2.7.6.32 A double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study to investigate the tolerability and effect of three single-dose regimens of BIA 9-1067 on the levodopa pharmacokinetics, motor response, and erythrocyte soluble catechol-*O*-methyltransferase activity in Parkinson's Disease patients concomitantly treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor（BIA-91067-201 試験）（参考資料）

2.7.6.32.1 試験方法の概要

表 2.7.6.32-1 試験方法の概要（BIA-91067-201 試験）

治験の標題	A double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study to investigate the tolerability and effect of three single-dose regimens of BIA 9-1067 on the levodopa pharmacokinetics, motor response, and erythrocyte soluble catechol-*O*-methyltransferase activity in Parkinson's Disease patients concomitantly treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor
治験実施計画書番号	BIA-91067-201
治験実施施設	3 カ国（ルーマニア，ポルトガル及びウクライナ）／計 3 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2009 年 4 月 9 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 2 月 25 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： ・ パーキンソン病患者を対象にレボドパ／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 即放性製剤と併用して BIA 9-1067（以下，オピカポン）25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したとき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： ・ パーキンソン病患者を対象にレボドパ／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 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したときの忍容性及び安全性を検討する． ・ Wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者を対象にレボドパ／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 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したときの運動応答に及ぼす影響を検討する． ・ パーキンソン病患者を対象にレボドパ／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 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したときの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． ・ パーキンソン病患者を対象にレボドパ／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 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 及び 100 mg をそれぞれ単回経口投与したときのオピカポンの薬物動態を検討する．
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，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 即放性製剤により治療中の 12 名のパーキンソン病患者を，投与期 1～4 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 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又は

表 2.7.6.32-1　試験方法の概要（BIA-91067-201 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	プラセボをそれぞれ単回投与する 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付する計画とし，計 10 名が無作為割付された． 本治験は，スクリーニング期（投与期 1 入所前 1 カ月以内），投与期 1～4［各治験薬（オピカポン又はプラセボ）投与 2 日前～投与 48 時間後］及び事後検査（投与期 4 での治験薬最終投与又は早期中止の約 2 週間後）で構成した．各治験薬投与の間に washout 期間（10 日間以上）を設けた． 投与期 1～4： 被験者は，各投与期の治験薬投与 2 日前（Day 1）に入所した．投与期 1 の Day 1 に無作為割付された投与順序に従って，各投与期の Day 3 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 即放性製剤の朝投与と同時に，治験薬（オピカポン又はプラセボ）を併用単回投与された．Day 2 及び Day 4 の手順は，治験薬を併用投与しない点を除いて Day 3 と同様の手順とした．Day 5 に，治験薬投与 48 時間後の規定の観察・検査を受け退所した．
被験者数	計画時：12 名 解析時：10 名
対象	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 即放性製剤により治療中かつ wearing-off 現象が発現すると予測されるパーキンソン病患者
主な組入れ基準	・ 年齢 30 歳以上 75 歳以下の男性又は女性の患者．女性の場合は，外科的手術又は閉経により妊娠する可能性がない患者 ・ 英国パーキンソン病協会 Brain Bank のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断されている（動作緩慢に加え，筋固縮，安静時振戦及び姿勢反射障害のうち 1 つ以上の症状がある）患者 ・ レボドパ／カルビドパ製剤又はレボドパ／ベンセラジド製剤による最適な治療を実施しているが，wearing-off 現象が発現すると予測される患者 ・ 無作為割付の 1 週間以上前から，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を 1 日 3～8 回の一定の用法・用量で使用している患者 ・ OFF 時の重症度が改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類で，Stage Ⅴ未満の患者 ・ 覚醒時の OFF 時間の平均が 1.5 時間以上の患者（既往歴に基づき判断） ・ 無作為割付の 4 週間以上前から，抗パーキンソン病薬（アポモルヒネ，エンタカポン及び tolcapone を除く）を一定の用法・用量で使用している患者 ・ 治験担当医師が，臨床検査結果が許容できる（被験者の健康状態に臨床的に問題となる程度でなく，また本治験の目的を考えたとき，影響ない程度）と判断した患者 ・ 文書同意が可能で，その意思がある患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 25 及び 100 mg カプセル（互いに識別不能） バッチ番号 [redacted]，[redacted]（25 mg）；[redacted]，[redacted]（100 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル（オピカポン 25 及び 100 mg カプセルと識別不能） バッチ番号 [redacted]
相互作用検討薬剤 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® 25/100）（錠剤） バッチ番号 [redacted]，[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®/Restex® 125）（錠剤） バッチ番号 [redacted]，[redacted]
投与方法	スクリーニング以降，被験者は，それまで使用していたレボドパ／カルビドパ製剤又はレボドパ／ベンセラジド製剤を，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性

表 2.7.6.32-1　試験方法の概要（BIA-91067-201 試験）（続き 2）

投与方法（続き）	製剤（Sinemet® 25/100）又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Madopar®/Restex® 125）に変更し，最終の投与期の退所時まで使用（無作為割付の 1 週間以上前から 100/25 mg 1 日 3～8 回の一定の用法・用量で使用）した． 各投与期の Day 2： 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 1 回目は，前回投与から 8 時間経過かつ 8 時間絶食下で個々の被験者の通常用量を投与（朝投与）；2 回目は，被験者が OFF 状態となり，かつ朝投与から 6 時間以上経過後に投与；3 回目以降は，被験者が OFF 状態となった時点で投与 各投与期の Day 3： 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 即放性製剤の朝投与と同時に，オピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを併用単回投与する以外は，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を Day 2 と同様の手順で投与 各投与期の Day 4： レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を Day 2 と同様の手順で投与 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 即放性製剤は水とともに経口投与した．オピカポン又はプラセボは水 200 mL とともに経口投与した． 各投与期の Day 2～Day 4 のレボドパ／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 即放性製剤の朝投与（概ね 8:00）の前の絶食には，水又は 1/2 杯のコーヒー若しくは茶（クリーム，ミルク及び砂糖なし）の飲用は含まないこととし，投与 1.5 時間後まで同様に絶食とした．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 2.7.6.32-2 に示した．
前治療及び併用療法	以下の薬剤は，治験期間中に一定の用法・用量で使用を継続する場合に限り併用可とした． ・ アポモルヒネ，エンタカポン及び tolcapone を除く抗パーキンソン病薬 ・ 選択的セロトニン再取り込み阻害薬又はイミプラミン系製剤（desipramine，イミプラミン，クロミプラミン及びアミトリプチリン） ・ セレギリン経口剤 10 mg/日以下又は口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下 ・ ラサギリン 1 mg/日以下 ・ ドンペリドン 以下の薬剤は，治験期間を通して併用（使用）を禁止とした． ・ エンタカポン ・ tolcapone ・ 抗精神病薬 ・ 抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬及びイミプラミン系製剤は除く） ・ MAO 阻害薬（セレギリン経口剤 10 mg/日以下及び口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下，並びにラサギリン 1 mg/日以下は除く） ・ 制吐薬（ドンペリドンは除く）及びアポモルヒネ また，以下の薬剤も，治験期間中の使用を禁止した． ・ 配合比が 10：1 のレボドパ／カルビドパ製剤若しくはレボドパ／ベンセラジド製剤，又はレボドパ／カルビドパ徐放性製剤 ・ 他の臨床研究薬又は治験薬 アルコールの摂取は，各投与期の入所 24 時間前から退所時まで禁止した．

表 2.7.6.32-1　試験方法の概要（BIA-91067-201 試験）（続き 3）

評価基準	薬物動態： 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 BIA 9-1079 の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUClast，AUC6h，AUCinf 及び T1/2 薬力学： 個々の被験者の S-COMT 活性の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，TEmax，Emax%及び AUEC また，運動応答について，以下の薬力学パラメータを算出した． ON 時間（Day 2，Day 3 及び Day 4 でのレボドパ朝投与後の ON 発現時から wearing-off 現象発現時までの期間），ON までの時間，Best ON までの時間及び統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）Ⅲスコア（探索的評価） 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧及び心拍数），12 誘導心電図（異常所見），改訂版異常不随意運動評価尺度（AIMS）評価及びその他の関連するパラメータ
統計的手法	薬物動態： 薬物動態パラメータの要約統計量を算出した． レボドパ並びに 3-OMD の主要な薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC6h）を，分散分析を用いて，投与方法間で比較し，また投与方法ごとの評価日間でも比較した．対数変換した Day 3 のレボドパの薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC6h）について，投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を算出した．同様に，レボドパの Cmax 及び AUC6h について，評価日間の幾何平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）並びにその 90%信頼区間を算出した．Tmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた． 薬力学： 薬力学パラメータの要約統計量を算出した． S-COMT 活性の薬力学パラメータの解析： 対数変換した主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，投与順序，被験者（投与順序内），投与方法及び投与期を効果とする分散分析を用いて，投与方法間で比較した．Emax 及び AUEC について，投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を算出した．TEmax の比較にはノンパラメトリック法を用いた． 運動応答の薬力学パラメータの解析： Day 3 の ON 時間について，投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を算出した．同様に，ON 時間について，評価日間の算術平均値の比（Day 3／Day 2，Day 4／Day 2）及びその 90%信頼区間を算出した． Day 3 の UPDRS Ⅲスコアを投与方法間及び評価日間で比較し，探索的に解析した． 安全性： 有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した．血液生化学的検査，血液学的検査，心拍数及び血圧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 2.7.6.32-2　治験スケジュール（BIA-91067-201 試験）

	Screening	**Day 1:** Admission	**Day 2:** Before LMD	0 (levodopa dosing)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	**Day 3:** Before LMD + IMP	0 (LMD + IMP dosing)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	**Day 4:** Before LMD	0 (levodopa)	½ h	1 h	1½ h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	**Day 5:** Discharge	**Follow-up visit**
Written informed consent	X																																
Medical history & physical examination	X	X																															X
Complete neurological examination	X																																
Vital signs (BP and HR)	X	X	X			X			X		X	X	X			X			X		X	X	X			X			X		X	X	X	X
12-lead electrocardiogram	X	X	X			X					X	X	X			X					X	X	X			X					X	X	X	X
Haematology & biochemistry	X	X																														X	X
Coagulation and viral serology	X																																
Urinalysis	X																																X
Verification of selection criteria	X	x*																															
Levodopa/DDCI 100/25 mg use	X																																
Levodopa/DDCI morning dose (LMD)				X										X										X									
BIA 9-1067/Placebo dosing**																																	
Plasma for levodopa & 3-OMD assay			X		X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X			
Plasma for BIA 9-1067 & 9-1079 assay													X		X	X	X	X	X	X	X	X	X											
Washed erythrocytes for S-COMT													X		X	X	X	X	X	X	X	X	X								X		X	
Record of ON/OFF times				X																														
UPDRS Parts I to IV[#]	X	X										X										X												
Hoehn & Yahr (UPDRS part V)	X	X										X										X												
Schwab & England (UPDRS part VI)	X	X										X										X												
UPDRS Part III			X	X (at the best ON)									X	X (at the best ON)									X	X (at the best ON)									
Modified AIMS			X	X (at the best ON)									X	X (at the best ON)									X	X (at the best ON)									
Record times of levodopa doses				X																													
Adverse events monitoring		X																															

[#] UPDRS Part II at ON and OFF.　LMD = Levodopa morning dose; IMP = BIA 9-1067 or Placebo.　*Only at admission to the first period.　**BIA 9-1067/Placebo administration was to occur concomitantly with the LMD, in fasting.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；BP = 血圧；HR = 心拍数；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；AIMS = 異常不随意運動評価尺度.

出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table B］

2.7.6.32.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

10 名のパーキンソン病患者が組み入れられて治験薬を 1 回以上投与され，9 名が治験を完了した．1 名は，投与期 3 終了後に被験者からの申し出により治験を中止した．

除外基準の逸脱が 2 名（20%）に報告された．その他に，薬物動態及び薬力学評価のための採血時点の逸脱が数件認められたものの，実際の採血時点と治験実施計画書に規定された時点との差は，治験結果の解釈に重大な影響を及ぼさないと判断された．

Pharmacokinetic population 及び Pharmacodynamic population は，評価可能なデータが得られたすべての被験者とした．3 つの投与期を完了した被験者は 10 名，4 つの投与期すべてを完了した被験者は 9 名であった（投与方法別の投与被験者数は 2.7.6.32.2 3）治験薬の投与状況参照）．なお，投与期 3 及び投与期 4 で 2 名（被験者識別コード [redacted] 及び [redacted]）の被験者で想定外の S-COMT プロファイルが認められたが，外れ値とする根拠がなかったため，当該投与期のデータ（被験者識別コード [redacted]：オピカポン 50 及び 100 mg 併用時，被験者識別コード [redacted]：オピカポン 100 mg 及びプラセボ併用時）を含めた場合と除外した場合の両方で解析を実施した．また，運動応答については，個々の被験者ごとに比を算出するため，比較する評価日又は投与方法の両方のデータが得られた被験者のみを解析に組み入れた．

Safety population は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，10 名全員が採用された．

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた被験者 10 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.32-3 に示した．

年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 58.40±10.24 歳（範囲：42～70 歳），身長は 1.69±0.14 m（範囲：1.52～1.95 m），体重は 71.5±15.06 kg（範囲：50～100 kg）であった．

表 2.7.6.32-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（BIA-91067-201 試験）

		n = 10
Age (years)	Mean (SD)	58.40 (10.24)
	Median (range)	61 (42-70)
Gender	Male	6 (60%)
	Female	4 (40%)
Race	Caucasian	19 (100%)
	Other	0 (0%)
Body Weight (kg)	Mean (SD)	71.50 (15.06)
	Median (range)	69.5 (50-100)
Height (m)	Mean (SD)	1.69 (0.14)
	Median (range)	1.68 (1.52-1.95)
PD Duration (years)	Mean (SD)	7.50 (6.54)
	Median (range)	5.5 (2-22)
Modified Hoehn & Yahr Staging	Mean (SD)	2.65 (0.41)
	Median (range)	2.75 (2-3)
Schwab & England (%)	Mean (SD)	69.00 (17.92)
	Median (range)	75 (40-90)
UPDRS I	Mean (SD)	2.40 (1.07)
	Median (range)	2 (1-4)
UPDRS II (ON)	Mean (SD)	11.80 (4.54)
	Median (range)	11 (4-18)
UPDRS II (OFF)	Mean (SD)	21.60 (5.46)
	Median (range)	22 (14-31)
UPDRS IV	Mean (SD)	7.90 (4.36)
	Median (range)	6.5 (3-18)

n = Number of Subjects; SD = Standard Deviation; PD = Parkinson's disease; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table C］

3）　治験薬の投与状況

9 名の被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，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（以下，レボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤）と併用して，4 つの投与期にオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボをそれぞれ単回経口投与（計 4 回）された．投与期 3 終了後に治験を中止した 1 名は，投与期 3 までの各投与期にオピカポン 25，50 又は 100 mg をそれぞれ単回経口投与（計 3 回）され，プラセボは投与されなかった．いずれの投与期でも，オピカポン又はプラセボは Day 3 の朝に，レボドパ/DDCI 即放性製剤と併用投与された．

投与方法別の投与被験者数は，オピカポン 25，50 及び 100 mg 併用投与がそれぞれ 10 名，プラセボ併用投与が 9 名であった．

2.7.6.32.3 薬物動態及び薬力学の結果

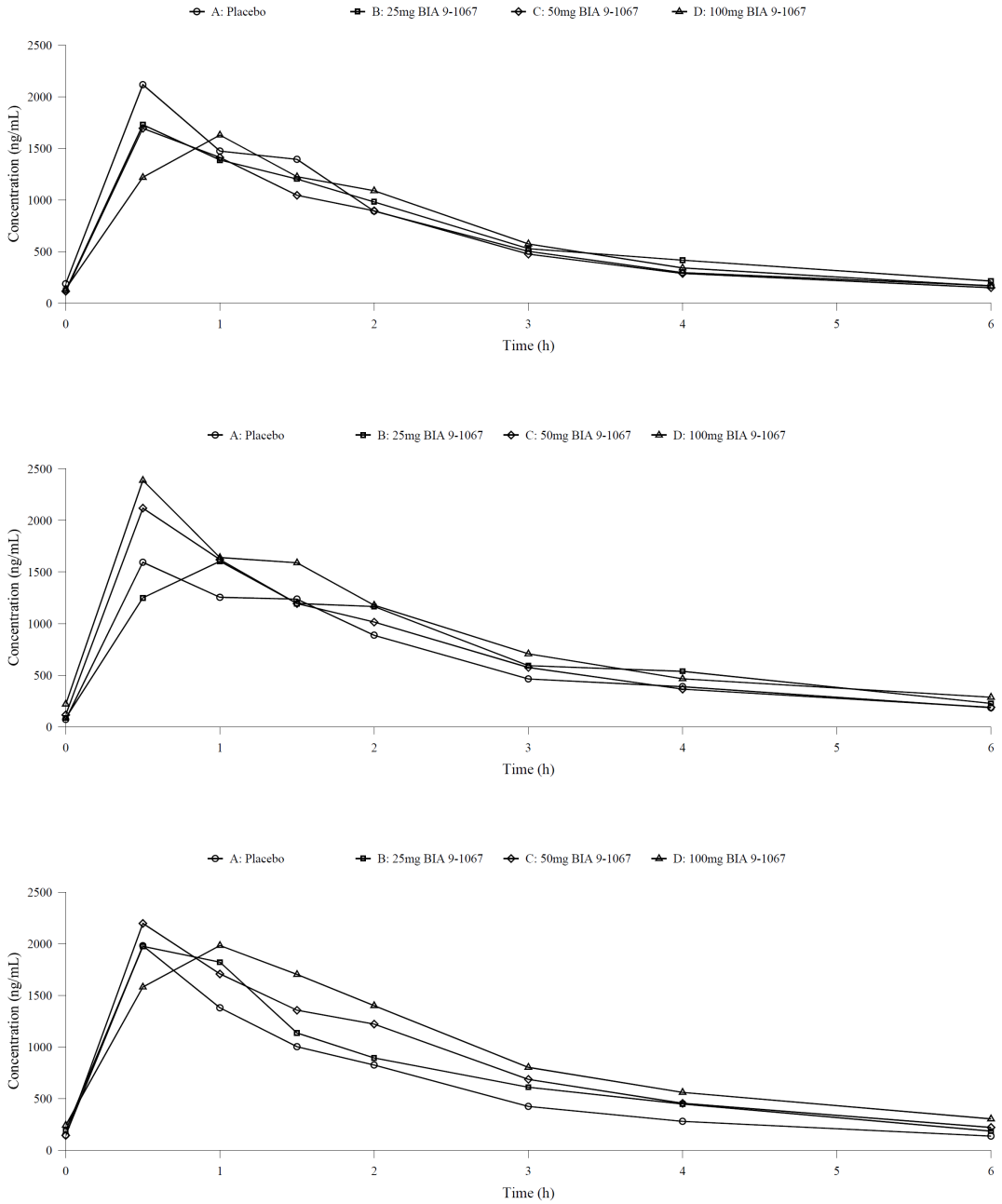
1） 薬物動態

（1） レボドパ

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25, 50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.32-1 に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-4 に示した．

オピカポン又はプラセボ併用時に，血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.5～1.0 時間であった．Day 3 及び Day 4 で，レボドパの AUC6h の平均値にオピカポンの用量依存的な増加が認められた．

図 2.7.6.32-1　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-201 試験）



上図：Day 2，中図：Day 3，下図：Day 4
A：n = 9，B：n = 10，C：n = 10，D：n = 10.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Figure A］

表 2.7.6.32-4　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 2				
Placebo[a]	2513 (41.3)	0.5 (0.5-1.5)	4325 (52.1)	1.70 (27.3)
BIA 9-1067 25 mg	2237 (42.9)	0.5 (0.5-1.5)	4294 (48.6)	1.63[b,*] (47.9)
BIA 9-1067 50 mg	2086 (57.4)	0.5 (0.5-2.0)	3830 (44.2)	1.88[*] (34.9)
BIA 9-1067 100 mg	1881 (42.5)	1.0 (0.5-2.0)	4141 (51.8)	1.78[*] (33.1)
Day 3				
Placebo[a]	2103 (48.4)	0.5 (0.5-1.5)	3958 (46.7)	1.60[b,*] (30.5)
BIA 9-1067 25 mg	2112 (49.6)	1.0 (0.5-2.0)	4545 (61.4)	1.97[*] (29.9)
BIA 9-1067 50 mg	2366 (44.0)	0.5 (0.5-2.0)	4580 (36.5)	1.77[*] (17.2)
BIA 9-1067 100 mg	2657 (32.5)	0.5 (0.5-1.5)	5440 (46.4)	2.05 (29.3)
Day 4				
Placebo[a]	2128 (41.3)	0.5 (0.5-2.0)	3823 (35.0)	1.96[*] (34.5)
BIA 9-1067 25 mg	2369 (35.0)	0.5 (0.5-1.5)	4658 (43.8)	1.77[*] (24.3)
BIA 9-1067 50 mg	2583 (40.3)	0.5 (0.5-2.0)	5178 (32.8)	1.84[*] (26.1)
BIA 9-1067 100 mg	2479 (62.0)	1.0 (0.5-2.0)	5697 (63.1)	2.08[*] (33.8)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-6} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours post-dose; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; * = Doubtful value, only 3 data points were available during the terminal monoexponential phase or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; [a] = 9 subjects; [b] = 8 subjects.

特記した場合を除き n = 10.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-6} = AUC6h；$t_{1/2}$ = T1/2.

出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table D］

Day 3 のレボドパの Cmax 及び AUC6h について，投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-5 に示した.

レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC6h により評価）のいずれも，プラセボ併用時と比べてオピカポン 100 mg 併用時で顕著な増加が認められた.

レボドパの Cmax の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，8.26%［108.26%（88.45～132.52%）］（オピカポン 50 mg 併用時）～29.05%［129.05%（105.71～157.53%）］（オピカポン 100 mg 併用時）で，オピカポン 25 mg 併用時では増加は認めら

れなかった．レボドパの AUC6h の増加率は，3.74%［103.74%（83.30～129.20%）］（オピカポン 25 mg 併用時）～34.83%［134.83%（108.46～167.62%）］（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

レボドパの Tmax については，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン併用時とプラセボ併用時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.32-5　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン25，50若しくは100 mg又はプラセボを単回投与したときのレボドパのCmax及び AUC6h の投与方法間の幾何平均値の比（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-91067-201 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	91.43 (74.78; 111.80)	103.74 (83.30; 129.20)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	108.26 (88.45; 132.52)	116.41 (93.36; 145.14)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	129.05 (105.71; 157.53)	134.83 (108.46; 167.62)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-6} = AUC6h.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table E］

レボドパの Cmax 及び AUC6h について，評価日間の幾何平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）の点推定値並びにその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-6 に示した．

Day 3 及び Day 4 を Day 2 と比べた結果，レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）について，オピカポン 100 mg 併用時に Day 2 と比べて Day 3 で顕著な増加が認められた．また，レボドパ全身曝露の程度（AUC6h により評価）について，オピカポン 50 mg 併用時に Day 2 と比べて Day 4 で顕著な増加が認められた．オピカポン 25 mg 併用時及び 50 mg 併用時には，Day 2 と比べて Day 3 よりも Day 4 で AUC の増加率が高かった．

レボドパの Tmax については，Wilcoxon 符号付順位検定の結果，検討したいずれの用量でも，Day 3 及び Day 4 と Day 2 との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.32-6　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）のレボドパの Cmax 及び AUC6h の評価日間の幾何平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）の点推定値並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
Placebo - Day 3/ Day 2	93.49 (62.23; 140.45)	82.11 (55.90; 120.61)
BIA 9-1067 25 mg - Day 3/ Day 2	90.10 (60.66; 133.84)	100.68 (66.58; 152.24)
BIA 9-1067 50 mg - Day 3/ Day 2	117.00 (78.87; 173.56)	121.94 (88.57; 167.89)
BIA 9-1067 100 mg - Day 3/ Day 2	144.54 (104.41; 200.09)	133.18 (90.22; 196.60)
Placebo - Day 4/ Day 2	83.26 (55.84; 124.16)	93.45 (63.99; 136.48)
BIA 9-1067 25 mg - Day 4/ Day 2	109.18 (80.03; 148.94)	110.54 (77.14; 158.40)
BIA 9-1067 50 mg - Day 4/ Day 2	128.79 (87.21; 190.19)	138.79 (101.18; 190.38)
BIA 9-1067 100 mg - Day 4/ Day 2	120.93 (79.59; 183.74)	132.36 (86.56; 202.39)

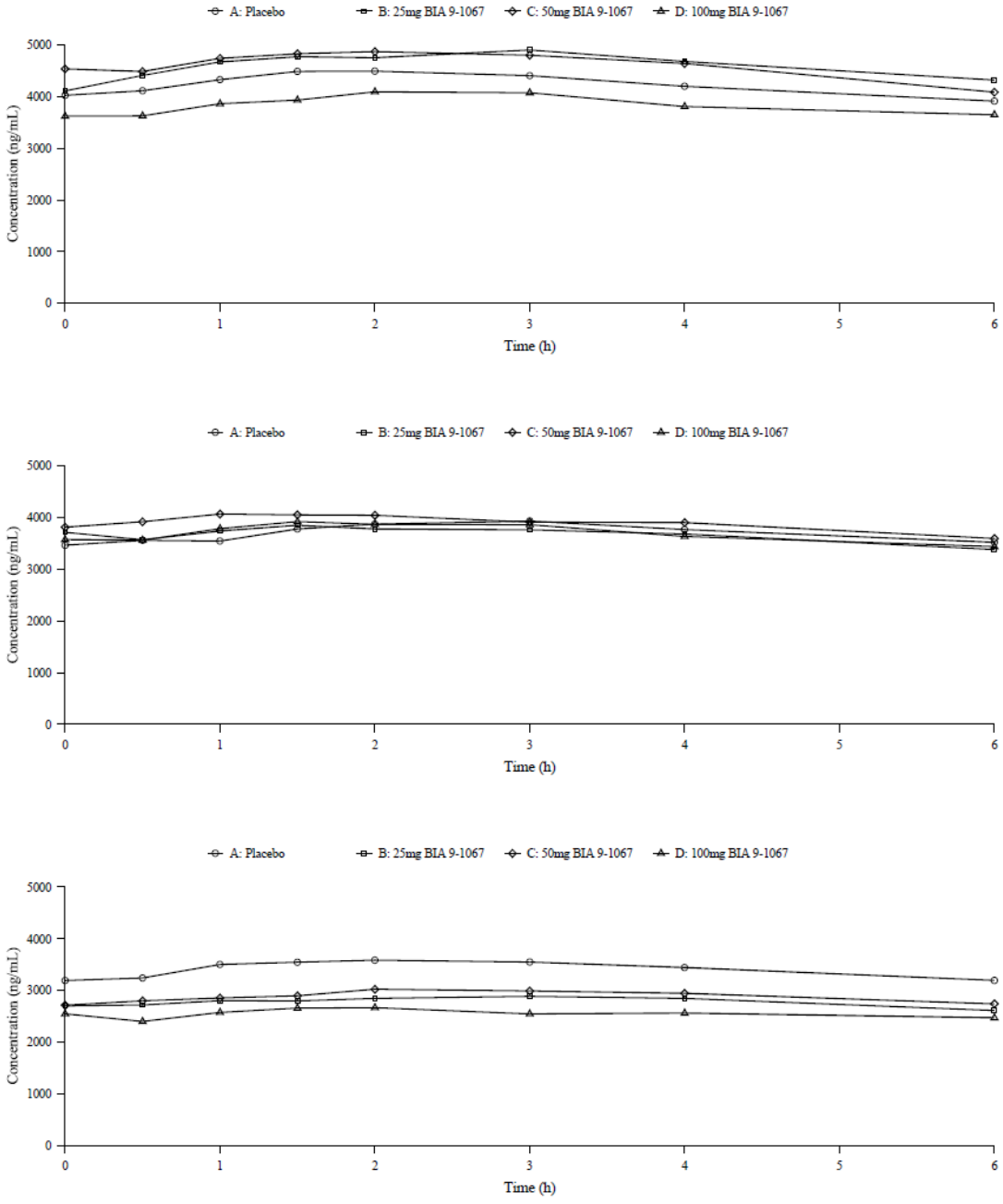
PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-6} = AUC6h.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table F］

（2）　3-OMD

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の平均血漿中 3-OMD 濃度の推移を図 2.7.6.32-2 に，血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-7 に示した．また，Day 3 の 3-OMD の Cmax 及び AUC6h について，投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-8 に示した．

3-OMD 曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC6h により評価）のいずれも，プラセボ併用時と比べてオピカポン 100 mg 併用時で顕著な減少が認められた．

図 2.7.6.32-2　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の平均血漿中 3-OMD 濃度の推移（BIA-91067-201 試験）



上図：Day 2，中図：Day 3，下図：Day 4
A：n = 9，B：n = 10，C：n = 10，D：n = 10.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Figure B］

表 2.7.6.32-7　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の血漿中 3-OMD の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 2				
Placebo[a]	4642	1.5	25453	NC
	54.2	(1.0-3.0)	57.0	-
BIA 9-1067 25 mg	5004	3.0	27757	NC
	54.9	(0.0-4.0)	55.4	-
BIA 9-1067 50 mg	5022	1.25	27660	NC
	59.0	(0.0-3.0)	59.1	-
BIA 9-1067 100 mg	4195	2.50	23116	NC
	59.6	(1.0-3.0)	60.6	-
Day 3				
Placebo[a]	3996	2.00	22334	NC
	50.5	(0.0-3.0)	51.1	-
BIA 9-1067 25 mg	4193	1.75	22026	NC
	42.4	(0.0-4.0)	44.3	-
BIA 9-1067 50 mg	4284	2.50	23515	NC
	49.2	(0.0-4.0)	50.0	-
BIA 9-1067 100 mg	4085	1.75	22200	NC
	60.4	(1.0-6.0)	61.4	-
Day 4				
Placebo[a]	3712	1.50	20533	NC
	61.6	(0.0-4.0)	62.5	-
BIA 9-1067 25 mg	3152	2.50	16725	NC
	45.9	(0.5-4.0)	45.4	-
BIA 9-1067 50 mg	3111	2.50	17359	NC
	54.9	(0.0-4.0)	56.0	-
BIA 9-1067 100 mg	2788	3.00	15305	NC
	72.6	(0.0-6.0)	71.4	-

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-6} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours post-dose; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; NC = Not calculated; [a] = 9 subjects.
上段：平均値，下段：変動係数%
特記した場合を除き n = 10.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-6} = AUC6h；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table G］

表 2.7.6.32-8　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの 3-OMD の Cmax 及び AUC6h の投与方法間の幾何平均値の比（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-91067-201 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
BIA 9-1067 25 mg / Placebo	88.96 (74.08; 106.83)	85.99 (71.51; 103.40)
BIA 9-1067 50 mg / Placebo	83.80 (69.71; 100.74)	84.21 (69.96; 101.36)
BIA 9-1067 100 mg / Placebo	70.80 (59.05; 84.90)	71.16 (59.27; 85.44)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-6} = AUC6h.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table H］

3-OMD の Cmax 及び AUC6h について，評価日間の幾何平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）の点推定値並びにその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-9 に示した.

3-OMD 曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC6h により評価）のいずれも，Day 3 及び Day 4 と Day 2 との間に統計学的な差は認められなかった.

表 2.7.6.32-9　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の 3-OMD の Cmax 及び AUC6h の評価日間の幾何平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）の点推定値並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
Placebo - Day 3/ Day 2	86.85 (50.67; 148.87)	89.25 (51.66; 154.19)
BIA 9-1067 25 mg - Day 3/ Day 2	89.95 (55.53; 145.70)	85.40 (52.83; 138.06)
BIA 9-1067 50 mg - Day 3/ Day 2	88.36 (52.96; 147.41)	87.65 (52.88; 145.29)
BIA 9-1067 100 mg - Day 3/ Day 2	96.58 (59.76; 156.09)	95.04 (58.76; 153.74)
Placebo - Day 4/ Day 2	77.05 (43.88; 135.31)	77.89 (43.75; 138.66)
BIA 9-1067 25 mg - Day 4/ Day 2	67.60 (42.02; 108.77)	65.41 (40.95; 104.46)
BIA 9-1067 50 mg - Day 4/ Day 2	62.96 (37.51; 105.68)	63.17 (37.71; 105.81)
BIA 9-1067 100 mg - Day 4/ Day 2	63.16 (38.20; 104.42)	63.26 (38.34; 104.36)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-6} = AUC6h.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table I］

（3） オピカポン及び BIA 9-1079

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-10 に，血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-11 に示した．

オピカポン全身曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）は，いずれもオピカポンの用量依存的に増加した．

平均血漿中 BIA 9-1079 濃度は，オピカポン 50 mg 併用時及び 100 mg 併用時のみ定量下限を上回った．オピカポン 50 mg 併用時及び 100 mg 併用時の BIA 9-1079 全身曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC により評価）は，いずれもオピカポンの用量依存的に増加した．

表 2.7.6.32-10 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	NA	NA	NA	NA	NC	NC
	-	-	-	-	-	-
BIA 9-1067	320	2.00	760	776	979[a]	1.06[a,*]
25 mg	57.2	(0.5-3.0)	61.1	60.1	44.1	42.0
BIA 9-1067	590	2.00	1619	1694	1835[b]	0.950[b,*]
50 mg	41.5	(1.0-6.0)	43.8	34.6	42.5	35.3
BIA 9-1067	816	2.00	2396	2647	2919	1.34[*]
100 mg	35.5	(1.0-4.0)	33.2	51.4	42.6	44.7

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; AUC_{0-6} = AUC from time 0 to 6 hours post-dose; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; NA = Not available; NC = Not calculated; * = Doubtful value, only 3 data points were available during the terminal monoexponential phase or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; [a] = 7 subjects; [b] = 9 subjects.
上段：平均値，下段：変動係数%
特記した場合を除き n = 10.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-6} = AUC6h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table J］

表 2.7.6.32-11　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの血漿中 BIA 9-1079 の薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-201 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -
BIA 9-1067 25 mg	NA -	NA -	NA -	NA -	NC -	NC -
BIA 9-1067 50 mg[a]	19.0 (20.3)	5.00 (4.0-12.0)	42.7 (44.4)	41.9 (55.8)	NC -	NC -
BIA 9-1067 100 mg[b]	25.4 (65.7)	4.00 (3.0-6.0)	65.4 (90.3)	60.0 (109)	NC -	NC -

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last observed concentration; AUC_{0-6} = AUC from time 0 to 6 hours post-dose; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from time 0 to infinity; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; NA = Not available; NC = Not calculated; [a] = 4 subjects; [b] = 6 subjects.
特記した場合を除き n = 10.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-6} = AUC6h；AUC_{0-t} = AUClast；$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；$t_{1/2}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table K］

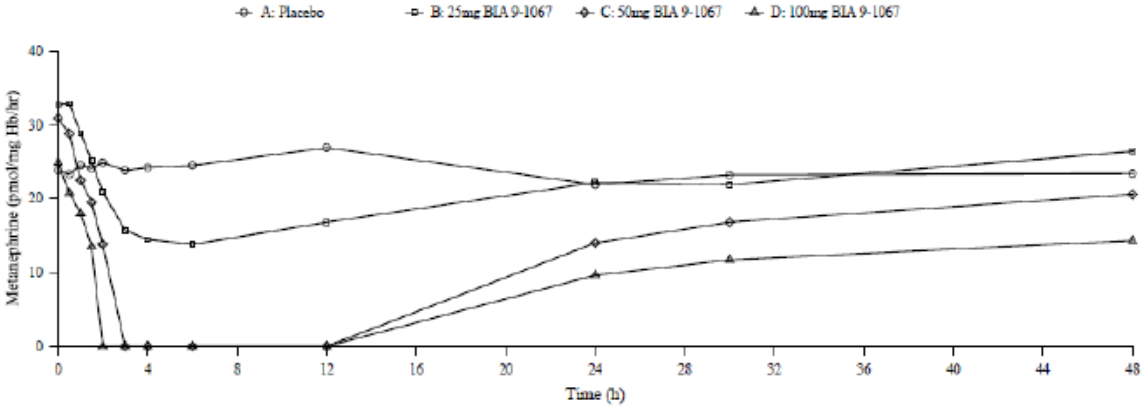
2)　薬力学

（1）　S-COMT 活性に基づく薬力学解析

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.32-3（被験者識別コード [redacted] 及び [redacted] を含む）並びに図 2.7.6.32-4（被験者識別コード [redacted] 及び [redacted] を含まない）に，S-COMT 活性の薬力学パラメータを表 2.7.6.32-12 に示した．

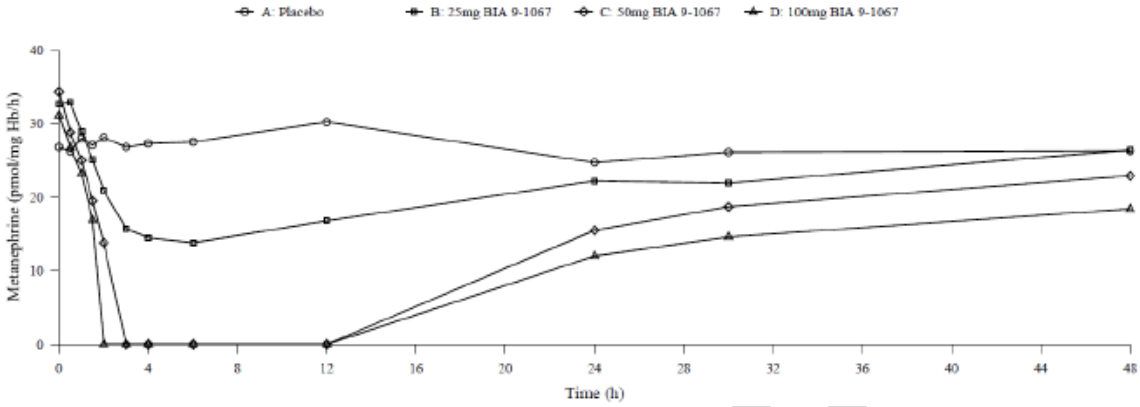
最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 1.9 時間（オピカポン 100 mg 併用時）～4.65 時間（オピカポン 25 mg 併用時）であり，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）の平均値は 67.8%（オピカポン 25 mg 併用時）～100%（オピカポン 100 mg 併用時）であった．

図 2.7.6.32-3　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-201 試験）



A：n＝9，B：n＝10，C：n＝10，D：n＝10（いずれも被験者識別コード [redacted] 及び [redacted] を含む）．
平均値
DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素．
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Figure E］

図 2.7.6.32-4　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の推移（BIA-91067-201 試験）



A：n＝8，B：n＝10，C：n＝9，D：n＝8（いずれも被験者識別コード [redacted] 及び [redacted] を含まない）．
平均値
DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素．
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Figure F］

表 2.7.6.32-12　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを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-91067-201 試験）

Dose (mg)	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	$AUEC_{0-6}$ (pmol/mg Hb/h.h)	$AUEC_{0-48}$ (pmol/mg Hb/h.h)
Including #[redacted] and #[redacted] (n=10 for all BIA 9-1067 doses; n=9 for Placebo)						
Placebo	23.8±13.3	19.3±10.7	12.4±12.7	15.4±14.6	145±66.7	1147±537
BIA 9-1067 25 mg	32.7±16.4	10.7±13.1	4.65±2.96	67.8±28.8	118±98.0	1011±527
BIA 9-1067 50 mg	30.9±21.8	2.21±6.99	2.20±1.42	87.4±31.8	70.0±95.0	642±560
BIA 9-1067 100 mg	24.9±20.8	0.00±0.00	1.90±1.39	80.0±42.2	40.7±45.5	420±376
Excluding #[redacted] and #[redacted] (n=10 for 25mg BIA 9-1067; n=9 for 50mg BIA 9-1067; n=8 for 100mg BIA 9-1067 and Placebo)						
Placebo	26.8±10.5	21.7±8.36	14.0±12.6	17.3±14.3	164±41.0	1291±343
BIA 9-1067 25 mg	32.7±16.4	10.7±13.1	4.65±2.96	67.8±28.8	118±98.0	1011±527
BIA 9-1067 50 mg	34.3±20.0	2.46±7.37	2.44±1.26	97.2±8.55	77.7±97.3	713±473
BIA 9-1067 100 mg	32.8±16.4	0.00±0.00	2.38±1.09	100±0.00	49.8±46.6	521±352

E_0 = baseline (pre-dose) value; E_{max} = maximum observed effect on S-COMT activity; t_{Emax} = time of occurrence of E_{max}; $[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = maximum percent inhibition of S-COMT activity; $AUEC_{0-6}$ = Area under the effect-time curve (AUEC) to 6 h post-dose; $AUEC_{0-48}$ = Area under the effect-time curve (AUEC) to 48 h post-dose.

DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_0＝E0；E_{max}＝Emax；t_{Emax}＝TEmax；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$＝Emax%；$AUEC_{0-6}$＝AUEC6h；$AUEC_{0-48}$＝AUEC48h.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table L］

Day 3 での S-COMT 活性の Emax，AUEC6h 及び AUEC48h について，投与方法間の幾何平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-13 に示した．

検討したすべての用量のオピカポン併用時で，S-COMT 活性がプラセボ併用時と比べて顕著に阻害されたことが，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax により評価）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC により評価）のいずれからも示された．最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC）は，オピカポンの用量依存的であった．

表 2.7.6.32-13　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの S-COMT 活性の Emax，AUEC6h 及び AUEC48h の投与方法間の幾何平均値の比（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-91067-201 試験）

Parameters		BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
Including #[redacted] and #[redacted]				
E_{max}	PE	60.17	14.81	-0.33
	90% CI	(29.06; 91.27)	(-16.47; 46.08)	(-31.19; 30.54)
$AUEC_{0-6}$	PE	86.55	53.01	29.66
	90% CI	(60.31; 112.80)	(26.63; 79.40)	(3.26; 55.69)
$AUEC_{0-48}$	PE	92.84	59.45	36.80
	90% CI	(73.41; 112.27)	(39.92; 78.98)	(17.53; 56.06)
Excluding #[redacted] and #[redacted]				
E_{max}	PE	54.47	14.31	-4.14
	90% CI	(23.09; 85.85)	(-18.83; 47.45)	(-36.15; 27.88)
$AUEC_{0-6}$	PE	79.20	58.37	35.05
	90% CI	(52.52; 105.88)	(30.17; 86.57)	(7.75; 62.34)
$AUEC_{0-48}$	PE	80.57	58.33	42.00
	90% CI	(66.73; 94.40)	(43.69; 72.97)	(27.79; 56.22)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.
単位［%］
DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；S-COMT＝ 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} = Emax；$AUEC_{0-6}$ = AUEC6h；$AUEC_{0-48}$ = AUEC48h.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table M］

(2)　運動応答に基づく薬力学解析

a)　ON までの時間

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の，Day 3 での ON までの時間について，投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-14 に示した．また，ON までの時間について，評価日間の算術平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）並びにその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-15 に示した．

Day 3 での，ON までの時間は，プラセボ併用時と比べてオピカポン 100 mg 併用時で顕著に短縮した．また，ON までの時間は，オピカポン 25 mg 併用時に Day 2 と比べて Day 3 及び Day 4 で顕著に延長した．

表 2.7.6.32-14　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの ON までの時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Statistics	BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
n	9	9	9
Ratio	1.29	1.16	0.77
90% CI	0.99-1.59	0.60-1.73	0.57-0.96

DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；CI＝ 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table Q］

表 2.7.6.32-15　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の ON までの時間の評価日間の算術平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Statistics	n	Ratio	90% CI
Placebo - Day 3/ Day 2	9	1.36	0.83-1.89
BIA 9-1067 25 mg - Day 3/ Day 2	10	1.78	1.17-2.39
BIA 9-1067 50 mg - Day 3/ Day 2	10	1.20	0.76-1.64
BIA 9-1067 100 mg - Day 3/ Day 2	10	0.98	0.78-1.18
Placebo - Day 4/ Day 2	9	1.31	0.80-1.82
BIA 9-1067 25 mg - Day 4/ Day 2	10	1.56	1.05-2.07
BIA 9-1067 50 mg - Day 4/ Day 2	10	1.23	0.73-1.73
BIA 9-1067 100 mg - Day 4/ Day 2	10	1.42	0.85-1.98

DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；CI＝ 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table R］

b） Best ON までの時間

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の，Day 3 での Best ON までの時間について，投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-16 に示した．また，Best ON までの時間について，評価日間の算術平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）並びにその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-17 に示した.

Day 3 での，Best ON までの時間は，プラセボ併用時と比べてオピカポン 50 mg 併用時及び 100 mg 併用時で顕著に短縮した．また，Best ON までの時間は，オピカポン 50 mg 併用時

に Day 2 と比べて Day 3 で顕著に短縮し，オピカポン 100 mg 併用時に Day 2 と比べて Day 3 及び Day 4 で顕著に延長した．

表 2.7.6.32-16　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの Best ON までの時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Statistics	BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
n	9	9	9
Ratio	1.05	0.51	0.81
90% CI	0.46-1.64	0.26-0.76	0.67-0.95

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table S］

表 2.7.6.32-17　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の Best ON までの時間の評価日間の算術平均値の比（Day 3／Day 2 及び Day 4／Day 2）並びにその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Statistics	n	Ratio	90% CI
Placebo - Day 3/ Day 2	8	1.47	0.80-2.15
BIA 9-1067 25 mg - Day 3/ Day 2	10	1.26	0.79-1.73
BIA 9-1067 50 mg - Day 3/ Day 2	10	0.70	0.42-0.98
BIA 9-1067 100 mg - Day 3/ Day 2	10	1.71	1.06-2.36
Placebo - Day 4/ Day 2	8	1.45	0.99-1.91
BIA 9-1067 25 mg - Day 4/ Day 2	10	1.16	0.75-1.56
BIA 9-1067 50 mg - Day 4/ Day 2	10	1.01	0.81-1.22
BIA 9-1067 100 mg - Day 4/ Day 2	10	1.81	1.00-2.63

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table T］

c）　合計 ON 時間

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の合計 ON 時間について，投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-18 に示した．

Day 3 での合計 ON 時間は，プラセボ併用時と比べて，オピカポン 25 mg 併用時では 18%延長し，オピカポン 50 mg 併用時では 25%延長した．しかし，オピカポン併用時とプラセボ併用時との差は，統計学的に有意ではなかった．

表 2.7.6.32-18　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときの合計 ON 時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Statistics	BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
n	9	9	8
Ratio	1.18	1.25	1.12
90% CI	0.72-1.65	0.80-1.69	0.87-1.38

DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；CI＝ 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table U］

d） ジスキネジアを伴わない ON 時間

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）のジスキネジアを伴わない ON 時間について，投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-19 に示した．

Day 3 でのジスキネジアを伴わない ON 時間は，プラセボ併用時と比べて，オピカポン 25 mg 併用時では 100%超延長し，オピカポン 50 mg 併用時では 73%延長した．しかし，オピカポン併用時とプラセボ併用時との差は，統計学的に有意ではなかった．

表 2.7.6.32-19　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときのジスキネジアを伴わない ON 時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Statistics	BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
n	8	8	7
Ratio	2.13	1.73	1.03
90% CI	0.00-4.55	0.68-2.77	0.57-1.48

DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；CI＝ 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table W］

e） ジスキネジアを伴う ON 時間

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）のジスキネジアを伴う ON 時間について，投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.32-20 に示した．

Day 3 でのジスキネジアを伴う ON 時間は，プラセボ併用時と比べて，オピカポン 50 mg 併用時では 34%短縮し，オピカポン 100 mg 併用時では 49%延長した．しかし，オピカポン併用時とプラセボ併用時との差は，統計学的に有意ではなかった．

表 2.7.6.32-20 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したときのジスキネジアを伴う ON 時間の投与方法間の算術平均値の比（オピカポン併用／プラセボ併用）及びその 90%信頼区間（BIA-91067-201 試験）

Statistics	BIA 9-1067 25 mg Placebo	BIA 9-1067 50 mg Placebo	BIA 9-1067 100 mg Placebo
n	5	5	4
Ratio	1.07	0.66	1.49
90% CI	0.16-1.97	0.00-1.42	0.00-3.14

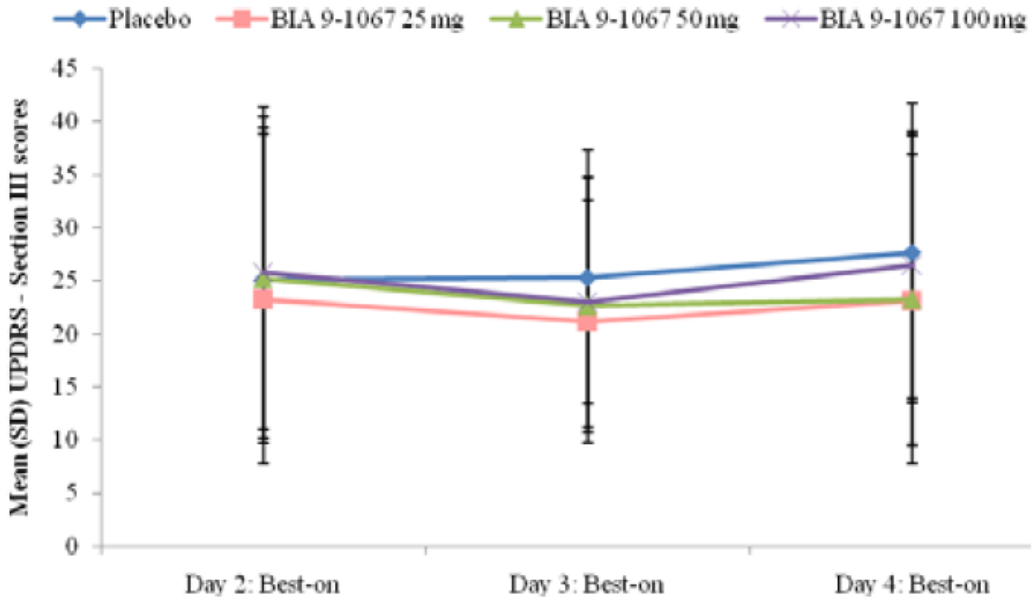
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table Y］

f） UPDRS Ⅲの平均スコア

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の UPDRS Ⅲの平均スコアの推移を図 2.7.6.32-5 に示した．

UPDRS Ⅲの平均スコアは，プラセボ併用時に比べて，検討したすべての用量のオピカポン併用時で低かった．

図 2.7.6.32-5　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を単独投与したとき（Day 2 及び Day 4）並びにレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポン 25，50 若しくは 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき（Day 3）の UPDRS Ⅲ の平均スコアの推移（BIA-91067-201 試験）



DDCI＝ ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067＝ オピカポン；UPDRS＝ 統一パーキンソン病評価尺度；SD＝標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Figure N］

2.7.6.32.4　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象の収集期間は，投与期 1 の入所後から事後検査時までとした.

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

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

（1）　有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 10 名すべての被験者に計 29 件発現した．これらの有害事象と治験薬との因果関係は，16 件が「関連ないともいえない」，5 件が「明らかに関連あり」と判定され，残り 8 件は「関連なし」と判定された．死亡又はその他の重篤な有害事象の発現はなかった．有害事象により治験を中止した被験者はいなかった.

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.32-21 に示した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象には，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」又は「明らかに関連あり」と判定された 21 件が該当した．

有害事象の程度別では，軽度が 7 名（70.0%）に 12 件，中等度が 3 名（30.0%）に 11 件，「該当せず（Not applicable）：経過中に症状を伴わない臨床検査値異常又は臨床的所見」が 4 名（40.0%）に 6 件発現し，高度の有害事象は発現しなかった．

中等度の有害事象の投与期別の内訳は，プラセボ投与期 2 名（22.2%）6 件，オピカポン 25 mg 投与期 1 名（10.0%）1 件，オピカポン 50 mg 投与期 2 名（20.0%）3 件及びオピカポン 100 mg 投与期 1 名（10.0%）1 件であった．

表 2.7.6.32-21　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-201 試験）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg (n=10)		BIA 9-1067 50 mg (n=10)		BIA 9-1067 100 mg (n=10)		Placebo (n=9)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**5 {5} (50.0%)**	**3 {3} (30.0%)**	**6 {8} (60.0%)**	**4 {6} (40.0%)**	**7 {9} (70.0%)**	**5 {5} (50.0%)**	**3 {7} (33.3%)**	**3 {7} (33.3%)**
血液およびリンパ系障害	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	-
貧血	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	-
心臓障害	-	-	1 {1} (10.0%)	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-
上室性期外収縮	-	-	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-
頻脈	-	-	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-
回転性めまい	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-
胃腸障害	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
上腹部痛	-	-	-	-	-	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
便秘	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	-	-

事象名：MedDRA/J ver 13.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table MM］

表 2.7.6.32-21　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-201 試験）（続き 1）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg (n=10)		BIA 9-1067 50 mg (n=10)		BIA 9-1067 100 mg (n=10)		Placebo (n=9)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**5 {5} (50.0%)**	**3 {3} (30.0%)**	**6 {8} (60.0%)**	**4 {6} (40.0%)**	**7 {9} (70.0%)**	**5 {5} (50.0%)**	**3 {7} (33.3%)**	**3 {7} (33.3%)**
全身障害および投与局所様態	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	-
末梢性浮腫	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 {1} (10.0%)	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
インフルエンザ	-	-	-	-	1 {1} (10.0%)	-	-	-
気道感染[*1]	-	-	-	-	-	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
臨床検査	-	-	2 {2} (20.0%)	2 {2} (20.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
血圧上昇	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-
好酸球百分率増加	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)

事象名：MedDRA/J ver 13.0（*1：CSR 上の記載は「Respiratory infection」）
BIA 9-1067 = オピカポン；AE = 有害事象.

表 2.7.6.32-21　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-201 試験）（続き 2）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg (n=10)		BIA 9-1067 50 mg (n=10)		BIA 9-1067 100 mg (n=10)		Placebo (n=9)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**5 {5} (50.0%)**	**3 {3} (30.0%)**	**6 {8} (60.0%)**	**4 {6} (40.0%)**	**7 {9} (70.0%)**	**5 {5} (50.0%)**	**3 {7} (33.3%)**	**3 {7} (33.3%)**
神経系障害	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	2 {2} (20.0%)	2 {2} (20.0%)	2 {2} (20.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
頭痛	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	-
浮動性めまい[*2]	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-
傾眠	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
精神障害	-	-	-	-	1 {1} (10.0%)	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
幻覚	-	-	-	-	-	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
不眠症	-	-	-	-	1 {1} (10.0%)	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-
血尿	-	-	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-

事象名：MedDRA/J ver 13.0（*2：CSR 上の記載は「Lightheadedness」）
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.

表 2.7.6.32-21　すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-201 試験）（続き 3）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	BIA 9-1067 25 mg (n=10)		BIA 9-1067 50 mg (n=10)		BIA 9-1067 100 mg (n=10)		Placebo (n=9)	
	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment	All treatment emergent AEs	AEs considered possible or definitely related to treatment
No. of Subjects {No. of AEs} (% of Subjects)	**5 {5} (50.0%)**	**3 {3} (30.0%)**	**6 {8} (60.0%)**	**4 {6} (40.0%)**	**7 {9} (70.0%)**	**5 {5} (50.0%)**	**3 {7} (33.3%)**	**3 {7} (33.3%)**
皮膚および皮下組織障害	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
多汗症	-	-	-	-	-	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
そう痒症	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	-	-	2 {2} (20.0%)	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)
高血圧	-	-	1 {1} (10.0%)	-	1 {1} (10.0%)	-	-	-
低血圧	-	-	1 {1} (10.0%)	1 {1} (10.0%)	-	-	-	-
蒼白	-	-	-	-	-	-	1 {1} (11.1%)	1 {1} (11.1%)

事象名：MedDRA/J ver 13.0
BIA 9-1067＝ オピカポン；AE＝ 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（BIA-91067-201 試験）Table MM］

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

死亡又はその他の重篤な有害事象の発現はなかった．有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

3） 臨床検査値

臨床検査のパラメータについて，臨床的に重要な変化又は傾向は認められなかった．

臨床検査値異常に関連する有害事象が報告された被験者は 4 名であった．

- 1 名では，投与期 3（プラセボ投与予定）の入所時に臨床的に重要な好酸球レベルの上昇が認められ，投与期 2（オピカポン 100 mg 投与）の有害事象（好酸球百分率増加）として報告された．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定され，回復したが，後遺症ありであった．
- 1 名では，投与期 2（プラセボ投与）及び投与期 4（オピカポン 50 mg 投与）の各退所時に臨床的に重要な好酸球レベルの上昇が認められ，いずれも有害事象（好酸球百分率増加）として報告された．これらの事象と治験薬との因果関係はいずれも治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定され，後遺症なく回復した．
- 1 名では，投与期 3（オピカポン 50 mg 投与予定）の入所時に臨床的に重要な貧血が認められ，投与期 2（オピカポン 25 mg 投与）の有害事象として報告された．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定され，後遺症なく回復した．
- 1 名では，事後検査時に臨床的に重要な血尿が認められ，投与期 4（オピカポン 100 mg 投与）の有害事象として報告された．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定され，後遺症なく回復した．

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

バイタルサイン又は 12 誘導心電図の結果，臨床的に重要な変化又は傾向は認められなかった．

バイタルサインの結果から，臨床的に問題となる異常値が認められ，有害事象として報告された被験者は 4 名であった．

- 1 名では，投与期 2（オピカポン 50 mg 投与）の退所時に臨床的に問題となる収縮期血圧の上昇が認められ，有害事象（高血圧）として報告された．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判定され，事後検査時には未回復であった．

- 1 名では，投与期 1（オピカポン 50 mg 投与）の Day 2 に臨床的に問題となる収縮期血圧の上昇が認められ，有害事象（血圧上昇）として報告された．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定され，事後検査時には未回復であった．なお，当該事象は投与期 1（オピカポン 50 mg 投与）の有害事象として報告されたが，当該事象の発現前にオピカポンは投与されていなかった．
- 1 名では，投与期 4（オピカポン 50 mg 投与）の Day 3 に臨床的に問題となる収縮期血圧の低下が認められ，有害事象（低血圧）として報告された．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「明らかに関連あり」と判定され，後遺症なく回復した．
- 1 名では，投与期 2（オピカポン 100 mg 投与）の Day 3 に臨床的に問題となる収縮期血圧の上昇が認められ，有害事象（高血圧）として報告された．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判定され，後遺症なく回復した．

12 誘導心電図の結果から，臨床的に問題となる異常所見が認められ，有害事象として報告された被験者は 1 名であった．当該被験者は，事後検査時に臨床的に問題となる頻脈が認められ，投与期 4（オピカポン 50 mg 投与）の有害事象として報告された．被験者の心拍数は，事後検査時（オピカポンの最終投与 20 日後）を除き，治験期間を通して基準値範囲内であった．当該事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判定され，回復したが，後遺症ありであった．

2.7.6.32.5 結論

本治験はパーキンソン病患者を対象とした，単回投与のプラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー試験であった．患者を対象とした最初の試験であることから，探索的試験として，オピカポンの臨床的有効性の代替エンドポイントとして適当と考えられるレボドパの薬物動態の検討を主要目的とした．本治験でオピカポンをレボドパ/DDCI 即放性製剤と併用投与したとき，オピカポンは，レボドパ全身曝露の程度を増加させ，3-OMD の曝露を減少させ，S-COMT 活性を抑制した．更に，副次目的として検討した患者の運動機能をある程度改善させた．

本治験で検討したすべての用量で，オピカポンの忍容性は概ね良好であった．

健康成人を対象としたオピカポンの臨床薬理試験で蓄積された経験に基づき，かつパーキンソン病患者を対象とした探索的試験である本治験の結果を考慮すると，オピカポンは新規のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬として期待でき，より多くの患者を対象に更なる臨床評価を実施することは妥当と考えられた．

2.7.6.33 A double-blind, randomised, placebo-controlled study to investigate the tolerability and the effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 on the levodopa pharmacokinetics, catechol-*O*-methyltransferase activity and motor response in Parkinson's Disease patients treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor（BIA-91067-202 試験）（参考資料）

2.7.6.33.1 試験方法の概要

表 2.7.6.33-1 試験方法の概要（BIA-91067-202 試験）

治験の標題	A double-blind, randomised, placebo-controlled study to investigate the tolerability and the effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 on the levodopa pharmacokinetics, catechol-*O*-methyltransferase activity and motor response in Parkinson's Disease patients treated with levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor
治験実施計画書番号	BIA-91067-202
治験実施施設	2 カ国（ルーマニア，ウクライナ）／計 7 施設
公表文献	Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-*O*-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2015;22(5):815-25.
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：2010 年 2 月 3 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：2010 年 6 月 15 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： ・ 運動症状の日内変動があるパーキンソン病患者を対象に BIA 9-1067（以下，オピカポン）5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回反復投与したときのレボドパの薬物動態に及ぼす影響をプラセボと比較する． 副次目的： ・ 運動症状の日内変動があるパーキンソン病患者を対象にオピカポン 5，15 又は 30 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と比較する． ・ 運動症状の日内変動があるパーキンソン病患者を対象にオピカポン 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回反復投与したときのレボドパ／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 即放性製剤による運動応答に及ぼす影響をプラセボと比較する． ・ 運動症状の日内変動があるパーキンソン病患者を対象にオピカポン 5，15 又は 30 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）活性に及ぼす影響をプラセボと比較する． ・ 運動症状の日内変動があるパーキンソン病患者を対象にオピカポン 5，15 又は 30 mg を 1 日 1 回反復投与したときのオピカポンの薬物動態を検討する．
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群
治験方法	本治験では，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 即放性製剤により治療中かつ運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる 32 名のパーキンソン病患者を，維持投与期にレボドパ／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 即放性製剤と併用してオピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21～28 日間反復投与する 4 つの投与群のいずれかに無作為割付する計画とし，計 40 名が無作為割付された． 本治験は，28 日間のスクリーニング期，1～3 週間のベースライン期，1 回目のレボドパ試験（Day 1），21～28 日間の維持投与期（Day 2 から開始），2 回目のレボドパ試験（維持投与期のオピカポン又はプラセボ最終投与の翌日）及び事後検査（最終投与日又は早期中止の約 2 週間後）で構成した．

表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（BIA-91067-202 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	ベースライン期：被験者は，使用中のレボドパ／カルビドパ製剤又はレボドパ／ベンセラジド製剤を，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 25/100）又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Madopar®/Restex® 125）に切替え，無作為割付の 1 週間以上前に 1 日 3～8 回の一定の用法・用量に調整した．ベースライン期間後，被験者は入所し，プラセボ群，オピカポン 5 mg 群，15 mg 群又は 30 mg 群に 1：1：1：1 の比で無作為割付された（Day 0）． 1 回目のレボドパ試験：入所翌日（Day 1）に 1 回目のレボドパ試験を実施した．レボドパ試験の投与約 12 時間後に退所可とした． 維持投与期：Day 2 からオピカポン又はプラセボを投与する維持投与期を開始した．オピカポン又はプラセボの投与を 21～28 日間続けた． 2 回目のレボドパ試験：維持投与期終了時に 2 回目のレボドパ試験を実施した．被験者が外来患者の場合，レボドパ試験前日に入所し，レボドパ試験の投与約 12 時間後に退所可とした．
被験者数	計画時：32 名（各群 8 名） 解析時：40 名
対象	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 即放性製剤により治療中かつ運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者
主な組入れ基準	スクリーニング時（ベースライン期開始時） ・ 30 歳以上の男性又は女性患者．女性の場合は，外科的手術又は閉経により妊娠する可能性がない患者 ・ 英国パーキンソン病協会 Brain Bank 診断基準に基づくパーキンソン病と診断されている（動作緩慢に加え，筋固縮，安静時振戦，及び姿勢反射障害のうち 1 つ以上の症状がある）患者 ・ レボドパ／カルビドパ製剤又はレボドパ／ベンセラジド製剤による最適な治療を実施しているが，wearing-off 現象の徴候が予測できる患者 ・ OFF 時の重症度が改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類で Stage V 未満であり，覚醒時の OFF 時間の平均が 1.5 時間以上の患者（既往歴に基づき判断） ・ 治験担当医師が，臨床検査結果が適格である（患者の健康状態に臨床的に問題となる程度でなく，また本治験の目的を考えたとき，影響ない程度）と判断した患者 ・ 文書同意が可能で，その意思がある患者 無作為化時（ベースライン期終了時） ・ 無作為割付の 1 週間以上前から，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を 1 日 3～8 回の一定の用法・用量で使用している患者 ・ 覚醒時の OFF 時間の平均（患者日誌の直近 3 日間の平均値）が 1.5 時間以上の患者 ・ 入所前 4 週間以上，抗パーキンソン病薬（アポモルヒネ，エンタカポン及び tolcapone を除く）を一定の用法・用量で使用している患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 5 及び 25 mg カプセル（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]
相互作用検討薬剤 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® 25/100）（錠剤） バッチ番号 [redacted]

表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（BIA-91067-202 試験）（続き 2）

相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号 （続き）	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®/Restex® 125）（錠剤） バッチ番号 [redacted]
投与方法	ベースライン期開始時に，被験者が使用中のレボドパ／カルビドパ製剤又はレボドパ／ベンセラジド製剤を，レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤（Sinemet® 25/100）又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（Madopar®/Restex® 125）に切替え，ベースライン期及び維持投与期に使用（無作為割付の 1 週間以上前から 100/25 mg 1 日 3～8 回の一定の用法・用量で使用）した． レボドパ試験時（維持投与期の前後）： 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 1 回目は，前回投与から 8 時間経過かつ 8 時間絶食下（投与後 1.5 時間まで）で投与（朝投与）；2 回目は，被験者が OFF 状態となり，かつ朝投与から 6 時間以上経過後に投与；3 回目以降は，被験者が OFF 状態となった時点で投与 維持投与期（Day 2 開始）： オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，起床後直ぐに絶食下（投与後 1.5 時間まで）で投与し，その 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤を朝投与；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 即放性製剤の維持投与期の用法・用量は，ベースライン期の最終 1 週間と同じ一定の用法・用量とし，必要な場合（許容できないドパミン作動性の有害事象が発現した場合など）は，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 即放性製剤の投与回数を調節 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 即放性製剤は水とともに経口投与した．オピカポン又はプラセボは，水約 200 mL とともに経口投与した． レボドパ試験時のレボドパ／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 即放性製剤の朝投与前から投与後 1.5 時間までの絶食には，水又は 1/2 杯のコーヒー若しくは茶（クリーム，ミルク及び砂糖なし）の飲用は含まないこととした．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 2.7.6.33-2 に示した．
前治療及び併用療法	以下の薬剤は，治験期間中に一定の用法・用量で使用を継続する場合に限り併用可とした． ・アポモルヒネ，エンタカポン及び tolcapone を除く抗パーキンソン病薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害薬又はイミプラミン系製剤（desipramine，イミプラミン，クロミプラミン及びアミトリプチリン） ・セレギリン経口剤 10 mg/日以下又は口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下 ・ラサギリン 1 mg/日以下 ・ドンペリドン 以下の薬剤は，治験期間を通して併用（使用）を禁止とした． ・エンタカポン ・tolcapone ・抗精神病薬 ・抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬及びイミプラミン系製剤は除く）

表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（BIA-91067-202 試験）（続き 3）

前治療及び併用療法（続き）	・ MAO 阻害薬（セレギリン経口剤 10 mg/日以下及び口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下，並びにラサギリン 1 mg/日以下は除く） ・ 制吐薬（ドンペリドンは除く）及びアポモルヒネ また，以下の薬剤も，治験期間中の使用を禁止した． ・ 配合比が 10：1 のレボドパ／カルビドパ製剤若しくはレボドパ／ベンセラジド製剤，又はレボドパ／カルビドパ徐放性製剤 ・ 他の臨床研究薬又は治験薬 アルコールの摂取は，ベースライン期開始 24 時間前から維持投与期終了後の退所時まで禁止した．
評価基準	薬物動態： レボドパ，3-*O*-メチルドパ（3-OMD），オピカポン及びその代謝物 BIA 9-1079 の血漿中薬物濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，AUC6h，AUClast，AUCinf 及び T1/2 薬力学（S-COMT 活性）： 個々の被験者の S-COMT 活性の推移から，以下の薬力学パラメータを算出した． Emax，TEmax，AUEC 及び Emax% 薬力学（有効性評価）： レボドパ試験時の運動応答，患者日誌，全般症状の変化（治験担当医師の評価），全般症状の変化（被験者の評価），統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅴ，Ⅵ）及び 1 日あたりのレボドパ投与回数 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，理学的検査，12 誘導心電図，UPDRS Ⅳ 及び改訂版異常不随意運動評価尺度（AIMS）評価
統計的手法	薬物動態： 薬物動態パラメータの要約統計量を算出した． レボドパ並びに 3-OMD の主要な薬物動態パラメータ（Cmax，AUC6h 及び AUClast）について，分散分析を用いて投与群間で比較した．対数変換したレボドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータについて，幾何平均値の比（2 回目／1 回目のレボドパ試験時）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． 薬力学（S-COMT 活性）： 薬力学パラメータの要約統計量を算出した． 対数変換した主要な薬力学パラメータ（Emax 及び AUEC）について，投与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． 2 回目のレボドパ試験時の Emax 及び AUEC について，幾何平均値の比（オピカポン群／プラセボ群）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． 薬力学（有効性解析）： レボドパ試験に含まれる運動応答の各変数について，1 回目及び 2 回目のレボドパ試験の測定値並びに 1 回目からの変化量の要約統計量を算出した（単位：分）．log rank 検定を用いて ON 時間（1 日の合計時間），ON までの時間，及び Best ON までの時間の群間比較を行い，Wilcoxon 順位和検定を用いてそれぞれの変化量の群間比較を行った． 患者日誌に含まれる運動応答の各変数について，Day 0 をベースラインとし，Day 7，Day 14，Day 21 及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の各評価時点の値並びにベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．レスポンダー（OFF 時間レスポンダー及び ON 時間レスポンダー）の割合の頻度表を作成し，修正 ridit スコアを用い，国別に層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により，プラセボ群とオピカポン各用量群の間で対比較を行った．

表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（BIA-91067-202 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	安全性： 有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に示した．血液生化学的検査，血液学的検査，バイタルサイン，改訂版 AIMS 評価及び UPDRS Ⅳスコアの要約統計量を算出し，12 誘導心電図パラメータ，理学的検査及び神経学的検査のカテゴリーごとの頻度分布を算出した．最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅳスコアについて，修正 ridit スコアを用い，国別に層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により，プラセボ群とオピカポン各用量群の間で対比較を行った．

表 2.7.6.33-2　治験スケジュール（BIA-91067-202 試験）

PROCEDURES	Screening	Baseline period (1-3 wks)	Admission (Day 0)	1st levodopa test					Mainte-nance		2nd levodopa test					Discharge (24 h post-dose)	Follow-up
				Pre-levodopa test dose	Levodopa test dose	Onset of "on"	Best "on"	Onset of "wearing-off"	Morning Day 2	From Day 3 and for up 21 to 28 days	Pre-levodopa test dose	Levodopa test dose	Onset of "on"	Best "on"	Onset of "wearing-off"		
Written informed consent	X																
Medical history	X																
Medical history update			X														X
Physical examination	X																
Vital signs (blood pressure and heart rate)	X		X	X	X[1]						X	X[1]				X	X
Physical examination update			X														X
Complete neurological examination	X																
12-lead ECG	X		X[2]	X	X[3]						X	X[3]				X	X
Haematology	X		X[2]													X	X
Biochemistry	X		X[2]													X	X
Coagulation	X																
Urinalysis	X																X
HIV, hepatitis B and hepatitis C serology	X																
UPDRS Section I	X		X													X	
UPDRS Section II	X[4]		X[4]													X[4]	
UPDRS Section III	X		X	X			X				X			X		X	
UPDRS Section IV	X		X													X	
UPDRS Section V (modified Hoehn & Yahr)	X		X													X	
UPDRS Section VI (Schwab & England)	X		X													X	
Modified AIMS	X			X			X				X			X			
Investigator's and Patient's Global Assessment of Change																X	
Verification of inclusion/exclusion criteria	X		X														
Randomization			X[5]														
Blood sampling for levodopa & 3-OMD assay				X	X[6]						X	X[6]					
Blood sampling for BIA 9-1067 and BIA 9-1079 assay										X[7]							
Blood sampling for COMT assays									X[8]		X	X[9]				X	
Adverse events monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Administration of BIA 9-1067/Placebo									X[10]								
Standard-release levodopa/DDCI 100/25 mg		X[11]	X[11]		X				X[12]			X				X[13]	
To record the time of occurrence					X	X	X	X				X	X	X	X		
Complete a diary		X	X						X								

[1] At 1, 3, 6 and 12 h after the levodopa test dose; [2] Not required if screening had occurred within 2 weeks prior to randomization. [3] At 12 h after the levodopa test dose; [4] To be applied at ON and OFF; [5] Randomisation was to occur only after confirmation of the selection criteria; [6] At ½, 1, 1½; 2, 3, 4 and 6 h after the levodopa test dose (and before the next levodopa/DDCI dose in case the wearing-OFF was to take longer than 6 h to occur following the levodopa test dose); [7] On the day prior to the second levodopa test at pre-dose, 1, 2, 4 and 6 h after the BIA 9-1067/Placebo dose; [8] Before the first BIA 9-1067/Placebo dose; [9] At pre-dose, 1, 2, 4 and 6 h after the levodopa test dose; [10] BIA 9-1067/Placebo was to be administered in the morning, as close as possible after waking-up, with approximately 200 mL of water, in fasting, and subjects were to remain fasted until 1.5 h after the BIA 9-1067/Placebo; [11] Subjects were to be switched to standard-release levodopa/DDCI 100/25 mg at the start of the baseline period; subjects were to attain a stable regimen of 3 to 8 levodopa/DDCI doses per day for at least 1 week prior to randomisation; [12] The morning dose of levodopa/DDCI was to be administered 1 h after the BIA 9-1067/Placebo dose; the number of daily doses could have been adjusted in case of nee; [13] At discharge, the investigator was to adjust the levodopa/DDCI dosage regimen and dosage formulation as needed.

BIA 9-1067 = オピカポン；DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；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；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；AIMS = 異常不随意運動評価尺度.

出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table B］

2.7.6.33.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.33-1 に，維持投与期の中止理由を表 2.7.6.33-3 に示した．

スクリーニングされた 46 名のうち 40 名が無作為割付され（各投与群 10 名），治験薬を投与された．40 名のうち 36 名（各投与群 9 名）が維持投与期を完了し，4 名が治験を中止した．中止理由は，有害事象（オピカポン 15 mg 群及び 30 mg 群各 1 名），被験者からの申し出（オピカポン 5 mg 群 1 名）及び組入れ基準不適格（プラセボ群 1 名）であった．

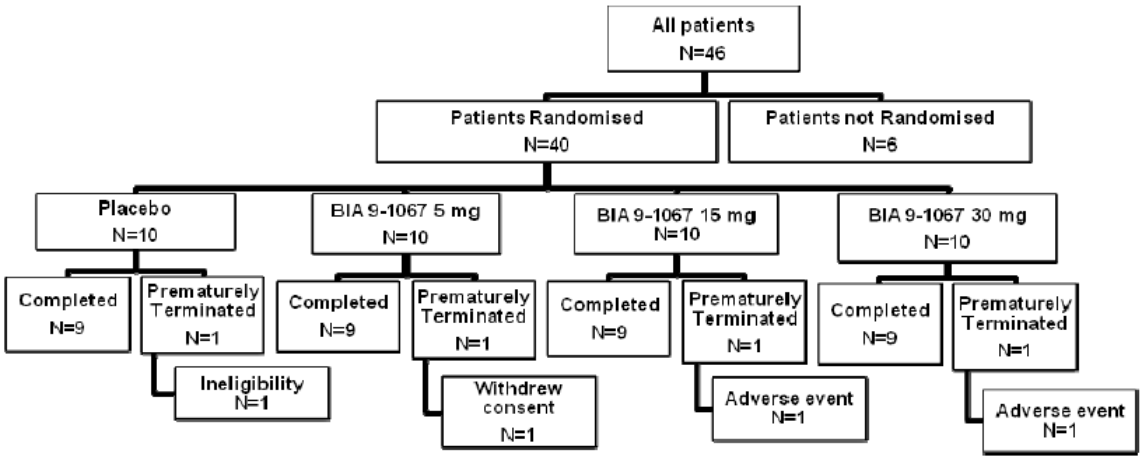
重大な治験実施計画書からの逸脱は 10 名（プラセボ群 4 名，オピカポン 5 mg 群 1 名，15 mg 群 3 名及び 30 mg 群 2 名）に報告され，多くは組入れ基準に関する逸脱であった．

Safety population は，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者とし，40 名すべての被験者が含まれた．

Pharmacokinetic population は，有効なデータのあるすべての被験者とした．

Pharmacodynamic population は，2 回目のレボドパ試験を完了したすべての被験者とし，35 名が採用された．Pharmacodynamic population から除外された 5 名のうち，4 名（各投与群 1 名）の除外理由は，2回目のレボドパ試験の未実施であった．残り 1名は，オピカポン 15 mg 群にもかかわらず血漿中オピカポン濃度が定量下限未満かつ S-COMT 活性阻害が認められなかったことから，当該被験者が処方された治験薬を飲み込まなかった可能性が高いため，当該被験者を薬物動態及び薬力学のすべての解析対象から除外した．当該被験者の採否を判断する際，当該被験者で顕著な OFF 時間の減少が認められたこと［プラセボレスポンダーであった可能性の高い被験者を薬力学（有効性）の解析に含めることによって，オピカポン 15 mg 群の有効性をより優位にみせることになること］も考慮し，除外することを決定した．

図 2.7.6.33-1 被験者の内訳（BIA-91067-202 試験）



BIA 9-1067 = オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Figure A］

表 2.7.6.33-3　維持投与期の中止理由（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N=10)	BIA 9-1067 5 mg (N=10)	BIA 9-1067 15 mg (N=10)	BIA 9-1067 30 mg (N=10)	Total (N=40)
Number of Patients Who Completed the Study	n (%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	36 (90.0%)
Number of Patients Who Prematurely Terminated the Study	n (%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	4 (10.0%)
Primary Reason for Premature Study Termination:						
Withdrawal of consent by patient	n (%)	0	1 (10.0%)	0	0	1 (2.5%)
Ineligibility	n (%)	1 (10.0%)	0	0	0	1 (2.5%)
At sponsor request	n (%)	0	0	0	0	0
Adverse events (serious or non-serious)	n (%)	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (5.0%)
Lack of efficacy	n (%)	0	0	0	0	0
Pregnancy	n (%)	0	0	0	0	0
Protocol violation	n (%)	0	0	0	0	0
Patient's non-compliance	n (%)	0	0	0	0	0
At the discretion of the Investigator	n (%)	0	0	0	0	0
Breaking of the randomisation code by the Investigator	n (%)	0	0	0	0	0
Other reason	n (%)	0	0	0	0	0

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
%: Percentage based on N

BIA 9-1067 = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table C］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety population の人口統計学的特性を表 2.7.6.33-4 に示した.

Safety population 全体（40 名）で，年齢（平均値±標準偏差）は 67.5±9.04 歳（範囲：49～88 歳）であった.

表 2.7.6.33-4　人口統計学的特性（BIA-91067-202 試験）

解析対象集団：Safety population

Characteristic	Statistics	Placebo (N=10)	BIA 9–1067 5 mg (N=10)	BIA 9–1067 15 mg (N=10)	BIA 9–1067 30 mg (N=10)	Total (N=40)
Age (years)	n	10	10	10	10	40
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	67.8 (7.97)	68.8 (7.60)	63.5 (9.56)	70.0 (10.72)	67.5 (9.04)
	Median	66.5	71.5	61.5	70.0	67.5
	Min/Max	60.0/88.0	57.0/79.0	49.0/79.0	52.0/84.0	49.0/88.0
Sex						
Male	n (%)	5 (50.0%)	4 (40.0%)	6 (60.0%)	5 (50.0%)	20 (50.0%)
Female	n (%)	5 (50.0%)	6 (60.0%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)	20 (50.0%)
Ethnic Group						
Caucasian	n (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	40 (100.0%)
African (black)	n (%)	0	0	0	0	0
Asian	n (%)	0	0	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0	0	0

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
%: Percentage based on N
SD: Standard deviation

BIA 9-1067 = オピカポン；Min = 最小値；Max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table D］

3） 治験薬の投与状況

Safety population を対象とした，治験薬の投与期間を表 2.7.6.33-5 に示した．

Safety population 全体（40 名）で治験薬の平均投与日数は 22.2 日（範囲：8.0～27.0 日）であった．40 名すべての被験者で，治験薬の服薬遵守率［100×（実際に服薬されたカプセル数）／（想定される服薬カプセル数）で算出］は 100.0%であった．維持投与期に，オピカポン又はプラセボは起床後直ぐに投与され，その 1 時間後にレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 即放性製剤又はレボドパ／ベンセラジド 100/25 mg 即放性製剤（以下，レボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤）が投与（朝投与）された．

表 2.7.6.33-5　治験薬の投与期間（BIA-91067-202 試験）

解析対象集団：Safety population

Characteristic	Statistics	Placebo (N=10)	BIA 9−1067 5 mg (N=10)	BIA 9−1067 15 mg (N=10)	BIA 9−1067 30 mg (N=10)	Total (N=40)
Treatment Duration (days)	n	10	10	10	10	40
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	22.5 (5.23)	22.4 (2.41)	21.6 (5.34)	22.1 (5.51)	22.2 (4.62)
	Median	24.0	21.0	23.0	24.0	23.5
	Min/Max	9.0/27.0	20.0/27.0	8.0/27.0	8.0/27.0	8.0/27.0

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

BIA 9-1067 = オピカポン；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table 6, SubTable 1］

2.7.6.33.3 薬物動態及び薬力学の結果

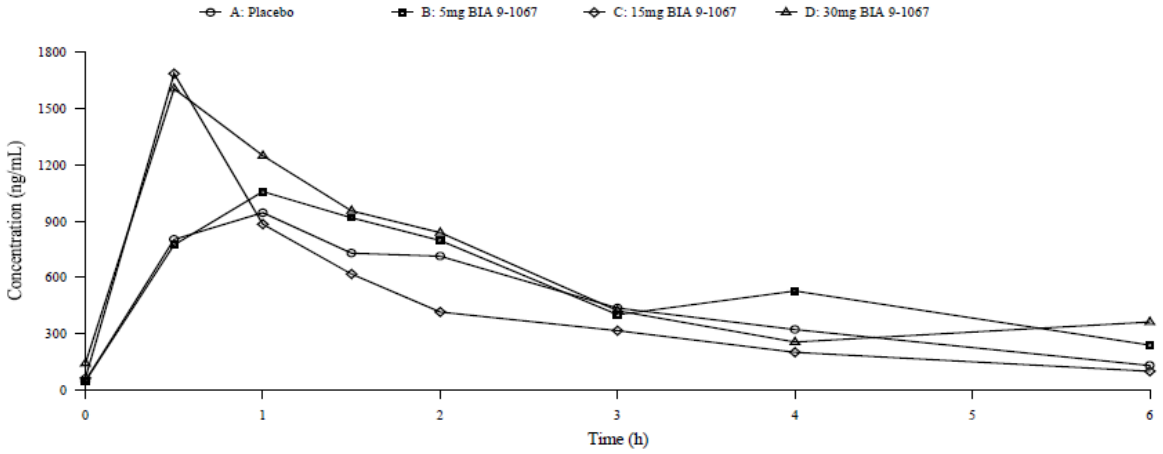
1） 薬物動態

（1） レボドパ

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）の平均血漿中レボドパ濃度の推移を図 2.7.6.33-2（1 回目のレボドパ試験時）及び図 2.7.6.33-3（2 回目のレボドパ試験時）に，血漿中レボドパの薬物動態パラメータを表 2.7.6.33-6（1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）に示した．

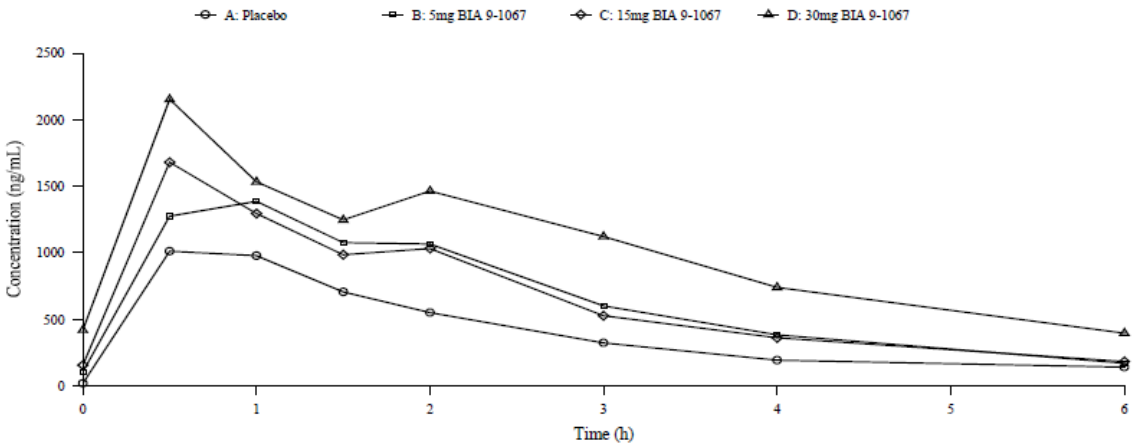
1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時に各投与群の血漿中レボドパ濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 0.5～1.0 時間であった．オピカポン併用後のレボドパの AUC6h の平均値はベースライン（1 回目のレボドパ試験時）に対してオピカポンの用量依存的に増加した．ベースラインに対するオピカポン併用後（2 回目のレボドパ試験時）の AUC6h の増加量は，オピカポン 5 mg 群で 590 ng·h/mL，15 mg 群で 1310 ng·h/mL 及び 30 mg 群で 2435 ng·h/mL であった．

図 2.7.6.33-2 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前に単独投与したとき（1 回目のレボドパ試験時）の平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-202 試験）



各投与群 n = 10（オピカポン 15 mg 群のみ n = 9）．
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前．
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Figure B］

図 2.7.6.33-3　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の平均血漿中レボドパ濃度の推移（BIA-91067-202 試験）



各投与群 n = 9（オピカポン 15 mg 群のみ n = 8）.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Figure C］

表 2.7.6.33-6　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）の血漿中レボドパの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-202 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
First Levodopa Test – Baseline				
Placebo	1484 (26.0)	1.0 (0.5-4.0)	2841 (30.6)	1.35[a,*] (23.7)
BIA 9-1067 5 mg	1446 (37.6)	1.0 (0.5-4.0)	3451 (45.2)	1.30[b,*] (23.4)
BIA 9-1067 15 mg[a]	1753 (43.4)	0.5 (0.5-1.0)	2734 (50.4)	1.17[b,*] (26.3)
BIA 9-1067 30 mg	1832 (49.1)	1.0 (0.5-2.0)	3862 (35.1)	1.25[c,*] (7.99)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Second Levodopa Test				
Placebo	1203 (29.4)	1.0 (0.5-2.0)	2510 (27.7)	1.37[a,*] (16.1)
BIA 9-1067 5 mg	1868 (31.8)	1.0 (0.5-2.0)	4041 (18.3)	1.67[*] (24.9)
BIA 9-1067 15 mg[a]	1806 (28.4)	0.75 (0.5-2.0)	4044 (38.7)	1.78[*] (31.2)
BIA 9-1067 30 mg	2584 (33.7)	0.5 (0.5-3.0)	6297 (25.5)	2.16[*] (36.5)

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-6} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours post-dose; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; * = Doubtful value, only 3 data points were available during the terminal monoexponential phase or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; [a] = 8 subjects; [b] = 7 subjects; [c] = 6 subjects.
特記した場合を除き n = 9.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-6} = AUC6h；$t_{1/2}$ = T1/2；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table F］

レボドパの Cmax 及び AUC6h について，幾何平均値の比（2 回目／1 回目のレボドパ試験時）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.33-7 に示した.

レボドパ曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC6h により評価）のいずれも，ベースライン（1 回目のレボドパ試験時）と比べてオピカポン 30 mg 併用後（2 回目のレボドパ試験時）に顕著な増加が認められた．ベースラインに対するオピカポン併用後のレボドパの Cmax の増加率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，8.11%［108.11%（77.78～150.26%）］（オピカポン 15 mg 群）～48.25%［148.25%（104.38～210.56%）］（オピカポン 30 mg 群）であった．レボドパの AUC6h の増加率は，24.73%［124.73%（95.90～162.24%）］（オピカポン 5 mg 群）～65.61%［165.61%（125.64～218.29%）］（オピカポン 30 mg 群）であった.

レボドパの Tmax については，Wilcoxon 順位和検定の結果，検討したいずれの用量でも，オピカポン群と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 2.7.6.33-7　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のレボドパの Cmax 及び AUC6h の幾何平均値の比（2 回目／1 回目のレボドパ試験時）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-202 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
Placebo – SLT / baseline	80.42 (63.33; 102.11)	88.44 (69.47; 112.59)
BIA 9-1067 5 mg – SLT / baseline	133.21 (96.99; 182.95)	124.73 (95.90; 162.24)
BIA 9-1067 15 mg – SLT / baseline	108.11 (77.78; 150.26)	153.93 (104.43; 226.89)
BIA 9-1067 30 mg – SLT / baseline	148.25 (104.38; 210.56)	165.61 (125.64; 218.29)

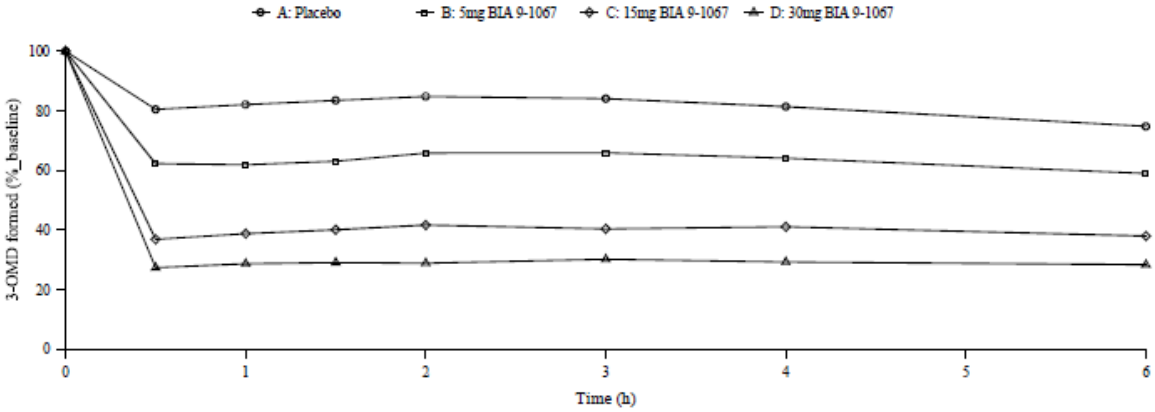
PE = Point estimate; CI = Confidence interval ; SLT = Second levodopa test
単位［%］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；AUC_{0-6} = AUC6h；baseline = 1 回目のレボドパ試験時；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table G］

（2）　3-OMD

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験時）に対するオピカポン又はプラセボ併用後（2 回目のレボドパ試験時）の相対血漿中 3-OMD 濃度の推移を図 2.7.6.33-4 に示した．また，3-OMD の Cmax 及び AUC6h について，幾何平均値の比（2 回目／1 回目のレボドパ試験時）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.33-8 に示した．

3-OMD 曝露の速度（Cmax により評価）及び程度（AUC6h により評価）のいずれも，ベースライン（1 回目のレボドパ試験時）と比べてオピカポン各用量併用後（2 回目のレボドパ試験時）に顕著な減少が認められた．ベースラインに対するオピカポン併用後の 3-OMD の AUC6h の減少率［幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）］は，37.06%［62.94%（50.29～78.80%）］（オピカポン 5 mg 群）～71.58%［28.42%（19.63～41.16%）］（オピカポン 30 mg 群）であった．

図 2.7.6.33-4　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験時）に対するオピカポン又はプラセボ併用後（2 回目のレボドパ試験時）の相対血漿中 3-OMD 濃度の推移（BIA-91067-202 試験）



各投与群 n = 9（オピカポン 15 mg 群のみ n = 8）.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；%_baseline = 1 回目のレボドパ試験時のレボドパ/DDCI 即放性製剤投与前値に対する相対血漿中 3-OMD 濃度；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Figure E］

表 2.7.6.33-8　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）の 3-OMD の Cmax 及び AUC6h の幾何平均値の比（2 回目／1 回目のレボドパ試験時）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-202 試験）

Comparison	C_{max} PE (90%CI)	AUC_{0-6} PE (90%CI)
Placebo – SLT / baseline	80.03 (51.85; 123.53)	87.76 (58.52; 131.63)
BIA 9-1067 5 mg – SLT / baseline	58.22 (46.11; 73.53)	62.94 (50.29; 78.80)
BIA 9-1067 15 mg – SLT / baseline	31.03 (19.57; 49.20)	34.01 (20.28; 57.01)
BIA 9-1067 30 mg – SLT / baseline	27.82 (19.16; 40.41)	28.42 (19.63; 41.16)

単位［%］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；3-OMD = 3-*O*-メチルドパ；C_{max} = Cmax；AUC_{0-6} = AUC6h；SLT = 2 回目のレボドパ試験時；baseline = 1 回目のレボドパ試験時；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前；PE = 点推定値；CI = 信頼区間.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table I］

（3） オピカポン及び BIA 9-1079

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）したとき（2 回目のレボドパ試験前日）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.33-9 に示した．

検討したいずれの用量のオピカポン併用時でも，血漿中オピカポン濃度が Cmax に達した時間（Tmax）の中央値は 2 時間であった．オピカポンの Cmax は，オピカポン 30 mg 群で 5 mg 群及び 15 mg 群の約 2 倍と高く，5 mg 群と 15 mg 群では同程度であった．この結果から，オピカポンとレボドパ／ドパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤との相互作用が吸収相である程度生じていることが示唆された．

また，検討したいずれの用量のオピカポン併用時でも，血漿中 BIA 9-1079 濃度は概ね定量下限未満であったため，BIA 9-1079 の薬物動態パラメータを算出することはできなかった．

表 2.7.6.33-9 パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）したとき（2 回目のレボドパ試験前日）の血漿中オピカポンの薬物動態パラメータ［平均値（変動係数%）］（BIA-91067-202 試験）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Placebo	NA -	NA -	NA -	NC -
BIA 9-1067 5 mg	240 (186)	2.0 (1.0-4.0)	627) (202)	0.958[a,*] -
BIA 9-1067 15 mg[b]	233 (71.8)	2.0 (1.0-4.0)	698 (73.1)	1.62[c,*] -
BIA 9-1067 30 mg	480 (64.4)	2.0 (1.0-4.0)	1188 (54.8)	1.00[d,*] 25.4

C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} (values are median with range values in parentheses); AUC_{0-6} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours post-dose; $t_{1/2}$ = apparent elimination half-life; NA = not available; NC = not calculated; * = Doubtful value, only 3 data points were available during the terminal monoexponential phase or period over which rate constant was calculated was < 2 times the resultant half-life; [a] = 2 subjects; [b] = 8 subjects; [c] = 5 subjects; [d] = 7 subjects.
特記した場合を除き n = 9.
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；C_{max} = Cmax；t_{max} = Tmax；AUC_{0-6} = AUC6h；$t_{1/2}$ = T1/2；time 0 = オピカポン又はプラセボ投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table J］

2） 薬力学

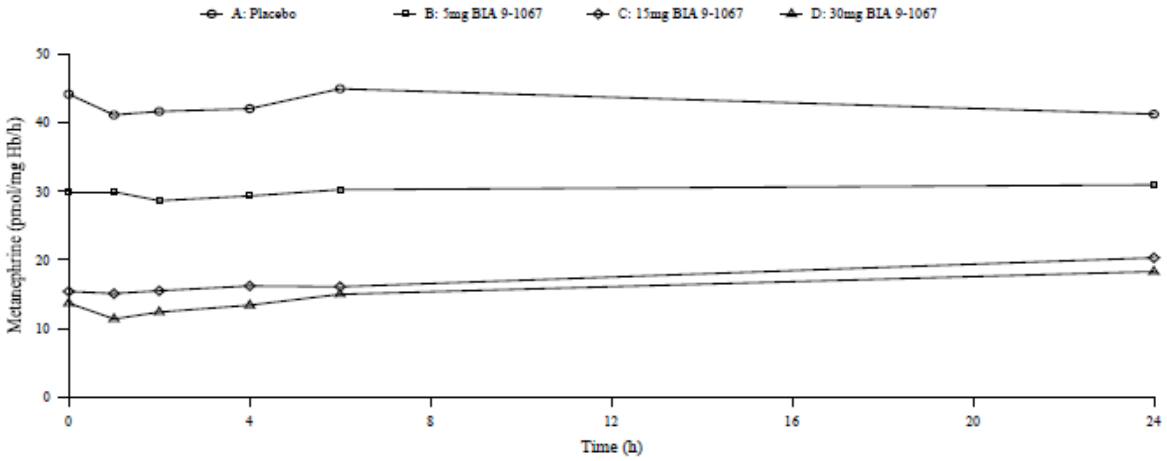
（1） S-COMT 活性に基づく薬力学解析

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の S-COMT 活性の推移を図 2.7.6.33-5 に，S-COMT 活性の薬力学パ

ラメータを表 2.7.6.33-10 に示した．また，S-COMT 活性の Emax 及び AUEC6h について，幾何平均値の比（オピカポン群／プラセボ群）の点推定値及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.33-11 に示した．

オピカポン各用量群で，最大阻害された S-COMT 活性（Emax）に達する時間（TEmax）の平均値は 0.89 時間（オピカポン 30 mg 群）～2.57 時間（オピカポン 15 mg 群）であり，S-COMT 活性の最大阻害率（Emax%）は 52.0%（オピカポン 5 mg 群）～79.8%（オピカポン 30 mg 群）であった．検討したすべての用量のオピカポン群で，S-COMT 活性がプラセボ群と比べて顕著に阻害されたことが，最大阻害時の S-COMT 活性（Emax）及び S-COMT 活性阻害の程度（AUEC6h）のいずれからも示された．S-COMT 活性阻害のピーク値及び程度はオピカポンの用量依存的であった．

図 2.7.6.33-5　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の S-COMT 活性の推移（BIA-91067-202 試験）



各投与群 n = 9（オピカポン 15 mg 群のみ n = 8）．
平均値
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Figure H］

表 2.7.6.33-10　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の S-COMT 活性の薬力学パラメータ（平均値±標準偏差）（BIA-91067-202 試験）

	E_0 (pmol/mg Hb/h)	E_{max} (pmol/mg Hb/h)	t_{Emax} (h)	$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ (%)	AUC_{0-6} (pmol/mg Hb/h.h)
Placebo	46.5±14.7	38.8±13.5	3.00±2.07	15.1±14.9	261±80.6
5 mg BIA 9-1067	62.0±63.7	27.8±25.7	1.38±1.77	52.0±5.68	179±160
15 mg BIA 9-1067	30.9±21.8	12.6±3.77	2.57±2.44	63.6±8.41	85.6±26.5
30 mg BIA 9-1067	48.9±22.5	11.3±8.31	0.889±0.601	79.8±12.2	78.7±49.7

E_0 = baseline value; E_{max} = maximum observed effect on S-COMT activity; t_{Emax} = time of occurrence of E_{max}; $[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = maximum percent inhibition of S-COMT activity; $AUEC_{0-6}$ = Area under the effect-time curve (AUEC) to 6 h post-dose.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_0 = E0；E_{max} = Emax；t_{Emax} = TEmax；$[(E_0-E_{max})/E_0].100$ = Emax%；$AUEC_{0-6}$ = AUEC6h（Table 中の AUC_{0-6} は誤記）；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table K］

表 2.7.6.33-11　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の S-COMT 活性の Emax 及び AUEC6h の幾何平均値の比（オピカポン群／プラセボ群）の点推定値及びその 90%信頼区間（BIA-91067-202 試験）

Parameters		BIA 9-1067 5 mg / Placebo	BIA 9-1067 15 mg / Placebo	BIA 9-1067 30 mg / Placebo
E_{max}	PE	71.46	32.34	29.09
(pmol/mg Hb/h)	90% CI	(38.01; 104.91)	(-2.28; 66.96)	(-3.42; 61.60)
$AUEC_{0-6}$	PE	68.56	53.01	29.66
(pmol/mg Hb/h.h)	90% CI	(37.81; 99.31)	(0.99; 64.66)	(0.33; 60.09)

PE = Point estimate; CI = Confidence interval.

単位［%］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；S-COMT = 赤血球中カテコール-*O*-メチル基転移酵素；E_{max} = Emax；$AUEC_{0-6}$ = AUEC6h；time 0 = レボドパ試験時のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table L］

（2）　有効性評価指標に基づく薬力学解析

a）　レボドパ試験時の運動応答

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のレボドパ試験間での運動応答の変化（2 回目のレボドパ試験時－1 回目のレボドパ試験時）を表 2.7.6.33-12 に示した.

ON 時間には各投与群で増加が認められ，その増加量（平均値±標準偏差）は，オピカポン 5 mg 群で 28.4±50.84 分，15 mg 群で 43.8±40.71 分，30 mg 群で 73.4±121.93 分であり，プラセボ群で 22.2±47.35 分であった．

ON までの時間にはオピカポン各用量群で減少が認められ，その減少量（平均値±標準偏差）は，オピカポン 5 mg 群で 12.2±30.18 分，15 mg 群で 6.3±20.83 分，30 mg 群で 3.2±8.07 分であった．プラセボ群では，ON までの時間は変化しなかった．

Best ON までの時間には各投与群で減少が認められ，その減少量（平均値±標準偏差）は，オピカポン 5 mg 群で 15.1±37.78 分，15 mg 群で 12.1±38.47 分，30 mg 群で 3.8±12.76 分であり，プラセボ群で 7.9±19.11 分であった．

表 2.7.6.33-12　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のレボドパ試験間での運動応答の変化（2 回目のレボドパ試験時－1 回目のレボドパ試験時）（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9–1067 5 mg (N= 9)	BIA 9–1067 15 mg (N= 8)	BIA 9–1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Second Levodopa Test vs. First Levodopa Test						
Change in "on" duration	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	22.2 (47.35)	28.4 (50.84)	43.8 (40.71)	73.4 (121.93	41.9 (73.41)
	Median	27.0	12.0	44.5	43.0	29.0
	Min/Max	−70.0/105.0	−15.0/150.0	−16.0/108.0	−5.0/390.0	−70.0/390.0
Wilcoxon Mann Whitney Test	p–value		0.6582	0.3862	0.4268	
Change in time to "on"	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	0.0 (15.71)	−12.2 (30.18)	−6.3 (20.83)	−3.2 (8.07)	−5.4 (19.96)
	Median	1.0	−2.0	−4.0	0.0	−1.0
	Min/Max	−25.0/25.0	−75.0/31.0	−35.0/27.0	−22.0/5.0	−75.0/31.0
Wilcoxon Mann Whitney Test	p–value		0.3762	0.3850	0.3986	
Change in time to best "on"	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	−7.9 (19.11)	−15.1 (37.78)	−12.1 (38.47)	−3.8 (12.76)	−9.7 (28.00)
	Median	1.0	−10.0	−3.0	−5.0	−5.0
	Min/Max	−50.0/15.0	−100.0/41.0	−90.0/45.0	−25.0/23.0	−100.0/45.0
Wilcoxon Mann Whitney Test	p–value		0.6577	0.7353	0.8592	

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

単位［分］

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；Min = 最小値；Max = 最大値.

出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table O］

b） 患者日誌に記録された運動応答

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の患者日誌に記録された ON 時間及び OFF 時間の解析結果を以下に示した.

ベースライン及び最終評価時点の OFF 時間の実測値並びに最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.33-13 に示した．OFF 時間の 1 日合計時間には各投与群で減少が認められ，その減少量［平均値±標準偏差（ベースラインの値に対する割合）］は，プラセボ群で 3.3±108.02 分（0.77%）に対し，オピカポン 5 mg 群で 15.6±85.57 分（4.16%），15 mg 群で 116.9±115.04 分（29.55%），30 mg 群で 145.0±167.26 分（32.71%）であった.

ベースライン及び最終評価時点における日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間の割合［100×（ジスキネジアを伴わない ON 時間＋日常生活に支障がないジスキネジアを伴う ON 時間）／（睡眠を除いた 1 日の合計時間）］並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.33-14 に示した．日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間の割合にはプラセボ群で減少が認められ，その減少量（平均値±標準偏差）は 1.1±12.31%であった．一方，オピカポン各用量群では増加が認められ，その増加量（平均値±標準偏差）は，オピカポン 5 mg 群で 2.2±9.46%，15 mg 群で 12.3±11.20%，30 mg 群で 15.6±15.42%であった.

最終評価時点の OFF 時間レスポンダー［OFF 時間（絶対値）がベースラインから最終評価時点までに 1 時間以上減少した被験者］の割合を表 2.7.6.33-15 に示した．最終評価時点の OFF 時間レスポンダーの割合は，プラセボ群で 11.1%に対して，オピカポン 5 mg 群で 33.3%（p=0.3261），15 mg 群で 87.5%（p=0.0024），30 mg 群で 66.7%（p=0.0090）であった（括弧内はプラセボ群とオピカポン各用量群間の Cochran-Mantel-Haenszel 検定による対比較による p 値）.

最終評価時点の ON 時間レスポンダー［合計 ON 時間（絶対値）がベースラインから最終評価時点までに 1 時間以上増加した被験者］の割合を表 2.7.6.33-16 に示した．最終評価時点の ON 時間レスポンダーの割合は，プラセボ群で 33.3%に対して，オピカポン 5 mg 群で 33.3%（p=0.7518），15 mg 群で 87.5%（p=0.0203），30 mg 群で 77.8%（p=0.0323）であった（括弧内はプラセボ群とオピカポン各用量群間の Cochran-Mantel-Haenszel 検定による対比較による p 値）.

表 2.7.6.33-13　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の OFF 時間の実測値並びに最終評価時点における OFF 時間のベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9-1067 5 mg (N= 9)	BIA 9-1067 15 mg (N= 8)	BIA 9-1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Day 0 (Baseline)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	426.1 (180.17)	375.0 (178.29)	395.6 (189.73)	443.3 (202.67)	410.4 (181.46)
	Median	420.0	360.0	345.0	460.0	390.0
	Min/Max	200.0/700.0	120.0/605.0	170.0/760.0	180.0/780.0	120.0/780.0
Endpoint						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	422.8 (230.04)	359.4 (178.89)	278.8 (188.64)	298.3 (189.84)	341.6 (197.59)
	Median	360.0	430.0	180.0	240.0	300.0
	Min/Max	160.0/850.0	110.0/550.0	100.0/670.0	90.0/640.0	90.0/850.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	−3.3 (108.02)	−15.6 (85.57)	−116.9 (115.04)	−145.0 (167.26)	−68.9 (133.20)
	Median	25.0	−30.0	−97.5	−140.0	−50.0
	Min/Max	−235.0/150.0	−120.0/130.0	−350.0/50.0	−400.0/95.0	−400.0/150.0

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as the absolute 'off'-time at Day 0.
Endpoint value is defined as the absolute 'off'-time at Discharge. Missing values at Discharge are imputed via LOCF.

単位［分］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；Min = 最小値；Max = 最大値；LOCF = Last observation carried forward.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table P］

表 2.7.6.33-14　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）における日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間の割合並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9-1067 5 mg (N= 9)	BIA 9-1067 15 mg (N= 8)	BIA 9-1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Day 0 (Baseline)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	54.4 (12.68)	55.3 (20.96)	60.0 (17.42)	54.2 (17.24)	55.8 (16.70)
	Median	52.1	62.9	63.1	48.2	59.0
	Min/Max	37.4/70.0	15.3/85.2	29.0/83.3	31.2/77.0	15.3/85.2
Endpoint						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	53.2 (15.14)	57.6 (22.90)	72.3 (17.06)	69.8 (14.94)	62.9 (18.85)
	Median	61.8	57.4	81.0	74.6	64.5
	Min/Max	29.1/68.1	14.4/88.8	39.2/90.1	43.8/90.3	14.4/90.3
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	-1.1 (12.31)	2.2 (9.46)	12.3 (11.20)	15.6 (15.42)	7.1 (13.72)
	Median	-3.5	3.6	10.2	15.8	4.8
	Min/Max	-14.6/28.4	-15.3/17.5	-3.7/34.8	-7.2/43.4	-15.3/43.4

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as the percentage of 'on' time without troublesome dyskinesia at Day 0.
Endpoint value is defined as the percentage of 'on' time without troublesome dyskinesia at Discharge.
Missing values at Discharge are imputed via LOCF.

単位［%］
DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；Min = 最小値；Max = 最大値；LOCF = Last observation carried forward.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table S］

表 2.7.6.33-15　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の OFF 時間レスポンダーの割合（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9-1067 5 mg (N= 9)	BIA 9-1067 15 mg (N= 8)	BIA 9-1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Endpoint						
Total	n (%)	9	9	8	9	35
Non-Responder	n (%)	8 (88.9%)	6 (66.7%)	1 (12.5%)	3 (33.3%)	18 (51.4%)
Responder	n (%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	7 (87.5%)	6 (66.7%)	17 (48.6%)
Missing	n (%)	0	0	0	0	0
Pairwise CMH Test	p-value		0.3261	0.0024	0.0090	0.0031

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
%: Percentage based on N

Note: 'Off' time Responder = patient with a reduction of at least 1 hour in absolute 'off' time since baseline (Day 0);
Endpoint value is defined as 'Off' time Responder at Discharge. Missing values at Discharge are imputed via LOCF.
Pairwise CMH tests using modified ridit scores and stratified by country is carried out at endpoint.
p-value of 'general association' statistics is presented.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；LOCF = Last observation carried forward.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table U］

表 2.7.6.33-16　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の ON 時間レスポンダーの割合（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9-1067 5 mg (N= 9)	BIA 9-1067 15 mg (N= 8)	BIA 9-1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Endpoint						
Total	n (%)	9	9	8	9	35
Non-Responder	n (%)	6 (66.7%)	6 (66.7%)	1 (12.5%)	2 (22.2%)	15 (42.9%)
Responder	n (%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	7 (87.5%)	7 (77.8%)	20 (57.1%)
Missing	n (%)	0	0	0	0	0
Pairwise CMH Test	p-value		0.7518	0.0203	0.0323	0.0116

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
%: Percentage based on N

Note: 'On' time Responder = patient with an increase of at least 1 hour in absolute total 'on' time since baseline (Day 0);
Endpoint value is defined as 'On' time Responder at Discharge. Missing values at Discharge are imputed via LOCF.
Pairwise CMH tests using modified ridit scores and stratified by country is carried out at endpoint.
p-value of 'general association' statistics is presented.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel；LOCF = Last observation carried forward.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table V］

c） 全般症状の変化（治験担当医師の評価及び被験者の評価）

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）における治験担当医師及び被験者自身による全般症状の変化の評価をそれぞれ表 2.7.6.33-17 及び表 2.7.6.33-18 に示した.

治験担当医師により「著明改善」又は「中等度改善」と評価された被験者の割合は，プラセボ群で 22.2%，オピカポン 5 mg 群で 44.4%，15 mg 群で 62.5%及び 30 mg 群で 66.7%であった.

被験者自身により「著明改善」又は「中等度改善」と評価された被験者の割合は，プラセボ群で 44.4%，オピカポン 5 mg 群で 33.3%，15 mg 群で 75.0%及び 30 mg 群で 77.8%であった.

表 2.7.6.33-17　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の全般症状の変化（治験担当医師の評価）（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9-1067 5 mg (N= 9)	BIA 9-1067 15 mg (N= 8)	BIA 9-1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
IGIC						
Not assessed	n (%)	0	0	0	0	0
Very much improved	n (%)	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.9%)
Much improved	n (%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)	5 (62.5%)	5 (55.6%)	16 (45.7%)
Minimally improved	n (%)	7 (77.8%)	4 (44.4%)	3 (37.5%)	2 (22.2%)	16 (45.7%)
No change	n (%)	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	2 (5.7%)
Minimally worse	n (%)	0	0	0	0	0
Much worse	n (%)	0	0	0	0	0
Very much worse	n (%)	0	0	0	0	0
Missing	n (%)	0	0	0	0	0
Pairwise CMH Test	p-value		0.5918	0.1224	0.1367	0.3358

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
%: Percentage based on N

Note: Pairwise CMH tests using modified ridit scores and stratified by country is carried out at Discharge Visit.
p-value of 'row mean scores differ' statistics is presented.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；IGIC = Investigator's global impression of change；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table W］

表 2.7.6.33-18　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の後に単独投与したとき（2 回目のレボドパ試験時）の最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の全般症状の変化（被験者の評価）（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9-1067 5 mg (N= 9)	BIA 9-1067 15 mg (N= 8)	BIA 9-1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
PGIC						
Not assessed	n (%)	0	0	0	0	0
Very much improved	n (%)	0	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)
Much improved	n (%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	6 (75.0%)	7 (77.8%)	19 (54.3%)
Minimally improved	n (%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	2 (25.0%)	2 (22.2%)	13 (37.1%)
No change	n (%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	2 (5.7%)
Minimally worse	n (%)	0	0	0	0	0
Much worse	n (%)	0	0	0	0	0
Very much worse	n (%)	0	0	0	0	0
Missing	n (%)	0	0	0	0	0
Pairwise CMH Test	p-value		0.8061	0.2098	0.1290	0.2041

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
%: Percentage based on N

Note: Pairwise CMH tests using modified ridit scores and stratified by country is carried out at Discharge Visit.
p-value of 'row mean scores differ' statistics is presented.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；PGIC = Patient's global impression of change；CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table X］

d） UPDRS［Ⅰ（精神機能，行動及び気分），Ⅱ（ON 時及び OFF 時の日常生活動作），Ⅲ（運動能力検査），Ⅴ（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類）並びにⅥ（Schwab and England ADL Scale）］

パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS スコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量を，表 2.7.6.33-19（UPDRS Ⅰ），表 2.7.6.33-20（OFF 時の UPDRS Ⅱ），表 2.7.6.33-21（ON 時の UPDRS Ⅱ），表 2.7.6.33-22（UPDRS Ⅲ），表 2.7.6.33-23（UPDRS Ⅴ）及び表 2.7.6.33-24（UPDRS Ⅵ）に示した．

最終評価時点の UPDRS スコアのベースラインからの変化量の平均値をオピカポン各用量群とプラセボ群間で比較したとき，大きな違いは認められなかった．しかしながら，最終評価時点の UPDRS Ⅰ，Ⅱ及びⅢスコアの平均値は，プラセボ群と比べてオピカポン各用量群で一貫して，ベースラインに対して数値的には大きく減少した．

表 2.7.6.33-19　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅰスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9–1067 5 mg (N= 9)	BIA 9–1067 15 mg (N= 8)	BIA 9–1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Baseline	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	2.1 (1.36)	2.3 (1.80)	3.0 (2.45)	2.0 (1.87)	2.3 (1.85)
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	Min/Max	1.0/5.0	0.0/6.0	0.0/8.0	0.0/5.0	0.0/8.0
Discharge (Endpoint)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	2.4 (1.59)	1.8 (1.39)	1.6 (1.41)	1.8 (1.72)	1.9 (1.50)
	Median	2.0	2.0	1.5	2.0	2.0
	Min/Max	1.0/5.0	0.0/5.0	0.0/4.0	0.0/5.0	0.0/5.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	0.3 (1.22)	−0.6 (1.42)	−1.4 (2.50)	−0.2 (0.44)	−0.4 (1.60)
	Median	0.0	0.0	−0.5	0.0	0.0
	Min/Max	−1.0/3.0	−3.0/2.0	−7.0/1.0	−1.0/0.0	−7.0/3.0
Kruskal–Wallis test	p–value		0.1776	0.1085	0.2880	0.2905

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as total score collected at Admission Visit. If there is no such value, the Screening total score will be selected for the baseline value. Endpoint value is defined as total score collected at Discharge Visit. Pairwise treatment comparisons of the BIA 9–1067 groups vs. placebo group is performed for the change from baseline at Discharge Visit by the Kruskal–Wallis test.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table Y］

表 2.7.6.33-20　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の OFF 時の UPDRS Ⅱスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9−1067 5 mg (N= 9)	BIA 9−1067 15 mg (N= 8)	BIA 9−1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Baseline	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	19.3 (6.71)	24.2 (8.71)	20.6 (7.89)	21.0 (6.89)	21.3 (7.47)
	Median	20.0	22.0	20.0	22.0	22.0
	Min/Max	11.0/30.0	9.0/37.0	9.0/31.0	11.0/35.0	9.0/37.0
Discharge (Endpoint)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	16.9 (6.27)	20.4 (6.29)	17.1 (7.64)	16.8 (6.04)	17.8 (6.45)
	Median	17.0	18.0	18.0	16.0	18.0
	Min/Max	8.0/30.0	9.0/29.0	6.0/32.0	9.0/27.0	6.0/32.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	−2.4 (3.61)	−3.8 (4.71)	−3.5 (4.50)	−4.2 (2.95)	−3.5 (3.87)
	Median	−2.0	−4.0	−3.5	−4.0	−3.0
	Min/Max	−8.0/3.0	−12.0/4.0	−12.0/3.0	−9.0/0.0	−12.0/4.0
Kruskal−Wallis test	p−value		0.5331	0.6623	0.2655	0.7780

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as total score collected at Admission Visit. If there is no such value, the Screening total score will be selected for the baseline value. Endpoint value is defined as total score collected at Discharge Visit. Pairwise treatment comparisons of the BIA 9−1067 groups vs. placebo group is performed for the change from baseline at Discharge Visit by the Kruskal−Wallis test.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table Z］

表 2.7.6.33-21　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の ON 時の UPDRS Ⅱスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9−1067 5 mg (N= 9)	BIA 9−1067 15 mg (N= 8)	BIA 9−1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Baseline	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	9.6 (5.00)	11.6 (6.91)	8.0 (7.50)	10.1 (7.64)	9.9 (6.64)
	Median	10.0	11.0	5.5	7.0	9.0
	Min/Max	0.0/17.0	1.0/22.0	0.0/20.0	0.0/27.0	0.0/27.0
Discharge (Endpoint)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	8.9 (4.51)	8.7 (5.96)	6.3 (6.78)	8.1 (5.84)	8.0 (5.63)
	Median	10.0	7.0	5.0	8.0	8.0
	Min/Max	0.0/15.0	2.0/19.0	0.0/19.0	0.0/20.0	0.0/20.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	−0.7 (1.50)	−2.9 (2.15)	−1.8 (4.43)	−2.0 (2.69)	−1.8 (2.83)
	Median	0.0	−4.0	−1.0	−1.0	−1.0
	Min/Max	−4.0/1.0	−5.0/1.0	−9.0/6.0	−7.0/1.0	−9.0/6.0
Kruskal−Wallis test	p−value		0.0416	0.3872	0.3086	0.3069

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as total score collected at Admission Visit. If there is no such value, the Screening total score will be selected for the baseline value. Endpoint value is defined as total score collected at Discharge Visit. Pairwise treatment comparisons of the BIA 9−1067 groups vs. placebo group is performed for the change from baseline at Discharge Visit by the Kruskal−Wallis test.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table AA］

表 2.7.6.33-22　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅲスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9–1067 5 mg (N= 9)	BIA 9–1067 15 mg (N= 8)	BIA 9–1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Baseline	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	35.0 (12.05)	35.2 (14.55)	34.4 (20.31)	32.3 (16.93)	34.2 (15.42)
	Median	35.0	33.0	33.0	32.0	33.0
	Min/Max	16.0/54.0	22.0/62.0	12.0/68.0	12.0/63.0	12.0/68.0
Discharge (Endpoint)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	28.8 (12.16)	25.7 (11.28)	27.3 (21.34)	23.3 (16.00)	26.2 (14.93)
	Median	26.0	26.0	22.5	24.0	25.0
	Min/Max	11.0/53.0	12.0/47.0	4.0/66.0	2.0/55.0	2.0/66.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	−6.2 (10.37)	−9.6 (5.81)	−7.1 (11.61)	−9.0 (5.00)	−8.0 (8.29)
	Median	−3.0	−8.0	−4.0	−9.0	−7.0
	Min/Max	−28.0/6.0	−22.0/−2.0	−31.0/9.0	−19.0/−3.0	−31.0/9.0
Kruskal–Wallis test	p–value		0.0769	0.5946	0.1013	0.2129

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: LTD – Levodopa Test Dose, SLT – Second Levodopa Test.
Baseline value is defined as total score collected at Admission Visit. If there is no such value, the Screening total score will be selected for the baseline value. Endpoint value is defined as total score collected at Discharge Visit.
Pairwise treatment comparisons of the BIA 9–1067 groups vs. placebo group is performed for the change from baseline at Discharge Visit by the Kruskal–Wallis test.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table BB］

表 2.7.6.33-23　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅴスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9−1067 5 mg (N= 9)	BIA 9−1067 15 mg (N= 8)	BIA 9−1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Baseline	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	2.9 (0.22)	2.9 (0.53)	2.6 (0.44)	2.8 (0.26)	2.8 (0.39)
	Median	3.0	3.0	2.8	3.0	3.0
	Min/Max	2.5/3.0	2.0/4.0	2.0/3.0	2.5/3.0	2.0/4.0
Discharge (Endpoint)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	2.7 (0.36)	2.8 (0.35)	2.4 (0.42)	2.7 (0.26)	2.7 (0.37)
	Median	3.0	3.0	2.5	2.5	3.0
	Min/Max	2.0/3.0	2.0/3.0	2.0/3.0	2.5/3.0	2.0/3.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	−0.2 (0.25)	−0.1 (0.33)	−0.2 (0.26)	−0.1 (0.17)	−0.1 (0.25)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min/Max	−0.5/0.0	−1.0/0.0	−0.5/0.0	−0.5/0.0	−1.0/0.0
Kruskal−Wallis test	p−value		0.3613	0.8618	0.2705	0.4909

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as total score collected at Admission Visit. If there is no such value, the Screening total score will be selected for the baseline value. Endpoint value is defined as total score collected at Discharge Visit. Pairwise treatment comparisons of the BIA 9−1067 groups vs. placebo group is performed for the change from baseline at Discharge Visit by the Kruskal−Wallis test.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table CC］

表 2.7.6.33-24　パーキンソン病患者を対象にレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅵスコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N= 9)	BIA 9–1067 5 mg (N= 9)	BIA 9–1067 15 mg (N= 8)	BIA 9–1067 30 mg (N= 9)	Total (N=35)
Baseline	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	64.4 (10.14)	58.9 (15.37)	68.8 (12.46)	64.4 (13.33)	64.0 (12.88)
	Median	60.0	60.0	70.0	70.0	60.0
	Min/Max	50.0/80.0	30.0/80.0	50.0/80.0	40.0/80.0	30.0/80.0
Discharge (Endpoint)						
Absolute Value	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	67.8 (8.33)	65.6 (10.14)	71.3 (14.58)	68.9 (12.69)	68.3 (11.24)
	Median	70.0	60.0	75.0	70.0	70.0
	Min/Max	60.0/80.0	50.0/80.0	50.0/90.0	50.0/90.0	50.0/90.0
Absolute Change	n	9	9	8	9	35
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	3.3 (7.07)	6.7 (8.66)	2.5 (4.63)	4.4 (5.27)	4.3 (6.55)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min/Max	0.0/20.0	0.0/20.0	0.0/10.0	0.0/10.0	0.0/20.0
Kruskal–Wallis test	p–value		0.3410	1.0000	0.4549	0.6353

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as total score collected at Admission Visit. If there is no such value, the Screening total score will be selected for the baseline value. Endpoint value is defined as total score collected at Discharge Visit. Pairwise treatment comparisons of the BIA 9–1067 groups vs. placebo group is performed for the change from baseline at Discharge Visit by the Kruskal–Wallis test.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table DD］

e） 1 日あたりのレボドパ投与回数

患者日誌を用いて，最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）までのレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤の 1 日あたりの投与回数を記録した結果，各投与群及び維持投与期の全期間中で変わらなかった．

2.7.6.33.4 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象の収集期間は，スクリーニング期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 13.0 を用いて読み替えた．

治験薬初回投与日以降（同日又はそれより後日）に発現した有害事象又は治験薬初回投与前に発現し，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

治験期間中に，TEAE は 11/40 名（27.5%）に 28 件発現し，このうち 14 件は治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．本治験では死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった．TEAE により治験を中止した被験者は 2 名（5.0%；オピカポン 15 mg 群及び 30 mg 群の各 1 名）であった．

（2） 有害事象の分析

TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.33-25 に示した．

最もよくみられた TEAE は浮動性めまい及び悪心であり，いずれも 4 件発現した．投与群別の内訳は，浮動性めまいがプラセボ群 1 名 2 件，オピカポン 5 mg 群 1 名 1 件及び 15 mg 群 1 名 1 件であり，悪心がオピカポン 15 mg 群 1 名 1 件及び 30 mg 群 1 名 3 件であった．

TEAE の程度別の内訳は，軽度が 8 名 13 件，中等度が 6 名 12 件，高度が 1 名 1 件，該当せず（Not applicable：経過中に症状を伴わない臨床検査値異常又は臨床的所見）が 1 名 2 件であった．高度の TEAE は歯痛 1 件であり，オピカポン 30 mg 群の 1 名に発現した．当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され，転帰は回復であった．

表 2.7.6.33-25　TEAE の SOC・PT 別発現頻度（BIA-91067-202 試験）

System organ class / Preferred term	Placebo (N= 10)			BIA 9-1067 5 mg (N= 10)			BIA 9-1067 15mg (N= 10)			BIA 9-1067 30mg (N= 10)			Total (N= 40)		
	N	(%)	AE	N	(%)	AE	N	(%)	AE	N	(%)	AE	N	(%)	AE
Total	10	(100.0%)		10	(100.0%)		10	(100.0%)		10	(100.0%)		40	(100.0%)	
No TEAE	5	(50.0%)		9	(90.0%)		9	(90.0%)		6	(60.0%)		29	(72.5%)	
At Least One TEAE	5	(50.0%)	8	1	(10.0%)	4	1	(10.0%)	7	4	(40.0%)	9	11	(27.5%)	28
胃腸障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	3	(30.0%)	6	4	(10.0%)	7
上腹部痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(2.5%)	1
下痢	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(2.5%)	1
悪心	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(10.0%)	3	2	(5.0%)	4
歯痛	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(2.5%)	1
全身障害および投与局所様態	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(10.0%)	2	0	(0.0%)	0	2	(5.0%)	3
薬効低下	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
疲労	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	2	(5.0%)	2
臨床検査	2	(20.0%)	3	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	2	(5.0%)	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
血圧上昇	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
神経系障害	1	(10.0%)	2	1	(10.0%)	2	1	(10.0%)	2	1	(10.0%)	1	4	(10.0%)	7
浮動性めまい	1	(10.0%)	2	1	(10.0%)	1	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	3	(7.5%)	4
ジスキネジー	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(2.5%)	1
パーキンソン病	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
振戦	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
精神障害	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	2	0	(0.0%)	0	2	(5.0%)	3
精神緩慢	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
うつ病	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
不眠症	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(2.5%)	1
呼吸困難	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	1	(2.5%)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(10.0%)	1	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	3	(7.5%)	3
多汗症	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	1	(10.0%)	1	2	(5.0%)	2
脂漏性皮膚炎	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
血管障害	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1
高血圧	1	(10.0%)	1	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	1	(2.5%)	1

N:　Number of patients in specified treatment group; %: Percentage based on N
AE: Number of TEAEs
Note:　　TEAEs are defined as AEs with start date beyond or equal to date of first intake of study medication.
Preferred term 'PARKINSON'S DISEASE' includes Low Level Terms 'PARKINSON'S DISEASE AGGRAVATED'
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 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table EE］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった．

TEAE により治験を中止した被験者は 2 名（5.0%；オピカポン 15 mg 群及び 30 mg 群の各 1 名）であった．

- オピカポン 15 mg 群の 1 名では，浮動性めまい（中等度），うつ病（軽度），パーキンソン病（中等度），悪心（軽度），精神緩慢（中等度），疲労（軽度）及び薬効低下［医師報告名：OFF 時間の増加（Increased duration of “OFF” state），程度：中等度］に対して治験薬の投与が中止された（治験薬投与期間：8 日間）．治験中止の原因となったこれらの TEAE はすべて，治験薬と「関連ないともいえない」と判定された．これらの TEAE の転帰はいずれも回復であった．
- オピカポン 30 mg 群の 1 名では，ジスキネジー（中等度）に対して治験薬の投与が中止された（治験薬投与期間：8 日間）．治験中止の原因となった当該 TEAE は，治験薬と「関連ないともいえない」と判定された．当該 TEAE の転帰は回復であった．

3） 臨床検査値

個々の被験者の臨床検査値で，治験担当医師により重大な治験実施計画書からの逸脱又は臨床的に重要と判断された基準値範囲外の値は 4 名に認められた（プラセボ群 2 名，オピカポン 5 mg 群 1 名及び 30 mg 群 1 名）．このうち，プラセボ群の 1 名及びオピカポン 5 mg 群の 1 名でスクリーニング時に認められた異常値（それぞれ B 型肝炎検査陽性及び血糖値の高値異常）は治験実施計画書からの逸脱に該当し，有害事象としては報告されなかった．オピカポン 30 mg 群の 1 名では，スクリーニング時に認められた尿中赤血球及び尿中蛋白の高値異常並びに尿潜血が治験薬投与開始前の有害事象（膀胱炎）として報告された．プラセボ群のもう 1 名では CPK 値及び LDH 値の上昇が 2 件の TEAE（それぞれ血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加）として報告された．これら 2 件の TEAE は事後検査時に発現し，治験薬と「多分関連なし」と治験担当医師により判定され，回復したが後遺症は残った（追跡調査として約 1 カ月間隔で 2 回の再検査が実施されたが，CPK 値及び LDH 値は TEAE 発現時と同程度で，依然として臨床的に重要な異常値であった）．

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

（1） バイタルサイン

個々の被験者のバイタルサインでは，臨床的に問題となる血圧の異常値が 3 名に認められた（プラセボ群 1 名，オピカポン 15 mg 群 1 名及び 30 mg 群 1 名）．このうち，オピカポン 15 mg 群の 1 名及び 30 mg 群の 1 名では治験薬投与開始前の有害事象（いずれも血圧上昇）

として報告され，プラセボ群の 1 名では TEAE（血圧上昇）として報告された．当該 TEAE と治験薬との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判定された．

（2） 12 誘導心電図

個々の被験者の 12 誘導心電図の結果，プラセボ群の 1 名に，臨床的に問題となる異常所見が 1 回目のレボドパ試験のレボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤投与 12 時間後に認められた．当該異常所見は治験薬投与開始前の有害事象（冠動脈疾患）として報告された．

5） 合併症の評価［UPDRS Ⅳ（治療の合併症：ジスキネジア／症状の日内変動／その他の合併症）］

レボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅳ合計スコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量を表 2.7.6.33-26 に示した．

最終評価時点の UPDRS Ⅳ合計スコアのベースラインからの変化量の平均値をオピカポン各用量群とプラセボ群間で比較したとき，大きな違いは認められなかった．UPDRS Ⅳの結果から，オピカポンによる治療は治療の合併症を増加させなかったことが示された．

表 2.7.6.33-26　レボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤を，オピカポン 5，15 若しくは 30 mg 又はプラセボとの併用反復投与（最大 28 日間）の前及び後に単独投与したとき（それぞれ 1 回目及び 2 回目のレボドパ試験時）のベースライン（1 回目のレボドパ試験前日入所時）及び最終評価時点（2 回目のレボドパ試験翌日退所時）の UPDRS Ⅳ合計スコア並びに最終評価時点におけるベースラインからの変化量（BIA-91067-202 試験）

Characteristic	Statistics	Placebo (N=10)	BIA 9−1067 5 mg (N=10)	BIA 9−1067 15 mg (N=10)	BIA 9−1067 30 mg (N=10)	Total (N=40)
Baseline	n	10	10	10	10	40
	N Missing	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	6.7 (2.83)	7.3 (3.74)	5.9 (4.12)	6.7 (3.06)	6.7 (3.38)
	Median	7.0	7.0	4.0	6.5	6.0
	Min/Max	3.0/10.0	2.0/13.0	2.0/15.0	2.0/11.0	2.0/15.0
Discharge (Endpoint)						
Absolute Value	n	10	9	10	10	39
	N Missing	0	1	0	0	1
	Mean (SD)	5.7 (2.31)	6.3 (3.39)	5.5 (4.22)	5.9 (3.28)	5.8 (3.25)
	Median	5.5	6.0	3.5	5.5	5.0
	Min/Max	3.0/10.0	2.0/12.0	2.0/15.0	2.0/11.0	2.0/15.0
Absolute Change	n	10	9	10	10	39
	N Missing	0	1	0	0	1
	Mean (SD)	−1.0 (1.25)	−0.7 (1.12)	−0.4 (1.78)	−0.8 (1.75)	−0.7 (1.47)
	Median	−0.5	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0
	Min/Max	−3.0/0.0	−3.0/1.0	−3.0/3.0	−3.0/3.0	−3.0/3.0

N: Number of patients in specified treatment group
n: Number of patients with data available
SD: Standard deviation

Note: Baseline value is defined as total score collected at Admission Visit. If there is no such value, the Screening total score will be selected for the baseline value. Endpoint value is defined as total score collected at Discharge Visit.

DDCI = ドパ脱炭酸酵素阻害剤；BIA 9-1067 = オピカポン；UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度；Min = 最小値；Max = 最大値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（BIA-91067-202 試験）Table FF］

6） 改訂版 AIMS 評価

スクリーニング時並びに各レボドパ試験でのレボドパ投与前及び Best ON 時に改訂版 AIMS 評価（安静時及び精神的作業負荷時の 2 つの評価）を実施した．スクリーニング時の改訂版 AIMS スコアをベースラインとして，各レボドパ試験時の各時点でのスコア及びベースラインからのスコアの変化量を評価した．改訂版 AIMS スコアのベースラインからの変化量の平均値をオピカポン各用量群とプラセボ群間で比較したとき，大きな違いは認められなかった．

2.7.6.33.5 結論

本治験は，wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者を対象とした前期第Ⅱ相試験であり，レボドパ/DDCI 100/25 mg 即放性製剤と併用してオピカポンを 1 日 1 回，最大 28 日間反復投与したことにより，検討したすべての用量（5，15 及び 30 mg）で，レボドパの全身曝露量は増加し，3-OMD の曝露量は減少し，S-COMT 活性は低下した．

本治験は，運動応答について統計学的な有意差を検出するようデザインされていなかったが，実施した探索的な解析結果から，運動応答に関する多くの評価項目に改善がみられ，その 1 つとして，OFF 時間のベースラインからの変化量にオピカポンの用量依存的な変化がみられた．実施した複数の解析で得られた結果の整合性は高く，オピカポンの検討用量の中で最も効果が期待できるのは 30 mg であり，次いで 15 mg であると考えられた．

検討したすべての投与方法の忍容性は全般的に良好であり，安全性に問題はなかった．

健康成人を対象としたオピカポンの臨床薬理試験で蓄積された経験に基づき，かつパーキンソン病患者を対象とした探索的試験である本治験の結果を考慮すると，オピカポンは新規のカテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬として期待でき，より多くの患者を対象に更なる臨床評価を実施することは妥当と考えられた．