パラメータの実測値及び時間を一致させた値の差の要約統計量を，投与された治験薬別に算出した．<br>・ 以下の心電図波形の異常が発現（治験薬投与開始後に新たに発現又はベースライン時に認められており治験薬投与開始後に悪化）した被験者数及び発現頻度（%）を，投与された治験薬別に算出した．<br>第 2 度心ブロック，第 3 度心ブロック，完全右脚ブロック，完全左脚ブロック，ST 部分の変化［ST 上昇，ST 下降（それぞれ算出）］，T 波異常（陰性 T 波のみ算出），心筋梗塞に伴う心電図波形の経時変化，何らかの新たな U 波異常<br><br>薬物動態：<br>Cmax，Tmax，AUClast 及び AUCinf の要約統計量を示した．<br><br>薬物動態／薬力学：<br>QTc について，薬物動態／薬力学解析を実施した．オピカポン及びその代謝物（検出された場合）の血漿中濃度に対する ΔΔQTcI の散布図を作成した．線形モデルを用いて回帰直線の傾き β 及び標準誤差（SE β）を推定した．血漿中濃度と ΔΔQTcI の相関関係が示された場合には探索的な解析の実施を考慮することとした．<br><br>安全性：<br>安全性評価項目はいずれも被験者別に一覧表で示した．すべての臨床検査値，バイタルサイン及び心電図所見は，適切な要約統計量を用いて要約した．有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）に基づいて記述した． |

## 表 2.7.6.31-2　治験スケジュール（BIA-91067-111 試験）

| **Period/Visit** | **Screening** | **Hospitalisation Periods 1, 2, 3 and 4** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | **End of study** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Day** | D-28 to D-3 | D-2 | D-1 | | | | | | D1 | | | | | | | | | | | | D2 | |
| **Time/Hour** | | | H0 | H2 | H4 | H6 | H8 | H12 | H0 | H0.25 | H0.5 | H1 | H1.5 | H2 | H3 | H4 | H5 | H6 | H8 | H12 | H16 | | |
| ICF signed | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria[a] | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinic check-in [b] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomisation | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Prior & Concomitant treatments | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meal[c] | | X | | X[d] | X | | | X | | | | | | X[d] | | X | | | | X | | X | |
| Treatment Administration[e] | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Pharmacokinetic Samples[f] | | | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Physical Examination[g] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | X | X |
| Clinical Laboratory Tests (Biochemistry & Haematology) | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Clinical Laboratory Tests (Urinalysis) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Serology | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug screen & Alcohol Breath Test | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy Test[h] | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Vital Signs | X | | X | X | | | | | X | | | | | X | | | | | | | | X | X |
| Standard 12-lead ECG[i] | X | | X | X | X | X | X | | X | | | | | X | | X | | X | X | | | X | X |
| Adverse Events | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 12-lead HOLTER recording[j] | | | X | ---------- | | | | | X | ---------- | | | | | | | | | | | | X | |

a) screening evaluations will be performed within a 28-day period, prior to dose administration in Period 1.
b) check-in into the clinic will occur around 18h00
c) meals will be served according to the following schedule: D-2: dinner./ D-1 and D1: breakfast at H2, lunch between H4 and H6, dinner at H12 / D2 breakfast at H24
d) subjects will be fasting before the study drug administration until at least 2 hours after the medication intake.
e) the investigational product will be administered according to the randomisation scheme, and its actual intake assessed.
f) pharmacokinetic blood sampling on D1 at pre-dose, H0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, and 24.
g) physical examinations and clinical laboratory tests are performed at the screening and anytime during the study as a safety assessment.
h) all women of childbearing potential will have a pregnancy test at screening and at each check-in to the clinic and at the end of study visit.
i) standard 12-lead ECG will be performed for a general safety assessment
j) in each treatment period, subjects will undergo 24-hour 12-lead Holter ECG recording. Triplicate 10 second 12-lead ECG will be extracted on Day-1 and Day1 at pre-H0, then 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, and 24 hours post-H0. D-1 Holter start: D-1H-0.5. Stopping D1H0 / D1 Holter start D1H0. Stopping D2H24.

Adverse events will be checked and monitored during all the duration of the study.

ICF = 同意文書；ECG = 心電図.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Flow-chart 1］

### 2.7.6.31.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

スクリーニングされた 116 名のうち 64 名（女性 31 名，男性 33 名）が治験に組み入れられ，無作為割付された．64 名のすべての被験者が治験薬を 1 回以上投与され，61 名が治験を完了した．治験薬投与開始後に治験を中止した被験者は 3 名であり，このうち 1 名は治験中止の申し出により投与期 2 終了時に，1 名は治験中止の申し出により投与期 3 終了時に，1 名は有害事象（貧血）により投与期 3 の D-1 に，それぞれ治験を中止した．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，64 名が採用された．

Safety set は，治験に組み入れられ，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，64 名が採用された．

Per protocol set は，無作為割付された被験者のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく治験を完了したすべての被験者とし，61 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 の被験者全体及び投与順序別の人口統計学的特性を表 2.7.6.31-3 に示した．

**表 2.7.6.31-3　人口統計学的特性（BIA-91067-111 試験）**

**解析対象集団：Randomised set**

| Parameter (unit) | Statistics / Category | Sequence 1 (N=16) | Sequence 2 (N=15) | Sequence 3 (N=16) | Sequence 4 (N=17) | Overall (N=64) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | 16 | 15 | 16 | 17 | 64 |
| Age (years) | Mean | 34.3 | 39.6 | 38.7 | 35.1 | 36.8 |
| | SD | 10.0 | 10.5 | 11.9 | 14.0 | 11.7 |
| | Min | 19 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| | Max | 51 | 53 | 55 | 56 | 56 |
| Race | White (N,%) | 14 (87.5) | 15 ( 100) | 16 ( 100) | 17 ( 100) | 62 (96.9) |
| | Black or African American (N,%) | 1 ( 6.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) |
| | Other (N,%) | 1 ( 6.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) |
| Sex | Male (N,%) | 8 (50.0) | 8 (53.3) | 8 (50.0) | 9 (52.9) | 33 (51.6) |
| | Female (N,%) | 8 (50.0) | 7 (46.7) | 8 (50.0) | 8 (47.1) | 31 (48.4) |
| Height (cm) | Mean | 170.8 | 169.3 | 170.6 | 169.3 | 170.0 |
| | SD | 8.4 | 9.1 | 10.0 | 8.1 | 8.7 |
| | Min | 161 | 153 | 156 | 156 | 153 |
| | Max | 184 | 185 | 191 | 188 | 191 |
| Weight (kg) | Mean | 69.19 | 66.20 | 66.81 | 69.82 | 68.06 |
| | SD | 12.13 | 10.75 | 11.00 | 14.18 | 11.96 |
| | Min | 50.0 | 51.0 | 50.0 | 46.0 | 46.0 |
| | Max | 93.0 | 84.0 | 90.0 | 104.0 | 104.0 |
| BMI (kg/m²) | Mean | 23.60 | 23.01 | 22.86 | 24.15 | 23.42 |
| | SD | 2.89 | 2.74 | 2.44 | 3.09 | 2.79 |
| | Min | 18.8 | 19.3 | 18.8 | 18.9 | 18.8 |
| | Max | 29.7 | 28.6 | 28.4 | 29.4 | 29.7 |

Sequence 1: 50 mg BIA 9-1067 / 800 mg BIA 9-1067 / 400 mg moxifloxacin / Placebo
Sequence 2: 400 mg moxifloxacin / 50 mg BIA 9-1067 / Placebo / 800 mg BIA 9-1067
Sequence 3: Placebo / 400 mg moxifloxacin / 800 mg BIA 9-1067 / 50 mg BIA 9-1067
Sequence 4: 800 mg BIA 9-1067 / Placebo / 50 mg BIA 9-1067 / 400 mg moxifloxacin
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 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Table 8］

### 3）　治験薬の投与状況

治験薬を 1 回以上投与された被験者は 64 名であり，このうち，治験を完了した 61 名の被験者に対して，治験実施計画書の規定どおり，割り付けられた投与順序に従って，オピカポン 50 及び 800 mg，オピカポンプラセボ並びにモキシフロキサシン 400 mg がそれぞれ各投与期の D1 の朝に単回投与された．治験を中止した 3 名の被験者に対して治験薬が投与されなかった投与期は，2 名では投与期 3（オピカポンプラセボ）及び投与期 4（オピカポン 800 mg）であり，1 名では投与期 4（オピカポン 800 mg）であった．

したがって，治験薬ごとの投与被験者数は，オピカポン 50 mg 投与が 64 名，オピカポン 800 mg 投与が 61 名，オピカポンプラセボ投与が 62 名，モキシフロキサシン 400 mg 投与が 64 名であった．

### 2.7.6.31.3 薬物動態及び薬力学の結果

#### 1） 薬物動態

オピカポンを投与された 64 名を，薬物動態の解析対象とした．治験薬投与開始後に治験を中止した 3 名はいずれも，オピカポン 50 mg 投与時の評価にのみ含まれた．

健康成人を対象にオピカポン 50 及び 800 mg をそれぞれ単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.31-4 に示した．

オピカポン 50 及び 800 mg をそれぞれ単回経口投与したとき，オピカポンが Cmax に達する時間（Tmax）の中央値は 1.5～2 時間であった．オピカポンは血漿中から速やかに消失し，オピカポン 50 mg 投与時及び 800 mg 投与時の T1/2 の平均値はそれぞれ約 1 時間及び約 2 時間であった．血漿中オピカポンの薬物動態パラメータは，これまでに実施された臨床試験の結果と一致した．

オピカポンの代謝物が血漿中に検出されたのは，BIA 9-1079 はオピカポン 800 mg 投与時のみ，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 はオピカポン 50 mg 投与時及び 800 mg 投与時であった．これらのうち BIA 9-1103 が，血漿中に検出された主要代謝物であった．

**表 2.7.6.31-4 健康成人を対象にオピカポン 50 及び 800 mg をそれぞれ単回経口投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ（BIA-91067-111 試験）**

| Treatment | | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{0-t}$ (ng.h/mL) | $AUC_{0-inf}$ (ng.h/mL) | $L_z$ ($h^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BIA-9-1067 50 mg | N | 64 | 64 | 64 | 64 | 64 |
| | Arithmetic Mean | 496.8 | 2.04 | 1357 | 1417 | 0.779 |
| | SD | 227.0 | 0.85 | 598 | 608 | 0.373 |
| | CV% | 46 | 42 | 44 | 43 | 48 |
| | MIN | 165.0 | 0.50 | 406 | 418 | 0.117 |
| | MEDIAN | 441.0 | 2.00 | 1289 | 1359 | 0.731 |
| | MAX | 1400.0 | 3.02 | 3252 | 3271 | 1.800 |
| BIA-9-1067 800 mg | N | 61 | 61 | 61 | 61 | 61 |
| | Arithmetic Mean | 3854.8 | 1.76 | 11754 | 11823 | 0.331 |
| | SD | 1671.7 | 1.13 | 6102 | 6117 | 0.153 |
| | CV% | 43 | 64 | 52 | 52 | 46 |
| | MIN | 1410.0 | 0.50 | 2809 | 2822 | 0.117 |
| | MEDIAN | 3620.0 | 1.50 | 9729 | 9816 | 0.288 |
| | MAX | 10800.0 | 5.00 | 31905 | 32010 | 1.020 |

BIA-9-1067 = オピカポン；$C_{max}$ = Cmax；$t_{max}$ = Tmax；$AUC_{0-t}$ = AUClast；$AUC_{0-inf}$ = AUCinf；$L_z$ = λz；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 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Table 22］

#### 2） 薬力学

##### （1） 主要評価項目

###### a） 感度分析：モキシフロキサシン（陽性対照）とプラセボの比較のための時間を一致させた解析

時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）及び両側

95%信頼区間を共分散分析により推定した結果，ΔΔQTcI の推定値は投与 30 分後～投与 16 時間後まで 5 ms を上回った．モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの Tmax 付近にあたる投与 1 時間後～投与 4 時間後では，ΔΔQTcI の推定値（標準誤差）の範囲は 9.27（1.15）ms～10.68（1.05）ms で，その両側 95%信頼区間の下限は常に 5 ms を上回った（最も低かった評価時点での下限が 6.98 ms）．この結果から，本治験がオピカポンの QTcI に対する影響を検出するための分析感度を有することが確認された．

**b） 主解析：オピカポンとプラセボの比較のための時間を一致させた解析**

Safety set を対象とした共分散分析により推定した，時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値並びに片側 95%信頼区間及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.31-5 に示した．また，オピカポン 50 mg 投与時，800 mg 投与時又はモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値の推移を図 2.7.6.31-1 に示した．

オピカポンのいずれの用量投与時でも，すべての評価時点で，プラセボ投与時との差（ΔΔQTcI）の推定値の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を下回ったことから，オピカポンが QT 延長作用を示さないことが確認された．この片側 95%信頼区間の上限が最も高かった評価時点及びその上限値［当該評価時点でのΔΔQTcI の推定値（標準誤差）］は，オピカポン 50 mg 投与時では投与 30 分後の 3.46 ms［1.23（1.35）ms］であり，オピカポン 800 mg 投与時では投与 30 分後の 3.58 ms［1.32（1.37）ms］であった．

同じ解析を Per protocol set を対象として実施し，Safety set を対象とした場合と同様の結果が得られた．

**表 2.7.6.31-5 時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値並びに片側 95%信頼区間及び両側 90%信頼区間（BIA-91067-111 試験）**

**解析対象集団：Safety set**

| Time | Statistics/Category | 50 mg BIA 9-1067 (N=64) | 800 mg BIA 9-1067 (N=61) |
|---|---|---|---|
| H00:00 | E(SE)(1) | 1.01 (1.25) | -0.03 (1.27) |
| | 95% CI (2) | [.; 3.09] | [.; 2.07] |
| | 90% CI (3) | [ -1.06; 3.09] | [ -2.13; 2.07] |
| H00:15 | E(SE)(1) | 0.56 (1.15) | -0.54 (1.16) |
| | 95% CI (2) | [.; 2.47] | [.; 1.39] |
| | 90% CI (3) | [ -1.35; 2.47] | [ -2.46; 1.39] |
| H00:30 | E(SE)(1) | 1.23 (1.35) | 1.32 (1.37) |
| | 95% CI (2) | [.; 3.46] | [.; 3.58] |
| | 90% CI (3) | [ -1.00; 3.46] | [ -0.94; 3.58] |
| H01:00 | E(SE)(1) | 0.43 (1.29) | 0.09 (1.30) |
| | 95% CI (2) | [.; 2.57] | [.; 2.25] |
| | 90% CI (3) | [ -1.70; 2.57] | [ -2.07; 2.25] |
| H01:30 | E(SE)(1) | 0.96 (1.30) | 0.44 (1.32) |
| | 95% CI (2) | [.; 3.12] | [.; 2.62] |
| | 90% CI (3) | [ -1.19; 3.12] | [ -1.74; 2.62] |
| H02:00 | E(SE)(1) | -1.01 (1.29) | -0.91 (1.30) |
| | 95% CI (2) | [.; 1.12] | [.; 1.25] |
| | 90% CI (3) | [ -3.14; 1.12] | [ -3.06; 1.25] |
| H03:00 | E(SE)(1) | 1.35 (1.05) | 1.35 (1.06) |
| | 95% CI (2) | [.; 3.09] | [.; 3.11] |
| | 90% CI (3) | [ -0.39; 3.09] | [ -0.41; 3.11] |
| H04:00 | E(SE)(1) | -1.48 (1.15) | -0.93 (1.17) |
| | 95% CI (2) | [.; 0.43] | [.; 0.99] |
| | 90% CI (3) | [ -3.38; 0.43] | [ -2.86; 0.99] |
| H05:00 | E(SE)(1) | -0.70 (1.28) | 0.35 (1.30) |
| | 95% CI (2) | [.; 1.41] | [.; 2.49] |
| | 90% CI (3) | [ -2.82; 1.41] | [ -1.79; 2.49] |
| H06:00 | E(SE)(1) | -3.17 (1.10) | -1.95 (1.11) |
| | 95% CI (2) | [.; -1.35] | [.; -0.11] |
| | 90% CI (3) | [ -4.99; -1.35] | [ -3.78; -0.11] |
| H08:00 | E(SE)(1) | -1.28 (1.36) | -0.92 (1.38) |
| | 95% CI (2) | [.; 0.98] | [.; 1.36] |
| | 90% CI (3) | [ -3.53; 0.98] | [ -3.21; 1.36] |
| H12:00 | E(SE)(1) | -1.58 (1.27) | -1.31 (1.29) |
| | 95% CI (2) | [.; 0.53] | [.; 0.84] |
| | 90% CI (3) | [ -3.68; 0.53] | [ -3.45; 0.84] |
| H16:00 | E(SE)(1) | -0.02 (1.40) | 2.11 (1.42) |
| | 95% CI (2) | [.; 2.30] | [.; 4.45] |
| | 90% CI (3) | [ -2.33; 2.30] | [ -0.23; 4.45] |
| H24:00 | E(SE)(1) | -0.98 (1.16) | -0.29 (1.17) |
| | 95% CI (2) | [.; 0.94] | [.; 1.65] |
| | 90% CI (3) | [ -2.90; 0.94] | [ -2.24; 1.65] |

*(1): Estimate (Standard Error) of the difference between adjusted treatment means using an analysis of covariance (with treatment, period and gender as fixed effects and subject as random effect and with baseline value as covariate): BIA 9-1067 minus Placebo. Baseline is defined as the time-matched value at D-1 or D1 H0 of each period*

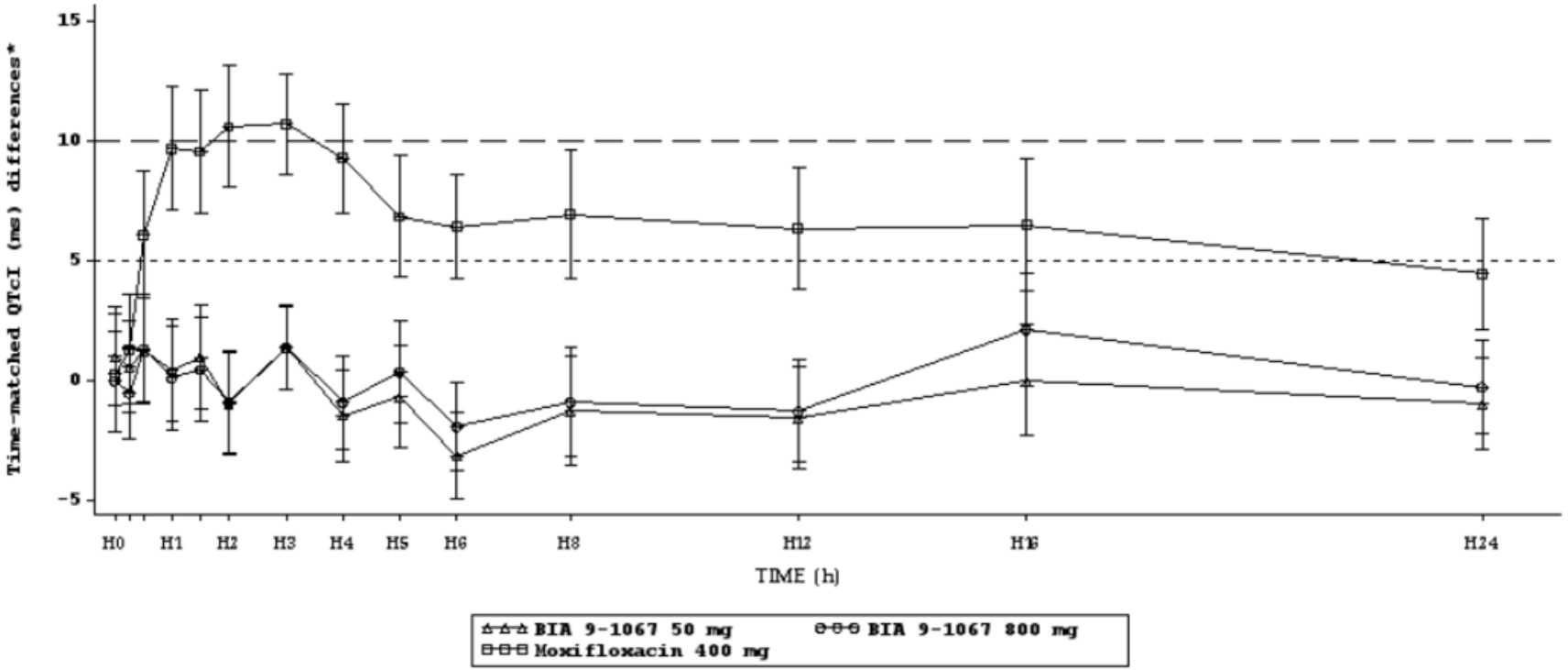
*(2): 95% one-sided confidence interval of the estimate.*

*(3): 90% two-sided confidence interval of the estimate.*

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Table 11］

**図 2.7.6.31-1　時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポン 50 mg 投与時，800 mg 投与時又はモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値の推移（BIA-91067-111 試験）**
**解析対象集団：Safety set**




**Time-matched QTcI differences = Double time-matched QTcI differences between 50 mg BIA 9-1067, 800 mg or 400 mg moxifloxacin and Placebo on time-matched change from D-1 to D1; For 50 mg BIA 9-1067 and 800 mg: estimate of the difference and 90% two-sided confidence interval; For Moxifloxacin: estimate of the difference and 95% two-sided confidence interval.*

BIA 9-1067＝ オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Figure 1］

### c） Cmax となる周辺時点でのオピカポンとプラセボの比較のための時間を一致させた解析

Safety set を対象とした共分散分析により推定した，Cmax となる周辺時点での時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値並びに片側 95%信頼区間及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.31-6 に示した．

Cmax となる周辺時点で，オピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との差は，統計学的に有意な差ではなかった．プラセボ投与時との差（ΔΔQTcI）の推定値の片側 95%信頼区間の上限は，オピカポン 50 mg 投与時で 1.14 ms，オピカポン 800 mg 投与時で 1.75 ms であり，いずれも 10 ms 未満であった．

同じ解析を Per protocol set を対象として実施し，Safety set を対象とした場合と同様の結果が得られた．

**表 2.7.6.31-6　Cmax となる周辺時点での時間を一致させたベースライン値による調整後の QTcI（ΔQTcI）について，時間を一致させたオピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時との平均値の差（ΔΔQTcI）の推定値並びに片側 95%信頼区間及び両側 90%信頼区間（BIA-91067-111 試験）**

**解析対象集団：Safety set**

| Statistics/Category | 50 mg BIA 9-1067　(N=64) | 800 mg BIA 9-1067 (N=61) |
|---|---|---|
| E(SE)(1) | -0.12 ( 0.76) | 0.22 ( 0.91) |
| 95% CI (2) | [.; 1.14] | [.; 1.75] |
| 90% CI (3) | [ -1.39; 1.14] | [ -1.30; 1.75] |

* *On mean time-matched QTcI differences between value on D1 and value on D-1 obtained at time just before $t_{max}$, at $t_{max}$ and just after $t_{max}$*

*(1): Estimate (Standard Error) of the difference between adjusted treatment means using an analysis of covariance (with treatment, period and gender as fixed effects and subject as random effect and with mean baseline value as covariate): BIA 9-1067 minus Placebo; baseline is defined as the corresponding mean time-matched value on D-1 of each period*

*(2): 95% one-sided confidence interval of the estimate*

*(3): 90% two-sided confidence interval of the estimate*

BIA 9-1067 = オピカポン；$t_{max}$ = Tmax.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Table 13］

### d） QTcI のカテゴリカル解析

Safety set を対象として，QTcI が 450 ms を超えた被験者数及びその割合を表 2.7.6.31-7 に示した．

本治験全体で，QTcI が 480 ms を超えた被験者はいなかった．

女性被験者 1 名は，オピカポン 800 mg 投与時の複数の評価時点で QTcI が 450 ms を超える値を示したが，当該被験者の D-1 と D1 の値に違いはみられなかった（D1 の値は D-1 の値と比べてむしろ低い傾向にあった）．

**表 2.7.6.31-7　QTcI のカテゴリカル解析：QTcI が 450 ms を超えた被験者数及びその割合（%）（BIA-91067-111 試験）**

**解析対象集団：Safety set**

| | | | Under treatment** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Male | | Female | | All | |
| Treatment group | | | Normal | Abnormal | Normal | Abnormal | Normal | Abnormal |
| 50 mg BIA 9-1067 | Baseline - D-1 or D1 H0* | Normal | 33 (100.0) | 0 (0.0) | 28 (90.3) | 0 (0.0) | 61 (95.3) | 0 (0.0) |
| | | *Abnormal* | *0 (0.0)* | *0 (0.0)* | *3 (9.7)* | *0 (0.0)* | *3 (4.7)* | *0 (0.0)* |
| 800 mg BIA 9-1067 | Baseline - D-1 or D1 H0* | Normal | 33 (100.0) | 0 (0.0) | 26 (92.9) | 0 (0.0) | 59 (96.7) | 0 (0.0) |
| | | *Abnormal* | *0 (0.0)* | *0 (0.0)* | *1 (3.6)* | *1 (3.6)* | *1 (1.6)* | *1 (1.6)* |
| 400 mg moxifloxacin | Baseline - D-1 or D1 H0* | Normal | 32 (97.0) | 1 (3.0) | 27 (87.1) | 0 (0.0) | 59 (92.2) | 1 (1.6) |
| | | *Abnormal* | *0 (0.0)* | *0 (0.0)* | *0 (0.0)* | *4 (12.9)* | *0 (0.0)* | *4 (6.3)* |
| Placebo | Baseline - D-1 or D1 H0* | Normal | 33 (100.0) | 0 (0.0) | 26 (89.7) | 1 (3.4) | 59 (95.2) | 1 (1.6) |
| | | *Abnormal* | *0 (0.0)* | *0 (0.0)* | *0 (0.0)* | *2 (6.9)* | *0 (0.0)* | *2 (3.2)* |

**: Normal baseline: all values at D-1 and D1 H0 are normal*
*abnormal baseline: at least one value at D-1 or D1 H0 is abnormal.*
***: normal under treatment: all values under treatment (after D1 H0) are normal*
*abnormal under treatment: at least one value under treatment (after D1 H0) is abnormal.*

BIA 9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Table 14］

Safety set を対象として，時間を一致させたベースライン値からの QTcI の変化量が 30 ms を超えた被験者数及びその割合を表 2.7.6.31-8 に示した.

本治験全体で，時間を一致させたベースライン値から 60 ms を超える QTcI 延長が認められた被験者はいなかった.

オピカポンのいずれの用量投与時でも，時間を一致させたベースライン値から 30 ms を超える QTcI 延長が認められた被験者はいなかった.

**表 2.7.6.31-8　QTcI のカテゴリカル解析：時間を一致させたベースライン値からの QTcI の変化量が 30 ms を超えた被験者数及びその割合（%）（BIA-91067-111 試験）**

**解析対象集団：Safety set**

| | Under treatment** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male | | Female | | All | |
| Treatment | Normal (N,%) | Abnormal (N,%) | Normal (N,%) | Abnormal (N,%) | Normal (N,%) | Abnormal (N,%) |
| BIA-9-1067 50 mg | 33 (100.0) | 0 (0.0) | 31 (100.0) | 0 (0.0) | 64 (100.0) | 0 (0.0) |
| BIA-9-1067 800 mg | 33 (100.0) | 0 (0.0) | 28 (100.0) | 0 (0.0) | 61 (100.0) | 0 (0.0) |
| 400 mg moxifloxacin | 33 (100.0) | 0 (0.0) | 30 (96.8) | 1 (3.2) | 63 (98.4) | 1 (1.6) |
| Placebo | 33 (100.0) | 0 (0.0) | 29 (100.0) | 0 (0.0) | 62 (100.0) | 0 (0.0) |

***: normal under treatment: all increases under treatment from time-matched baseline are normal*
*abnormal under treatment: at least one increase under treatment from time-matched baseline is abnormal*

BIA-9-1067 = オピカポン.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Table 15］

### （2） 副次評価項目

QTcF 及び QTcB について，主要評価項目と同様の解析を実施した結果，オピカポンに QT 延長作用がないことが確認された．また，その他の心電図パラメータに，臨床的に問題となる傾向は認められなかった．

心電図波形の異常の評価にて，1 名の被験者に，非特異的な T 波異常がモキシフロキサシン投与時及びオピカポン 50 mg 投与時に認められ，当該被験者に特有である可能性が高いと考えられた．オピカポンを投与したときに，問題となる心電図波形の変化は認められなかった．

## 3） 薬物動態／薬力学

オピカポン並びにその代謝物 BIA 9-1079，BIA 9-1103 及び BIA 9-1106 の血漿中濃度に対する ΔΔQTcI の散布図を作成し，線形モデルを用いて回帰直線の傾き β 及び標準誤差（SE β）を推定した結果，個々の被験者のオピカポン及びその代謝物のいずれの血漿中濃度も，時間を一致させた ΔΔQTcI との間に相関はなかった．

## 2.7.6.31.4 安全性の結果

## 1） 有害事象

有害事象の収集は，同意取得時から最終の投与期終了の 7 日後までに発現したすべての有害事象を対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.0 を用いて読み替えた．

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

治験薬との因果関係は，「関連なし（not related）」，「多分関連なし（unlikely）」，「関連ないともいえない（possible）」，「多分関連あり（probable）」，「明らかに関連あり（definite）」の 5 段階で評価された．「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 TEAE と評価した．

### （1） 有害事象の要約

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなく，臨床的に重要な事象は認められなかった．女性被験者 1 名が中等度の貧血により治験を中止したが，この有害事象は月経量の増加と本治験での採血の時期が重なったことに起因する可能性が考えられた．

全体として TEAE は 15 名に 22 件報告され，その内訳は，オピカポン 50 mg 投与時が 4 名に 6 件，オピカポン 800 mg 投与時が 5 名に 5 件，モキシフロキサシン投与時が 4 名に 6 件，プラセボ投与時が 4 名に 5 件であった．

TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった．

**（2） 有害事象の分析**

TEAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.31-9 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は，SOC 別では「胃腸障害」であり，その発現頻度はオピカポンの各用量投与時とプラセボ投与時とで同程度であった．オピカポンの各用量投与時及びプラセボ投与時に認められた「胃腸障害」のうち，オピカポン 50 mg 投与時に認められた軽度の腹痛 1 件及び軽度の下痢 1 件を除いた TEAE はすべて，治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった．

オピカポンの各用量投与時に認められた「胃腸障害」以外の TEAE は，軽度の頭痛（オピカポン 800 mg 投与時 2 名）及び浮動性めまい（オピカポン 50 mg 投与時及び 800 mg 投与時，各 1 名）並びに中等度の起立性低血圧（オピカポン 800 mg 投与時 1 名）であった．これらはすべて，治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった．

モキシフロキサシン投与時に認められた TEAE のうち，軽度の口腔ヘルペス 1 件を除く 5 件はすべて，治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった．これらの治験薬との因果関係が否定できない TEAE は，モキシフロキサシンの副作用として既知の事象であった．

**表 2.7.6.31-9　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-111 試験）**
**解析対象集団：Safety set**

| SYSTEM ORGAN CLASS | PREFERRED TERM | 50 mg BIA 9-1067 (N=64) n (%) | ae | 800 mg BIA 9-1067 (N=61) n (%) | ae | 400 mg moxifloxacin (N=64) n (%) | ae | Placebo (N=62) n (%) | ae |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ALL | ALL | 4 (6.3) | 6 | 5 (8.2) | 5 | 4 (6.3) | 6 | 4 (6.5) | 5 |
| 胃腸障害 | ALL | 3 (4.7) | 5 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.2) | 3 |
| | 腹痛 | 3 (4.7) | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 2 (3.2) | 2 |
| | 下痢 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| | 悪心 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| | 嘔吐 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 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 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| | 無力症 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | ALL | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.6) | 1 |
| | 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 |
| | 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| 神経系障害 | ALL | 1 (1.6) | 1 | 3 (4.9) | 3 | 3 (4.7) | 3 | 1 (1.6) | 1 |
| | 浮動性めまい | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 |
| | 頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 2 (3.3) | 2 | 3 (4.7) | 3 | 0 (0.0) | 0 |
| | 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| 血管障害 | ALL | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 |
| | 起立性低血圧 | 0 (0.0) | 0 | 1 (1.6) | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 (0.0) | 0 |

事象名：MedDRA/J ver 13.0
BIA 9-1067 = オピカポン；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 5.3.4.1-1（BIA-91067-111 試験）Table 23］

### 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

死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった.

治験中止の原因となった有害事象である中等度の貧血は 1 名に発現した．当該事象は，オピカポン 50 mg 投与 6 日後に発現し，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

血液学的検査値に，臨床的に問題となる傾向は認められなかった．血液学的検査で臨床的に問題となる可能性がある異常値（PCSA）のうち，投与期 3 の D-1 に 1 名にヘモグロビンの低値が認められ，中等度の貧血（治験中止の原因となった TEAE）として報告された.

血液生化学的検査に，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，尿検査に，臨床的に問題となる異常所見は認められなかった.

以上，臨床検査値に対して，臨床的に問題となるオピカポン投与の影響は認められなかった.

### 4）　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの各パラメータ（仰臥位での心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧）に臨床的に重要な変化は認められなかった．バイタルサインについて PCSA は 2 名に認められた．このうち 1 名では，オピカポン 800 mg 投与 2 時間後に起立性低血圧が認められ，TEAE とし

て報告された．もう 1 名では，モキシフロキサシン投与 2 時間後に心拍数が増加し（121 bpm），同時に当該被験者からは中等度の悪心及び軽度の無力症の訴えがあった．以上，バイタルサインに対して，臨床的に問題となるオピカポン投与の影響は認められなかった．

心電図検査の結果，いずれの治験薬の投与時でも異常所見は認められたが，臨床的に問題となる心電図検査異常はなかった．

理学的検査では，咽頭炎がプラセボ投与時の 1 名に認められ，異常所見として記録されたのを除き，すべて正常であった．

### 2.7.6.31.5 結論

オピカポン 50 及び 800 mg を単回投与したとき，QT 延長作用は認められず，忍容性は良好であった．