2.7.6 個々の試験のまとめ（続き）

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.42 A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Opicapone on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Subjects（[redacted]-1708 試験）（参考資料） 7
2.7.6.43 A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study to Assess the Effect of Quinidine on the Pharmacokinetics of Opicapone in Healthy Subjects（[redacted]-1707 試験）（参考資料） 21

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（追加[注]） 6
表 2.7.6.42-1 試験方法の概要（[redacted]-1708 試験） 7
表 2.7.6.42-2 治験スケジュール（[redacted]-1708 試験） 9
表 2.7.6.42-3 人口統計学的特性（[redacted]-1708 試験） 11
表 2.7.6.42-4 健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 50 mg を反復投与後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときのレパグリニドの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）及びその 90%信頼区間（[redacted]-1708 試験） 13
表 2.7.6.42-5 有害事象の投与期別の概要（[redacted]-1708 試験） 14
表 2.7.6.42-6 すべての有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1708 試験） 16
表 2.7.6.42-7 オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1708 試験） 17
表 2.7.6.42-8 すべての有害事象の PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1708 試験） 18
表 2.7.6.43-1 試験方法の概要（[redacted]-1707 試験） 21
表 2.7.6.43-2 治験スケジュール（[redacted]-1707 試験） 23
表 2.7.6.43-3 人口統計学的特性（[redacted]-1707 試験） 25
表 2.7.6.43-4 健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を併用単回投与したときのオピカポンの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（キニジンとオピカポン併用投与／オピカポン単独投与）及びその 90%信頼区間（[redacted]-1707 試験） 28
表 2.7.6.43-5 有害事象の投与期別の概要（[redacted]-1707 試験） 30

表 2.7.6.43-6　すべての有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1707 試験）..... 32
表 2.7.6.43-7　オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1707 試験）..... 33
表 2.7.6.43-8　すべての有害事象の PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1707 試験）..... 34

図

図 2.7.6.42-1　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 50 mg を反復投与後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの血漿中レパグリニド濃度の推移（[redacted]-1708 試験）..... 12
図 2.7.6.43-1　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの血漿中オピカポン濃度の推移（[redacted]-1707 試験）..... 26
図 2.7.6.43-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（[redacted]-1707 試験）..... 27

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC24h	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to 24 hours post-dose	投与前から投与後 24 時間までの AUC
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to infinity	投与前から投与後無限大時間までの AUC
AUClast	Area under the plasma concentration-time curve from pre-dose to the time of last quantifiable concentration	投与前から最終定量時点までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Apparent total body clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
ECG	Electrocardiogram	心電図
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MedDRA/J ver 20.0	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J version 20.0	ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 20.0
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
OPC	Opicapone	オピカポン
OTC	Over-the-counter	市販薬
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
SOC	System organ class	器官別大分類
T1/2	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象
Tlag	The elapsed time from dosing at which analyte was first quantifiable in a concentration vs time profile	濃度時間プロファイルを得たときに薬剤投与から被験物質を最初に定量できた時点までの経過時間（ラグ時間）
Tmax	Time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
Vz/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
λz	Apparent terminal elimination rate constant	消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（追加[注]）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （参考資料）	[redacted]-1708	5.3.3.4-19	薬物動態 忍容性 安全性	18 名	単一施設 非盲検 1 群 2 期クロスオーバー 反復投与	オピカポン オピカポン 50 mg カプセル剤（Cap-B 製剤），経口投与 レパグリニド レパグリニド 0.5 mg 錠（Prandin®0.5 mg），経口投与 Day 1： レパグリニド 0.5 mg 単回投与（単独投与） Day 2～Day 14： オピカポン 50 mg を 1 日 1 回反復投与 Day 15： オピカポン 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与 8 時間前後絶食後に投与	健康成人 （海外）	13 日間	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	[redacted]-1707	5.3.3.4-20	薬物動態 忍容性 安全性	20 名	単一施設 無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー 単回投与	オピカポン オピカポン 50 mg カプセル剤（Cap-B 製剤），経口投与 キニジン キニジン 300mg 錠，経口投与 各投与期の治験薬投与日： ・オピカポン 50 mg を単回投与（単独投与） ・キニジン 600 mg を単回投与 1 時間後にオピカポン 50 mg を単回投与（併用投与） 10 時間以上絶食後に投与	健康成人 （海外）	単回投与	完了 最終報告書

[注]：国内申請後の審査中に，欧州の添付文書改訂が行われ，改訂内容が日本の添付文書（案）にも影響するため，関連する臨床試験を臨床パッケージに追加した．なお，当該臨床試験は，北米でのオピカポンカプセルの開発及び商業化に関する独占的ライセンス契約を 20[redacted]年に Bial 社と締結した[redacted]（[redacted]社）が実施している．

2.7.6.42 A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Opicapone on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Subjects（[redacted]-1708 試験）（参考資料）

2.7.6.42.1 試験方法の概要

表 2.7.6.42-1 試験方法の概要（[redacted]-1708 試験）

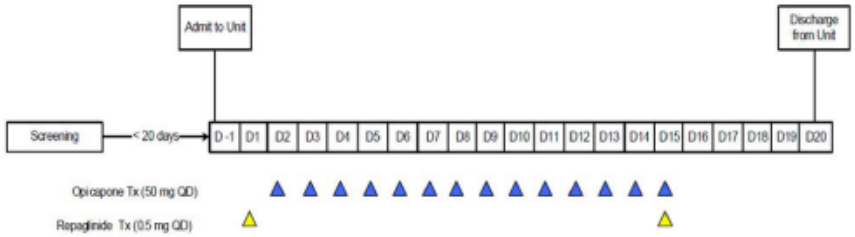
治験の標題	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Opicapone on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Subjects
治験実施計画書番号	[redacted]-1708
治験実施施設	[redacted]（米国，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	・ レパグリニドの薬物動態をレパグリニドを単独投与したときとオピカポンと併用投与したときで比較検討する． ・ オピカポンとレパグリニドを併用投与したときのオピカポンの安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単一施設，非盲検，1 群 2 期クロスオーバー
治験方法	被験者は，文書同意後，投与日（Day 1）前 21 日以内にスクリーニングを受けた．適格被験者は，投与前日（Day -1）の朝に入所した．レパグリニド 0.5 mg は，Day 1 及び Day 15 の朝 8 時前後に単回投与した．また，オピカポン 50 mg を Day 2 から Day 15 にかけて 1 日 1 回朝 8 時前後に投与した．被験者は，規定の観察・検査を終了後，Day 20（治験終了日又は早期中止時）に退所した． 被験者は，Day 1 から Day 15 にかけて，深夜 12 時から投与後 2 時間まで絶食下におかれた．オピカポン及びその代謝物，並びにレパグリニドの Pharmacokinetics（PK）解析用血液検体は，治験期間中の規定された時間に採取した．安全性及び忍容性評価は，治験期間中の規定された時間に実施された．  D = day; QD = once daily; Tx = strength Opicapone = オピカポン，Repaglinide = レパグリニド．
被験者数	計画時：18 名（男性 9 名，女性 9 名） 組入れ時：18 名 解析時：安全性解析集団（Safety population）18 名，PK 解析集団（Pharmacokinetic population）17 名［1 名は，規定されたオピカポン投与回数の約半数及びレパグリニド投与 1 回を受けた後に Day 7 で治験を中止したため，PK 解析集団から除外した］
対象	健康成人

表 2.7.6.42-1　試験方法の概要（[redacted]-1708 試験）（続き）

主な組入れ基準	・　年齢 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性 ・　体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下 ・　文書同意が可能で，その意思がある者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 50 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	レパグリニド： レパグリニド 0.5 mg 錠（Prandin® 0.5 mg） バッチ番号 [redacted]
投与方法	レパグリニド単独投与 レパグリニド 0.5 mg を単独単回投与 オピカポンとレパグリニド併用投与 オピカポン 50 mg を 1 日 1 回 13 日間反復投与後，オピカポン 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与 レパグリニドは，投与日である Day 1 及び Day 15 の朝 8 時前後に，水約 250 mL とともに経口投与した．オピカポンは，投与日である Day 2 から Day 15 の朝 8 時前後に，水約 250 mL とともに経口投与した．Day 15 では，レパグリニドとオピカポンを同時に水約 250 mL とともに経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.42-2 に示した．
前治療及び併用療法	処方薬（注射薬を含む），OTC 薬，ビタミン及びミネラル（推奨される 1 日摂取量以内）を除く食品又はハーブサプリメント，アセトアミノフェン（推奨用量以内）及びホルモン性避妊薬の使用は，投与前日（Day -1）前の 28 日間又は 5 半減期のいずれか長い期間で禁止した．
評価基準	薬物動態： Day 15 のオピカポン及びその代謝物の血漿中濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，Tlag，AUC24h 又は AUClast，T1/2，λz，代謝物／未変化体比 Day 1 及び Day 15 の血漿中レパグリニド濃度から，以下の薬物動態パラメータを算出した． Cmax，Tmax，Tlag，AUClast，AUCinf，T1/2，λ_z 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図（ECG），コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
統計的手法	オピカポン及びその代謝物，並びにレパグリニドの薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析法により算出した．AUCinf，AUClast 及び Cmax について，幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）の 90%信頼区間を算出した．

表 2.7.6.42-2　治験スケジュール（[redacted]-1708 試験）

Procedure[a]	Screening	Baseline	Treatment Period												Final Study Day/ET
Day	-21 to -2	-1	1	2	3	4 to 11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Informed consent	X														
Inclusion/exclusion criteria	X	update													
Medical and surgical history	X	update													
Physical examination (including height and weight)[b]	X	X							X						X
Urine drug screen & alcohol breath test	X	X													
Serology (HAV-IgM, HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X														
Serum pregnancy test[c]	X	X							X						X
12-lead electrocardiogram[d]	X	X	X		X					X					X
Vital signs[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests[f]	X	X							X						X
OPC administration[g]				X	X	X	X	X	X	X					
Repaglinide administration[h]			X							X					
Blood samples for OPC and			X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood samples for repaglinide PK[j]			X	X						X	X				
Adverse event reporting	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X	X				X[k]				X					X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit[l]	X														
Study confinement[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; EPCU = Early Phase Clinical Unit; ET = early termination; HAV-IgM = hepatitis A virus immunoglobulin M; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV-Ab = hepatitis C virus antibody; HIV-Ab = human immunodeficiency virus antibody; OPC = opicapone; PK = pharmacokinetic(s)

a. For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analysis were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.
b. Height at the Screening Visit only.
c. For female subjects of childbearing potential only.
d. A standard 12-lead ECG was conducted in triplicate (1 to 3 minutes apart) after the subject had rested supine for at least 5 minutes. The ECG recordings on Days 1, 3 and 15 were conducted approximately 1 hour after study drug dosing.
e. Vital signs were collected at the Screening Visit, Day -1 upon admission to the EPCU, Day 1 to Day 15 before study drug dosing and Days 16 to 20 (or at early termination) at approximately 0800 hours.
f. Clinical laboratory samples (hematology, chemistry and urinalysis) were collected after at least 4 hours of fasting.
g. OPC 50 mg was administered at approximately 0800 hours on Days 2 to 15.
h. Repaglinide 0.5 mg was administered on Days 1 and 15 at approximately 0800 hours. On Day 15, repaglinide was administered at the same time as OPC. Subjects were required to fast overnight on Days 1 through 15 from midnight (2400 hours) until 2 hours postdose.
i. Blood samples for plasma PK of OPC and its metabolites were collected on Day 1 at approximately 30 minutes before repaglinide dosing; on Days 12 to 14 at approximately 30 minutes before OPC dosing; on Day 15 at approximately 30 minutes before OPC dosing and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hours post-OPC dosing; on Days 16 to 20 at approximately 24, 48, 72, 96 and 120 hours post-Day 15 OPC dosing (or at early termination).
j. Blood samples for plasma PK of repaglinide were collected on Days 1 and 15 at approximately 30 minutes before repaglinide dosing and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 and 24 hours post-repaglinide dosing.
k. Administration of the C-SSRS on Day 8 only.
l. Subjects checked in at the EPCU on the morning of Day -1 and were discharged on Day 20.

出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Table 9-2］

2.7.6.42.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

18 名の被験者が組み入れられ，16 名（88.9%）が治験を完了した．2 名（11.1%）は同意を撤回した．2 名のうち，1 名は Day 7 で，もう 1 名は Day 19 でそれぞれ治験を中止した．

組み入れられた被験者はいずれも選択基準に合致しており，除外基準には合致しなかった．

Pharmacokinetic population は，Safety population に採用され，オピカポン及びレパグリニド投与後の少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが算出でき，薬物動態解析に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない被験者とし，17 名が採用された．

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，18 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 18 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.42-3 に示した．

表 2.7.6.42-3　人口統計学的特性（[redacted]-1708 試験）

	Statistic	Overall N = 18
Age (years)	n	18
	Mean	33.4
	Standard deviation	7.08
	Median	33.0
	Minimum	22
	Maximum	47
Height (cm)	n	18
	Mean	167.00
	Standard deviation	9.462
	Median	169.00
	Minimum	148.0
	Maximum	180.0
Weight (kg)	n	18
	Mean	74.09
	Standard deviation	10.885
	Median	73.60
	Minimum	49.5
	Maximum	96.7
Body mass index (kg/m^2)	n	18
	Mean	26.5
	Standard deviation	2.80
	Median	25.8
	Minimum	22
	Maximum	31
Ethnicity		
Hispanic/Latino		7 (38.9%)
Non-Hispanic/Latino		10 (55.6%)
Not Reported		1 (5.6%)
Race		
White		9 (50.0%)
Asian		1 (5.6%)
Black/African American		6 (33.3%)
Other		2 (11.1%)
Gender		
Female		9 (50.0%)
Male		9 (50.0%)

出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Table 11-2］

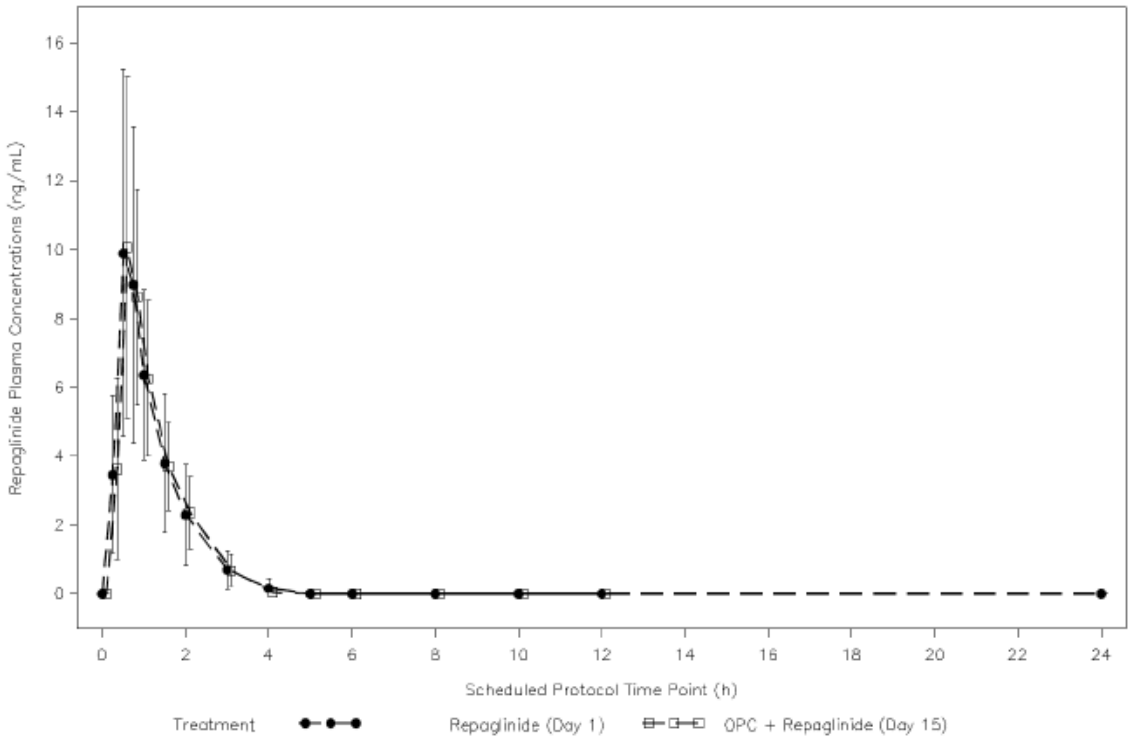
3)　治験薬の投与状況

組み入れられた 18 名のうち 1 名以外は，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．1 名については，治験中止となった Day 7 までに，オピカポンの規定投与回数 14 回のうち 6 回，レパグリニドの規定投与回数 2 回のうち 1 回投与された．

2.7.6.42.3　薬物動態の結果

健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 50 mg を反復投与後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの平均血漿中レパグリニド濃度の推移を図 2.7.6.42-1 に示した．

図 2.7.6.42-1　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 50 mg を反復投与後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときの血漿中レパグリニド濃度の推移（[redacted]-1708 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic population



n = 17.
平均値±SD．OPC = オピカポン．
出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Figure 11-1］

レパグリニドの AUCinf，AUClast 及び Cmax について，各パラメータの幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.42-4 に示した．

レパグリニドの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.00（0.93～1.08），0.97（0.90～1.05）及び 0.93（0.82～1.05）であり，幾何平均値の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内にあった．

表 2.7.6.42-4　健康成人を対象にレパグリニド 0.5 mg を単独単回投与したとき，又はオピカポン 50 mg を反復投与後にレパグリニド 0.5 mg を併用単回投与したときのレパグリニドの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（オピカポンとレパグリニド併用投与／レパグリニド単独投与）及びその 90%信頼区間（[redacted]-1708 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic population

	Repaglinide			Repaglinide + OPC			Repaglinide + OPC / Repaglinide		
Parameter	N [1]	GM	95% CI	N [1]	GM	95% CI	GMR	90% CI	CV (%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	17	11.55	(9.41, 14.19)	16	11.61	(9.25, 14.56)	1.00	(0.93, 1.08)	12.20
$AUC_{0-tlast}$ (ng*h/mL)	17	10.86	(8.72, 13.53)	17	10.58	(8.21, 13.64)	0.97	(0.90, 1.05)	12.97
C_{max} (ng/mL)	17	10.14	(8.40, 12.24)	17	9.439	(7.24, 12.31)	0.93	(0.82, 1.05)	20.62

AUC = area under the plasma concentration versus time curve; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from 0 hours extrapolated to infinity; $AUC_{0-tlast}$ = AUC from 0 hours to last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio; OPC = opicapone

A repeated measures linear mixed model with fixed effect for treatment and random effect for subject was utilized.
An unstructured variance-covariance matrix was assumed for the mixed model analysis.
The GM and GMR, and their CIs, are shown on the original scale of measurement.
[1] Shows the number of subjects exposed to each treatment that were used in the mixed model.
Within-subject CV was calculated as 100*sqrt[(sA2 + sC2 - 2sAC)/2], where sA2 and sC2 are the estimated variances on the log scale for the 2 treatments and sAC is the corresponding estimated covariance.
OPC = オピカポン.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $AUC_{0-tlast}$ = AUClast ; C_{max} = Cmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Table 11-4］

2.7.6.42.4　安全性の結果

1)　有害事象

有害事象の収集は，文書同意後から最終来所日（Day 20 又は早期中止時）までに発現したすべての有害事象を対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 20.0 を用いて読み替えた．

治験薬との因果関係は，「関連あり（Related）」又は「関連なし（Not Related）」に分類した．「関連あり（Related）」には，「明らかに関連あり（Definitely Related）」及び「関連ないともいえない（Possibly Related）」を含めた．「関連なし（Not Related）」には，「多分関連なし（Unlikely to be Related）」及び「関連なし（Not Related）」を含めた．

（1）　有害事象の要約

有害事象は，治験期間中の Day 1 のレパグリニド単回投与，Day 2 から Day 15 のオピカポン反復投与，及び Day 15 の併用投与のいずれの投与期においても認められたが，重篤な有害事象又は高度の有害事象，あるいは死亡又は治験中止に至った有害事象はいずれも認められなかった．オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象［6 名（33.3%）で 15 件］の多くは，オピカポン 50 mg の反復投与中である Day 2 から Day 15 に報告された．また，オピ

カポンとレパグリニド併用投与時に発現し，中等度と判定された 1 件（末梢腫脹）を除き，いずれも軽度と判定された（表 2.7.6.42-5）．いずれの有害事象も治験終了までに回復したと判断された．

表 2.7.6.42-5　有害事象の投与期別の概要（[redacted]-1708 試験）
解析対象集団：Safety population

	Treatment		
	Repaglinide (Day 1) N = 18 nn (%)	OPC (Days 2 to 15*) N = 18 nn (%)	OPC + Repaglinide (Day 15) N = 17 nn (%)
All AEs	3 (16.7%)	8 (44.4%)	5 (29.4%)
Deaths	0	0	0
Serious AEs	0	0	0
AEs leading to discontinuation from study	0	0	0
AEs 'related to OPC'	1 (5.6%)**	6 (33.3%)	1 (5.9%)
Mild AEs	3 (16.7%)	8 (44.4%)	4 (23.5%)
Moderate AEs	0	0	1 (5.9%)
Severe AEs	0	0	0

AE = adverse event; nn = number of subjects with TEAEs; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone; TEAEs = treatment-emergent adverse events
*Before second administration of repaglinide
**Adverse event incorrectly considered to be related to OPC as it occurred before OPC administration. Subject No. [redacted] experienced the TEAE of feeling abnormal on Day 1 when repaglinide was administered alone and before the administration of OPC from Days 2 to 15.
(n.n%) = nn/N × 100
出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Table 12-1］

(2)　有害事象の分析

すべての有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度を表 2.7.6.42-6 に，オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度を表 2.7.6.42-7 に，すべての有害事象の PT 及び投与期別発現頻度を表 2.7.6.42-8 に示した．

オピカポン 50 mg の反復投与中である Day 2 から Day 15 に最もよくみられた有害事象は，器官別大分類（SOC）別では神経系障害［5 名（27.8%）で 6 件］及び精神障害［3 名（16.7%）で 6 件］であった．神経系障害は，レパグリニド 0.5 mg を単回投与した Day 1［2 名（11.1%）で 2 件］及びオピカポン 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与した Day 15［3 名（17.6%）で 3 件］でも最もよくみられた有害事象であった（表 2.7.6.42-6）．

最もよくみられた有害事象は，基本語（PT）別では頭痛及び便秘であり，いずれの投与でも認められた．頭痛は，Day 1 のレパグリニド投与後に 1 名（5.6%），Day 2 から Day 15 のオピカポン反復投与中に 3 名（16.7%），Day 15 のオピカポンとレパグリニド併用投与後に 2 名（11.8%）で認められた．便秘は，Day 1 のレパグリニド投与後に 1 名（5.6%），Day 2 から Day 15 のオピカポン反復投与中に 2 名（11.1%），Day 15 のオピカポンとレパグリニド併用投与後に 1 名（5.9%）で認められた．オピカポン 50 mg の反復投与中である

Day 2 から Day 15 で，傾眠及び落ち着きのなさがそれぞれ 2 名（11.1%）で認められたが，他の有害事象はいずれも各投与につき 1 名のみで認められた（表 2.7.6.42-8）．

オピカポン 50 mg とレパグリニド 0.5 mg の併用投与後の Day 15 に発現し中等度と判定された有害事象 1 件（末梢腫脹；オピカポンとの因果関係は関連なしと判定）を除き，いずれの有害事象も軽度と判定された．オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象は，Day 2 から Day 15 のオピカポン 50 mg 反復投与中に 6 名（33.3%），Day 15 にオピカポン 50 mg とレパグリニド 0.5 mg 併用投与後に 1 名（5.9%）に認められ，いずれも軽度と判定された（表 2.7.6.42-5，表 2.7.6.42-7）．

いずれの有害事象も治験終了までに回復したと判断された．

表 2.7.6.42-6　すべての有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1708 試験）
解析対象集団：Safety population

	Treatment		
System Organ Class Preferred Term	**Repaglinide (Day 1) N = 18 nn (%)**	**OPC (Days 2 to 15*) N = 18 nn (%)**	**OPC + Repaglinide (Day 15) N = 17 nn (%)**
胃腸障害	1 (5.6%)	2 (11.1%)	2 (11.8%)
便秘	1 (5.6%)	2 (11.1%)	1 (5.9%)
下痢	0	0	1 (5.9%)
口内乾燥	0	1 (5.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.9%)
疲労	0	1 (5.6%)	0
異常感	1 (5.6%)	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (5.9%)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.6%)	0
鼻炎	0	1 (5.6%)	0
神経系障害	2 (11.1%)	5 (27.8%)	3 (17.6%)
頭部不快感	0	1 (5.6%)	0
頭痛	1 (5.6%)	3 (16.7%)	2 (11.8%)
感覚鈍麻	0	0	1 (5.9%)
失神寸前の状態	1 (5.6%)	0	0
傾眠	0	2 (11.1%)	0
精神障害	0	3 (16.7%)	0
異常な夢	0	1 (5.6%)	0
抑うつ気分	0	1 (5.6%)	0
不眠症	0	1 (5.6%)	0
悪夢	0	1 (5.6%)	0
落ち着きのなさ	0	2 (11.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.6%)	0
鼻閉	0	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.6%)	1 (5.9%)
水疱	0	1 (5.6%)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (5.9%)
血管障害	0	1 (5.6%)	0
起立性低血圧	0	1 (5.6%)	0

nn = number of subjects with treatment-emergent adverse events; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone.
*Before second administration of repaglinide.
(nn%) = nn/N × 100.
事象名：MedDRA/J ver 20.0
出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Table 12-2］

表 2.7.6.42-7　オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1708 試験）

解析対象集団：Safety population

		Treatment		
System Organ Class Preferred Term	**Intensity**	**Repaglinide (Day 1) N = 18 nn (%)**	**OPC (Days 2 to 15*) N = 18 nn (%)**	**OPC + Repaglinide (Day 15) N = 17 nn (%)**
胃腸障害	Mild	0	2 (11.1%)	1 (5.9%)
便秘	Mild	0	2 (11.1%)	1 (5.9%)
口内乾燥	Mild	0	1 (5.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	1 (5.6%)**	1 (5.6%)	0
疲労	Mild	0	1 (5.6%)	0
異常感	Mild	1 (5.6%)**	0	0
神経系障害	Mild	0	3 (16.7%)	0
頭痛	Mild	0	2 (11.1%)	0
傾眠	Mild	0	2 (11.1%)	0
精神障害	Mild	0	3 (16.7%)	0
異常な夢	Mild	0	1 (5.6%)	0
抑うつ気分	Mild	0	1 (5.6%)	0
不眠症	Mild	0	1 (5.6%)	0
悪夢	Mild	0	1 (5.6%)	0
落ち着きのなさ	Mild	0	2 (11.1%)	0
血管障害	Mild	0	1 (5.6%)	0
起立性低血圧	Mild	0	1 (5.6%)	0

nn = number of subjects with TEAEs; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone; TEAEs = treatment-emergent adverse events.
*Before second administration of repaglinide.
**Adverse event incorrectly considered to be related to OPC as it occurred before OPC administration. A subject experienced the TEAE of feeling abnormal on Day 1 when repaglinide was administered alone and before the administration of OPC from Days 2 to 15.
(nn%) = nn/N × 100.
事象名：MedDRA/J ver 20.0
出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Table 12-3］

表 2.7.6.42-8　すべての有害事象の PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1708 試験）
解析対象集団：Safety population

	Treatment		
Preferred Term	**Repaglinide (Day 1) N = 18** **nn (%)**	**OPC (Days 2 to 15*) N = 18** **nn (%)**	**OPC + Repaglinide (Day 15) N = 17** **nn (%)**
頭痛	1 (5.6%)	3 (16.7%)	2 (11.8%)
便秘	1 (5.6%)	2 (11.1%)	1 (5.9%)
落ち着きのなさ	0	2 (11.1%)	0
傾眠	0	2 (11.1%)	0
異常な夢	0	1 (5.6%)	0
水疱	0	1 (5.6%)	0
抑うつ気分	0	1 (5.6%)	0
下痢	0	0	1 (5.9%)
口内乾燥	0	1 (5.6%)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (5.9%)
疲労	0	1 (5.6%)	0
異常感	1 (5.6%)	0	0
頭部不快感	0	1 (5.6%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (5.9%)
不眠症	0	1 (5.6%)	0
鼻閉	0	1 (5.6%)	0
悪夢	0	1 (5.6%)	0
起立性低血圧	0	1 (5.6%)	0
末梢腫脹	0	0	1 (5.9%)
失神寸前の状態	1 (5.6%)	0	0
鼻炎	0	1 (5.6%)	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (5.9%)

nn = number of subjects with TEAEs; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone; TEAEs = treatment-emergent adverse events.
*Before second administration of repaglinide.
(nn%) = nn/N × 100.
事象名：MedDRA/J ver 20.0
出典［総括報告書 5.3.3.4-19（[redacted]-1708 試験）Table 12-4］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の発現はなかった．

3） 臨床検査値

治験期間を通していくつかの時点で正常範囲を逸脱した高値及び低値が認められたが，治験薬投与に関連した一定の傾向は認められず，臨床的な重要性はないと判定された．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臥位，立位又は起立時のバイタルサインの平均値において，治験薬投与に関連した一定の傾向やベースラインからの変化は認められなかった．有害事象の 1 つである起立性低血圧は，Day 9 に 1 名（5.6%）の被験者で発現した．本有害事象は，軽度で，オピカポンとの因果関係が「関連ないともいえない」と判定され，治験終了までに回復したと判断された．バイタルサインに関連した他の有害事象は認められなかった．

投与後の ECG パラメータの平均値及び中央値に顕著な変化は認められなかった．ECG パラメータのカテゴリー評価では，規定の全測定時点において，いずれの被験者も QT 間隔 480 msec 以下及び QTcF 間隔 450 msec 以下を示した．ベースラインからの変化については，QT 間隔 60 msec を超える上昇を示した被験者はなく，QTcF 間隔 30 msec を超える上昇を示した被験者は，Day 1 で 30 msec 超から 60 msec 以下の上昇を示した 1 名（5.6%）のみであった．

ECG データの解析からは，治験薬に関連した一定の傾向は認められなかった．臨床的に重要な ECG の異常値，又は異常な ECG による有害事象は認められなかった．

いずれの被験者においても異常な身体検査所見は認められず，臨床的に問題のある BMI 及び体重も認められなかった．

いずれの被験者においても自殺念慮の傾向は示されなかった．また，自殺行動，自殺企図，及び自殺の意図を伴わない自傷行為を示した被験者はいなかった．

2.7.6.42.5 結論

本治験は，単一施設，非盲検，1 群 2 期クロスオーバー試験であり，健康成人においてレパグリニドの薬物動態に及ぼすオピカポンの影響を検討することを目的とした．また，オピ

カポンとレパグリニドを併用投与したときのオピカポンの安全性及び忍容性についても検討した．

レパグリニド単回投与時の薬物動態パラメータに及ぼす定常状態におけるオピカポンの投与の影響を統計学的に解析した結果，定常状態におけるオピカポンの投与はレパグリニドの曝露量に影響しないことが示された．レパグリニドの Cmax 及び AUC の幾何平均値の比は 0.93～1.00 であり，その 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった．

本治験において，オピカポンの忍容性は概ね良好であった．投与期間中に最もよくみられた有害事象は，SOC 別では神経系障害［5 名（27.8%）で 6 件］及び精神障害［3 名（16.7%）で 6 件］であり，PT 別では頭痛及び便秘であった．オピカポン 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を併用投与したときのオピカポンの忍容性は良好であった．

中等度と判定された有害事象 1 件（末梢腫脹）を除き，いずれの有害事象も軽度と判定された．また，いずれの有害事象も治験終了までに回復したと判断された．重篤な有害事象又は高度の有害事象，あるいは，死亡又は治験中止に至った有害事象の発現はなかった．

臨床検査値，バイタルサイン及び ECG データの解析から，治験薬投与に関連した一定の傾向は認められなかった．また，異常な身体検査所見，並びに自殺念慮及び自殺行動を示す被験者はいなかった．

2.7.6.43 A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study to Assess the Effect of Quinidine on the Pharmacokinetics of Opicapone in Healthy Subjects（[redacted]-1707 試験）（参考資料）

2.7.6.43.1 試験方法の概要

表 2.7.6.43-1 試験方法の概要（[redacted]-1707 試験）

治験の標題	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study to Assess the Effect of Quinidine on the Pharmacokinetics of Opicapone in Healthy Subjects
治験実施計画書番号	[redacted]-1707
治験実施施設	[redacted]（米国，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （最後の被験者の最終の規定観察日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	・ オピカポン単独投与時とキニジンとオピカポン併用投与時のオピカポン及びその代謝物の薬物動態を比較検討する． ・ オピカポン単独投与時とキニジンとオピカポン併用投与時のオピカポンの安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与
治験方法	本治験では，20 名の健康成人を性別が均等になるように無作為割付する計画とし，20 名が無作為割付された． 被験者は，文書同意後，投与期 1 の投与日前 21 日以内にスクリーニングを受けた．適格被験者は，投与期 1 の投与前日に入所し，投与日に以下の 2 つの投与順序のいずれかに無作為割付された．投与期 1 と 2 の間に 14 日間の washout 期間を設けた．最終来所は，投与期 2 の投与後 6 日目又は早期中止時に行われた．治験期間を通して規定の時点に安全性評価を実施した．

Treatment Sequence	Treatment Period 1	Treatment Period 2
1	OPC 50 mg	Quinidine 600 mg + OPC 50 mg
2	Quinidine 600 mg + OPC 50 mg	OPC 50 mg

OPC = オピカポン，Quinidine = キニジン．

投与期 1 及び 2：
被験者は，投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間にわたり絶食下におかれた．無作為割付された投与順序に従って，投与日の朝に，オピカポン 50 mg，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を投与し，薬物動態用血液検体を経時的に採取した．被験者は，規定の観察・検査を終了後，投与翌日に退所し，投与後 3 日目から 6 日目の朝に Pharmacokinetics（PK）解析用血液検体の採取及び安全性評価のために再び来所した．

被験者数	計画時：20 名（男性 10 名，女性 10 名） 組入れ及び無作為割付時：20 名 解析時：安全性解析集団（Safety population）20 名，PK 解析集団（Pharmacokinetic population）18 名（2 名は，投与期 2 の前に有害事象のため治験を中止したため，PK 解析集団から除外した）
対象	健康成人

表 2.7.6.43-1　試験方法の概要（[redacted]-1707 試験）（続き）

主な組入れ基準	・　年齢 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性 ・　体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下 ・　文書同意が可能で，その意思がある者
被験薬 剤形，含量，製造番号	オピカポン： オピカポン 50 mg カプセル バッチ番号 [redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	キニジン： キニジン 300 mg 錠 市販品
投与方法	オピカポン単独投与 オピカポン 50 mg を単独単回投与 キニジンとオピカポン併用投与 キニジン 600 mg を単回投与の 1 時間後に，オピカポン 50 mg を単回投与 治験薬は，水約 250 mL とともに経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.43-2 に示した．
前治療及び併用療法	処方薬（注射薬を含む），OTC 薬，ビタミン及びミネラル（推奨される 1 日摂取量以内）を除く食品又はハーブサプリメント，アセトアミノフェン（推奨用量以内）及びホルモン性避妊薬の使用は，投与前日（Day -1）前の 28 日間又は 5 半減期のいずれか長い期間から治験終了（投与期 2 の投与後 6 日目又は早期中止時）までの期間で禁止した．
評価基準	薬物動態： オピカポン及びその代謝物（BIA 9-1103）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，Tlag，AUClast，AUCinf，T1/2，λz，MRT，CL/F，Vz/F，代謝物／未変化体比 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図（ECG）
統計的手法	オピカポン及び BIA 9-1103 の薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析法により算出した．AUCinf，AUClast 及び Cmax について，幾何平均値の比（キニジンとオピカポン併用投与／オピカポン単独投与）の 90%信頼区間を算出した．

表 2.7.6.43-2　治験スケジュール（[redacted]-1707 試験）

	Screening	Treatment Period 1						Treatment Period 2	Final Visit
Procedure[a]	Days -21 to -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Days -1 to 5	Day 6 of Treatment Periods 1 and 2 or ET[b]
Informed consent	X							After a 14-day washout period after Treatment Period 1 dosing, Treatment Period 1 assessments were repeated except updating inclusion/exclusion, updating medical history, and randomization.	
Inclusion/exclusion criteria	X	update							
Medical history	X	update							
Physical examination[c]	X	X	X	X					X[d]
Urine drug screen & alcohol breath test	X	X							
Serology (HIV-Ab, HAV-IgM, HBsAg, HCV-Ab)	X								
Serum pregnancy test[e]	X	X							X[d]
12-Lead ECG[f]	X	X	X	X					X[d]
Vital signs[g]	X	X	X	X	X	X	X		X
Clinical laboratory tests[h]	X	X		X					X[d]
Randomization			X						
Study drug administration[i]			X						
Blood samples for OPC and metabolite PK[j]			X	X	X	X	X		X
Adverse event reporting	X	X	X	X	X	X	X		X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X		X
Outpatient visit[k]	X				X	X	X		X
Study confinement[k]		X	X	X					

β-hCG = beta-human chorionic gonadotropin; ECG = electrocardiogram; HAV-IgM = hepatitis A virus immunoglobulin M; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV-Ab = hepatitis C virus antibody; HIV-Ab = human immunodeficiency virus antibody; OPC = opicapone; PK = pharmacokinetics

[a] For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analysis were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.
[b] Final study day (Treatment Period 2) or early termination.
[c] Included height (screening only) and weight (all examinations). Both height and weight were measured without shoes.
[d] Only performed at the final visit or early termination.
[e] Serum β-hCG pregnancy tests were required for all female subjects of childbearing potential.
[f] A standard 12-lead ECG was conducted in triplicate (1 to 3 minutes apart) at screening, and for each Treatment Period on Day -1 (upon admission to the study center), on Day 1 before quinidine dosing (if applicable); before OPC dosing; and at approximately 1, 3, 7, and 11 hours after OPC dosing; Day 2 (before PK sample collection); and on Day 6 of Treatment Period 2 (before PK sample collection).
[g] Vital signs were collected at screening, and for each treatment period, on Day -1 (upon admission to the study center), on Day 1 before quinidine dosing (if applicable); before OPC dosing; and at approximately 1, 3, 7, and 11 hours after OPC dosing; and on Days 2 to 6 (before PK sample collection).
[h] Clinical laboratory samples (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) were collected after at least 4 hours of fasting.
[i] Subjects randomized to Treatment Sequence 1, received OPC 50 mg on Day 1 of Treatment Period 1 at approximately 0900 hours, and quinidine 600 mg 1 hour (at approximately 0800 hours) prior to OPC 50 mg dose (at approximately 0900 hours) on Day 1 of Treatment Period 2. Subjects randomized to Treatment Sequence 2 received quinidine 600 mg 1 hour (at approximately 0800 hours) prior to OPC 50 mg dose (at approximately 0900 hours) on Day 1 of Treatment Period 1, and OPC 50 mg on Day 1 of Treatment Period 2 at approximately 0900 hours.
[j] Blood samples for plasma PK of OPC and its metabolite were collected on Days 1 to 6 of Treatment Periods 1 and 2 within 30 minutes predose and approximately 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, and 120 hours postdose. All blood samples were collected within 5 minutes of the scheduled sampling times (predose samples up to 12 hour postdose samples) or within 1 hour of the scheduled sampling times (all other samples).
[k] For each treatment period, subjects checked in at the study center before 1200 hours on Day -1, were discharged on Day 2, and returned to the study center for PK sample collection and assessments on the mornings of Days 3 to 6.

出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Table 9-2］

2.7.6.43.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

20 名の被験者が組み入れられ，18 名（90.0%）が治験を完了した．2 名（10.0%）は有害事象のため治験を中止した．2 名のうち，1 名は，投与期 1（キニジンとオピカポン併用投与群）の投与後 3 日目で，オピカポンとの因果関係が否定できない心電図 QT 延長（軽度，関連ないともいえない）が発現したため，治験を中止した．もう 1 名は，投与期 1（オピカポン単独投与群）の投与後 14 日目で，オピカポンとの因果関係が否定できる好中球減少症（軽度，多分関連なし）が発現したため，治験を中止した．

組み入れられた被験者はいずれも選択基準に合致しており，除外基準には合致しなかった．

Pharmacokinetic population は，Safety population に採用され，オピカポン単独投与後及びキニジンとオピカポンの併用投与後の少なくとも 1 つの薬物動態パラメータが算出でき，薬物動態解析に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない被験者とし，18 名が採用された．

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，20 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 20 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.43-3 に示した．

表 2.7.6.43-3　人口統計学的特性（[redacted]-1707 試験）

	Statistic	Treatment Sequence 1 N = 10	Treatment Sequence 2 N = 10	Overall N = 20
Age (years)	n	10	10	20
	Mean	37.2	34.0	35.6
	SD	7.90	9.01	8.41
	Median	36.5	30.5	34.0
	Min	24	23	23
	Max	48	49	49
Height (cm)	n	10	10	20
	Mean	168.60	168.90	168.75
	SD	9.969	9.327	9.397
	Median	167.50	167.50	167.50
	Min	153.0	158.0	153.0
	Max	187.0	185.0	187.0
Weight (kg)	n	10	10	20
	Mean	73.91	75.68	74.80
	SD	14.100	9.508	11.740
	Median	71.40	76.60	75.20
	Min	54.5	55.5	54.5
	Max	92.6	85.7	92.6
Body Mass Index (kg/m^2)	n	10	10	20
	Mean	25.8	26.5	26.2
	SD	3.27	2.84	3.00
	Median	24.3	26.3	25.4
	Min	22	22	22
	Max	32	32	32
Ethnicity (n [%])				
Hispanic/Latino		3 (30.0%)	2 (20.0%)	5 (25.0%)
Non-Hispanic/Latino		7 (70.0%)	8 (80.0%)	15 (75.0%)
Race (n [%])				
White		7 (70.0%)	5 (50.0%)	12 (60.0%)
Asian		0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Black/African American		3 (30.0%)	3 (30.0%)	6 (30.0%)
Other		0	1 (10.0%)	1 (5.0%)
Gender (n [%])				
Female		5 (50.0%)	5 (50.0%)	10 (50.0%)
Male		5 (50.0%)	5 (50.0%)	10 (50.0%)

OPC = opicapone

Treatment Sequence 1 = OPC 50 mg on Day 1 of Treatment Period 1 and quinidine 600 mg 1 hour before OPC 50 mg dose on Day 1 of Treatment Period 2.

Treatment Sequence 2 = quinidine 600 mg 1 hour before OPC 50 mg dose on Day 1 of Treatment Period 1, and OPC 50 mg on Day 1 of Treatment Period 2.

出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Table 10-3］

3)　治験薬の投与状況

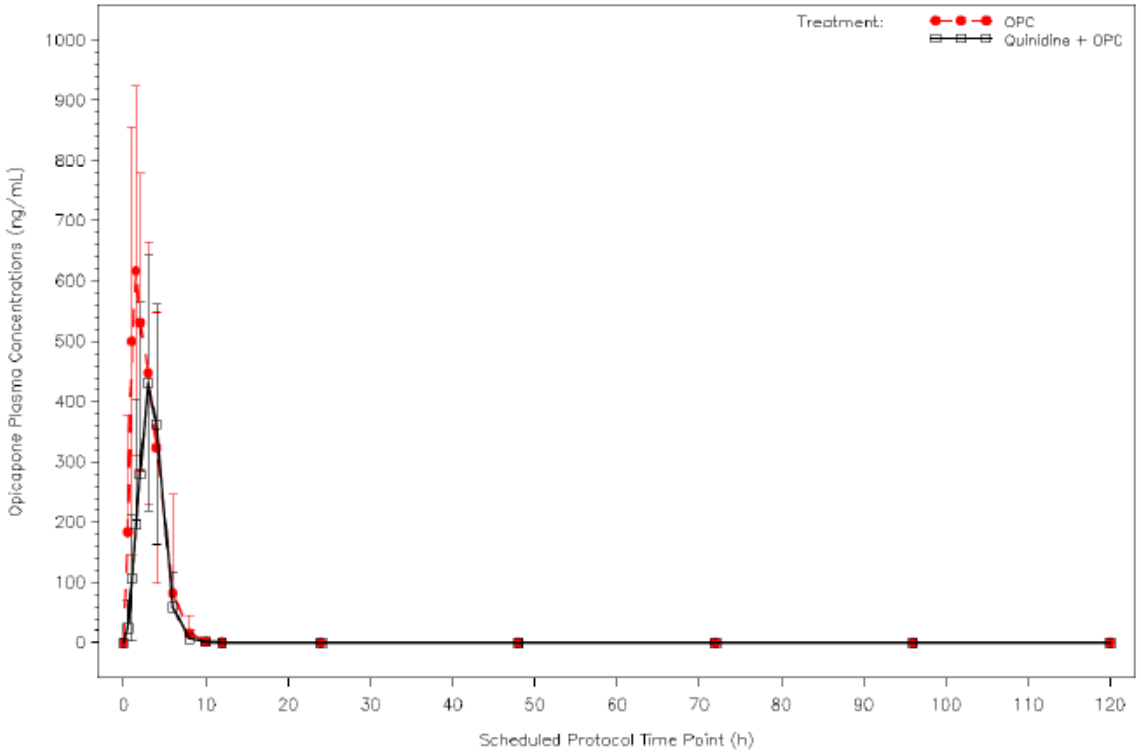
組み入れられた 20 名のうち，治験を完了した 18 名は，治験実施計画書の規定どおりに治験薬が投与された．治験を完了しなかった 2 名のうち，1 名については，投与期 1 の投与日にキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg が投与された後，投与後 3 日目に有害事象のため治験が中止された．もう 1 名については，投与期 1 の投与日にオピカポン 50 mg が投与された後，投与後 14 日目に有害事象のため治験が中止された．

2.7.6.43.3 薬物動態の結果

健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を併用単回投与したときのオピカポン及び BIA 9-1103 の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.43-1 及び図 2.7.6.43-2 にそれぞれ示した．

図 2.7.6.43-1 健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの血漿中オピカポン濃度の推移（[redacted]-1707 試験）

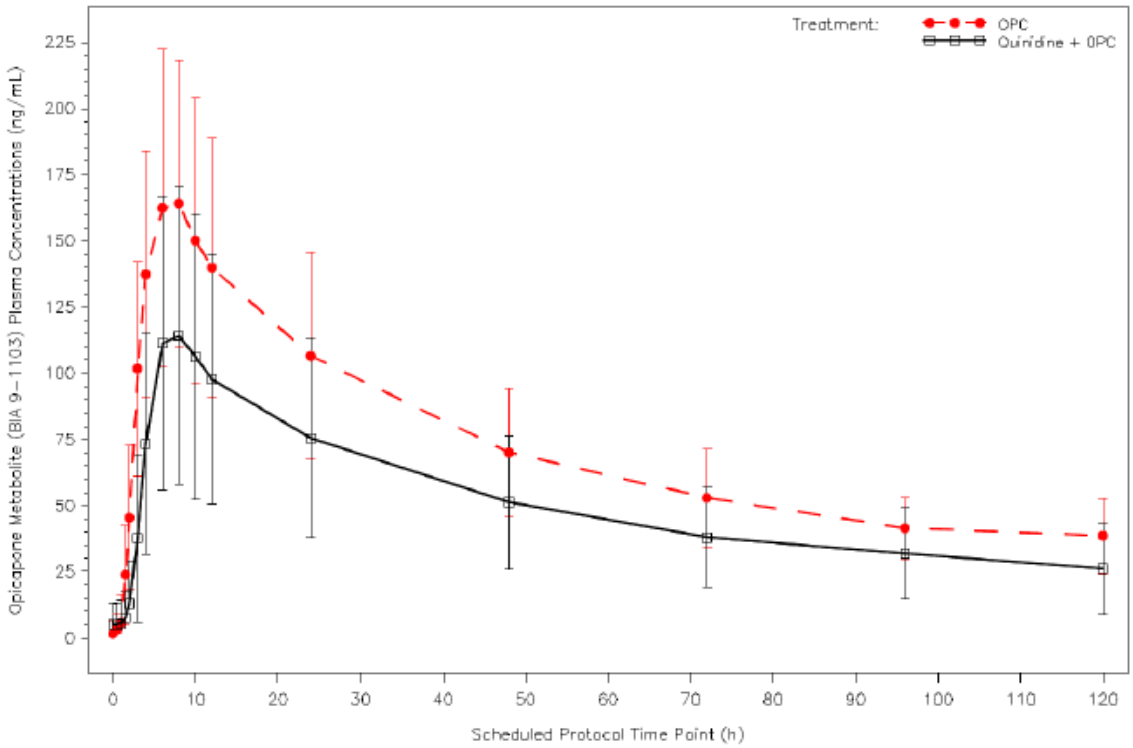
解析対象集団：Pharmacokinetic population



n = 18.
平均値±SD.
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Figure 11-1］

図 2.7.6.43-2　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を併用単回投与したときの血漿中 BIA 9-1103 濃度の推移（[redacted]-1707 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic population



n = 18.
平均値±SD.
OPC = オピカポン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Figure 11-3］

オピカポンの AUCinf，AUClast 及び Cmax について，各パラメータの幾何平均値の比（キニジンとオピカポン併用投与／オピカポン単独投与）及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.43-4 に示した.

オピカポンの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.69（0.55～0.86），0.63（0.54～0.73）及び 0.70（0.60～0.82）であり，幾何平均値の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内に収まらなかった.

表 2.7.6.43-4　健康成人を対象にオピカポン 50 mg を単独単回投与したとき，又はキニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を併用単回投与したときのオピカポンの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（キニジンとオピカポン併用投与／オピカポン単独投与）及びその 90%信頼区間（[redacted]-1707 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic population

	OPC			OPC + Quinidine			OPC + Quinidine / OPC		CV
Parameter	N[1]	GM	95% CI	N[1]	GM	95% CI	GMR	90% CI	(%)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	16	2030	(1746.31, 2359.58)	6	1399	(1097.80, 1781.66)	0.69	(0.55, 0.86)	14.59
$AUC_{0-tlast}$ (h*ng/mL)	18	1965	(1654.47, 2332.68)	18	1238	(1042.66, 1470.07)	0.63	(0.54, 0.73)	26.75
C_{max} (ng/mL)	18	765.9	(644.97, 909.47)	18	535.3	(450.75, 635.60)	0.70	(0.60, 0.82)	27.67

$AUC_{0-\infty}$ = AUC from 0 hours extrapolated to infinity; AUC_{0-last} = AUC from 0 hours to last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; CI = confidence interval; GM = geometric means; GMR = geometric means ratio; OPC = opicapone
Pharmacokinetic parameters for OPC were natural log-transformed prior to analysis and evaluated separately using a linear mixed effects model with fixed effects terms for sequence, period, and treatment. In this analysis, subject nested within sequence was considered a random effect. Their GMs, GMRs, and CIs are shown on the original scale of measurement.
[1]Shows the number of subjects exposed to each treatment that were used in the mixed model.
CV%=SQRT[exp(s^2)-1] x 100 and 's' is the standard deviation of the log-transformed values.

OPC = オピカポン.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf ; $AUC_{0-tlast}$ = AUClast ; C_{max} = Cmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Table 11-3］

2.7.6.43.4　安全性の結果

1)　有害事象

有害事象の収集は，文書同意後から最終来所日（投与期 2 の投与後 6 日目又は早期中止時）までに発現したすべての有害事象を対象とした．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 20.0 を用いて読み替えた．

治験薬との因果関係は，「関連あり（Related）」又は「関連なし（Not Related）」に分類した．「関連あり（Related）」には，「明らかに関連あり（Definitely Related）」及び「関連ないともいえない（Possibly Related）」を含めた．「関連なし（Not Related）」には，「多分関連なし（Unlikely to be Related）」及び「関連なし（Not Related）」を含めた．

(1)　有害事象の要約

有害事象の投与期別の概要を表 2.7.6.43-5 に示した．

有害事象は，治験期間中のいずれの投与期（オピカポン単独及びキニジンとオピカポン併用）においても認められ，オピカポンを単独投与したとき［4名（21.1%）で9件］に比べ，キニジンとオピカポンを併用投与したとき［14 名（73.7%）で 23 件］に多く発現した．オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象についても，オピカポンを単独投与したとき

［3 名（15.8%）で 4 件］に比べ，キニジンとオピカポンを併用投与したとき［7 名（36.8%）で 8 件］に多く発現した．多くの有害事象は軽度と判定されたが，3 件（体位性めまい，起立時心拍数増加，嘔吐）は中等度と判定された．これら 3 件はいずれもオピカポンとの因果関係は否定された．すべての有害事象は治験終了までに回復した（表 2.7.6.43-5，表 2.7.6.43-6，表 2.7.6.43-7）．

重篤な有害事象又は高度の有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現はなかった．2 名の被験者に治験中止に至った有害事象が発現した．2 名のうち，1 名は，投与期 1（キニジンとオピカポン併用投与）の投与後 3 日目で，オピカポンとの因果関係が否定できない心電図 QT 延長（軽度，関連ないともいえない）が発現したため，治験を中止した．もう 1 名は，投与期 1（オピカポン単独投与）の投与後 14 日目で，オピカポンとの因果関係が否定できる好中球減少症（軽度，多分関連なし）が発現したため，治験を中止した（表 2.7.6.43-5）．

表 2.7.6.43-5　有害事象の投与期別の概要（[redacted]-1707 試験）
解析対象集団：Safety population

	Treatment	
	OPC* N = 19 nn (%)	Quinidine + OPC N = 19 nn (%)
All TEAEs	4 (21.1%)	14 (73.7%)
Death	0	0
Serious TEAEs	0	0
TEAE leading to early termination	1 (5.3%)	1 (5.3%)
TEAEs 'Related to OPC'	3 (15.8%)	7 (36.8%)
Mild TEAEs	4 (21.1%)	12 (63.2%)
Moderate TEAEs	0	2 (10.5%)
Severe TEAEs	0	0

AE = adverse event; nn = number of subjects with TEAEs; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone; TEAE = treatment-emergent adverse event
*TEAEs in this treatment group corresponded to the subjects that were dosed with OPC "only."
(n.n%) = nn/N × 100
出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Table 12-1］

(2)　有害事象の分析

すべての有害事象の器官別大分類（SOC），基本語（PT）及び投与期別発現頻度を表 2.7.6.43-6 に，オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度を表 2.7.6.43-7 に，すべての有害事象の PT 及び投与期別発現頻度を表 2.7.6.43-8 に示した．

SOC 別での最もよくみられた有害事象は，神経系障害であり，オピカポン単独投与後において 2 名（10.5%）で 3 件，キニジンとオピカポン併用投与後において 9 名（47.4%）で 10 件認められた．また，キニジンとオピカポン併用投与後において胃腸障害が 5 名（26.3%）で 5 件認められた．キニジンとオピカポン併用投与後及びオピカポン単独投与後のいずれにおいても，SOC 別では神経系障害が最もよくみられた有害事象であった（表 2.7.6.43-6）．

PT 別での最もよくみられた有害事象は，体位性めまい及び頭痛であり，オピカポン単独投与後，並びにキニジンとオピカポン併用投与後の両投与期で認められた．オピカポン単独投与後では，体位性めまい 1 件，頭痛 1 件が，それぞれ 1 名（5.3%）の被験者で認められた．キニジンとオピカポン併用投与後では，体位性めまい及び頭痛が，それぞれ 3 名（15.8%）の被験者で認められた．2名（10.5%）の被験者で認められた有害事象は，オピカポン単独投与後で筋痙縮，キニジンとオピカポン併用投与後で下痢，悪心，浮動性めまい及び傾眠であった．他の有害事象はいずれも各投与期において 1 名で認められた（表 2.7.6.43-8）．

有害事象の多くは軽度と判定された．キニジンとオピカポン併用投与後で中等度の有害事象 3 件（体位性めまい，起立時心拍数増加，嘔吐）が 2 名（10.5%）で認められた．これら 3 件はいずれもオピカポンとの因果関係は否定された（表 2.7.6.43-5）．

オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の多くは，SOC 別ではキニジンとオピカポン併用後に認められた神経系障害［4 名（21.1%）で 4 件］であった（表 2.7.6.43-7）．

オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の件数は少なく，その中でも最もよくみられた有害事象は，キニジンとオピカポン併用投与後で体位性めまい［2 名（10.5%）で 2 件］，オピカポン単独投与後で筋痙縮［2 名（10.5%）で 2 件］であった．他のオピカポンとの因果関係が否定できない有害事象は，オピカポン単独投与後でそう痒症及び発疹，キニジンとオピカポン併用投与後で動悸，悪心，心電図 QT 延長，食欲亢進，頭痛及び傾眠であり，それぞれ 1 名の被験者で認められた（表 2.7.6.43-7）．

すべての有害事象は治験終了までに回復した．

表 2.7.6.43-6　すべての有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1707 試験）
解析対象集団：Safety population

	Treatment	
System Organ Class Preferred Term	**OPC* N = 19 nn (%)**	**Quinidine + OPC N = 19 nn (%)**
血液およびリンパ系障害	1 (5.3%)	0
好中球減少症	1 (5.3%)	0
心臓障害	0	2 (10.5%)
動悸	0	1 (5.3%)
起立性頻脈症候群	0	1 (5.3%)
胃腸障害	0	5 (26.3%)
下痢	0	2 (10.5%)
悪心	0	2 (10.5%)
嘔吐	0	1 (5.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.3%)
無力症	0	1 (5.3%)
臨床検査	0	2 (10.5%)
心電図 QT 延長	0	1 (5.3%)
起立時心拍数増加	0	1 (5.3%)
代謝および栄養障害	0	1 (5.3%)
食欲亢進	0	1 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.5%)	0
筋痙縮	2 (10.5%)	0
神経系障害	2 (10.5%)	9 (47.4%)
浮動性めまい	0	2 (10.5%)
体位性めまい	1 (5.3%)	3 (15.8%)
頭痛	1 (5.3%)	3 (15.8%)
傾眠	1 (5.3%)	2 (10.5%)
精神障害	1 (5.3%)	1 (5.3%)
不安	0	1 (5.3%)
易刺激性	1 (5.3%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (5.3%)
鼻閉	0	1 (5.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3%)	0
そう痒症	1 (5.3%)	0
発疹	1 (5.3%)	0

nn = number of subjects with TEAEs; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone; TEAEs = treatment-emergent adverse events.
*TEAEs in this treatment group corresponded to the subjects that were dosed with OPC "only."
(n.n%) = nn/N × 100.
事象名：MedDRA/J ver 20.0
出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Table 12-2］

表 2.7.6.43-7　オピカポンとの因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1707 試験）

解析対象集団：Safety population

		Treatment	
System Organ Class Preferred Term	Intensity	OPC* N = 19 nn (%)	Quinidine + OPC N = 19 nn (%)
心臓障害	Mild	0	1 (5.3%)
動悸	Mild	0	1 (5.3%)
胃腸障害	Mild	0	1 (5.3%)
悪心	Mild	0	1 (5.3%)
臨床検査	Mild	0	1 (5.3%)
心電図 QT 延長	Mild	0	1 (5.3%)
代謝および栄養障害	Mild	0	1 (5.3%)
食欲亢進	Mild	0	1 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害	Mild	2 (10.5%)	0
筋痙縮	Mild	2 (10.5%)	0
神経系障害	Mild	0	4 (21.1%)
体位性めまい	Mild	0	2 (10.5%)
頭痛	Mild	0	1 (5.3%)
傾眠	Mild	0	1 (5.3%)
皮膚および皮下組織障害	Mild	1 (5.3%)	0
そう痒症	Mild	1 (5.3%)	0
発疹	Mild	1 (5.3%)	0

nn = number of subjects with TEAEs; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone; TEAEs = treatment-emergent adverse events.
*TEAEs in this treatment group corresponded to the subjects that were dosed with OPC "only."
(n.n%) = nn/N × 100.
事象名：MedDRA/J ver 20.0
出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Table 12-3］

表 2.7.6.43-8　すべての有害事象の PT 及び投与期別発現頻度（[redacted]-1707 試験）
解析対象集団：Safety population

	Treatment	
Preferred Term	**OPC* N = 19** **nn (%)**	**Quinidine + OPC N = 19** **nn (%)**
体位性めまい	1 (5.3%)	3 (15.8%)
頭痛	1 (5.3%)	3 (15.8%)
傾眠	1 (5.3%)	2 (10.5%)
下痢	0	2 (10.5%)
浮動性めまい	0	2 (10.5%)
筋痙縮	2 (10.5%)	0
悪心	0	2 (10.5%)
不安	0	1 (5.3%)
無力症	0	1 (5.3%)
心電図 QT 延長	0	1 (5.3%)
食欲亢進	0	1 (5.3%)
易刺激性	1 (5.3%)	0
鼻閉	0	1 (5.3%)
好中球減少症	1 (5.3%)	0
起立時心拍数増加	0	1 (5.3%)
動悸	0	1 (5.3%)
起立性頻脈症候群	0	1 (5.3%)
そう痒症	1 (5.3%)	0
発疹	1 (5.3%)	0
嘔吐	0	1 (5.3%)

nn = number of subjects with TEAEs; N = number of subjects exposed; OPC = opicapone; TEAEs = treatment-emergent adverse events.
*TEAEs in this treatment group corresponded to the subjects that were dosed with OPC "only."
(n.n%) = nn/N × 100.
事象名：MedDRA/J ver 20.0
出典［総括報告書 5.3.3.4-20（[redacted]-1707 試験）Table 12-4］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の発現はなかった．

2 名の被験者に治験中止に至った有害事象が発現した．2 名のうち，1 名は，投与期 1（キニジンとオピカポン併用投与）の投与後 3 日目で，オピカポンとの因果関係が否定できない心電図 QT 延長（軽度，関連ないともいえない）の有害事象が発現したため，治験を中止した．もう 1 名は，投与期 1（オピカポン単独投与）の投与後 14 日目で，オピカポンとの因果関係が否定できる好中球減少症（軽度，多分関連なし）の有害事象が発現したため，治験を中止した．

3） 臨床検査値

治験期間を通していくつかの時点で正常範囲を逸脱した高値及び低値が認められたが，好中球数異常（0.8×10^9/L；正常範囲 $1.6\sim8.8\times10^9$/L）の 1 件を除き，臨床的な重要性はないと判定された．軽度の有害事象として報告された好中球数異常は，オピカポンとの因果関係が多分関連なしと判定され，治験中止に至った．

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

臥位又は起立時のバイタルサインの平均値において，治験薬投与に関連した一定の傾向やベースラインからの変化は認められなかった．

バイタルサインに関連する有害事象として，起立時心拍数増加及び起立性頻脈症候群の 2 件が報告された（いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された）．その他バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった．

ECG データからは，治験薬投与に関連した一定の傾向は認められなかった．投与後の ECG パラメータの平均値及び中央値に顕著な変化は認められなかった．

治験期間中 1 名において，有害事象として軽度の心電図 QT 延長（QTcF がキニジン投与後 37 分で 461 msec となり，オピカポン投与後 57 分で 503 msec となった）が 1 件認められた．本件以外に ECG に関連する顕著な所見は認められなかった．

いずれの被験者においても異常な身体検査所見は認められず，臨床的に問題のある BMI 及び体重の変化も認められなかった．

2.7.6.43.5 結論

本治験は，単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー，薬物相互作用試験であり，健康成人においてオピカポンの薬物動態に及ぼすキニジンの影響を検討することを目的とした．また，キニジンとオピカポンを併用投与したときのオピカポンの安全性及び忍容性についても検討した．

オピカポン及びその代謝物である BIA 9-1103 の全身曝露量は，オピカポン単独投与時に比べ，キニジンとの併用投与時で低下した．

キニジン 600 mg とオピカポン 50 mg を単回併用投与したとき，オピカポンを単回単独投与したときと比べ，オピカポンの AUCinf，AUClast 及び Cmax は，それぞれ 31%，37%及び 30%低下した．また，各パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内に収まらなかった．同様に，BIA 9-1103 の平均曝露量もキニジンとの併用投与時で低下した．キニジンとオピカポンとの間に P-gp を介した薬物相互作用が生じ，オピカポン及び BIA 9-1103 の血漿中濃度が上昇する可能性があることを想定していたものの，本治験において，キニジンとの併用投与によりオピカポン及び BIA 9-1103 の血漿中濃度は低下した．キニジンとの併用投与によりオピカポンの曝露量が低下したメカニズムは不明であるが，P-gp を介した相互作用の結果である可能性は低い．

本治験において，健康成人を対象にオピカポンを単独投与したとき及びキニジンとオピカポンを併用投与したときのオピカポンの忍容性は良好であった．有害事象は，治験期間中のいずれの投与期（オピカポン単独投与及びキニジンとオピカポン併用投与）においても認められ，オピカポンを単独投与したとき［4 名（21.1%）で 9 件］に比べ，キニジンとオピカポンを併用投与したとき［14 名（73.7%）で 23 件］に多く発現した．最もよくみられた有害事象は，SOC 別では神経系障害であり，オピカポン単独投与後において 2 名（10.5%）で 3 件，キニジンとオピカポン併用投与後において 9 名（47.4%）で 10 件認められた．また，キニジンとオピカポン併用投与後において胃腸障害が 5 名（26.3%）で 5 件認められた．最もよくみられた有害事象は，PT 別では体位性めまい及び頭痛であり，オピカポン単独投与後，及びキニジンとオピカポン併用投与後の両投与期で認められたが，キニジンとオピカポンの併用投与後により多く認められた．

有害事象の多くは軽度と判定された．キニジンとオピカポン併用投与後で中等度の有害事象 3 件が 2 名（10.5%）で認められた．すべての有害事象は治験終了までに回復した．重篤な有害事象又は高度の有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現はなかった．2 名の被験者に治験中止に至った有害事象が発現した．2 名のうち，1 名は，心電図 QT 延長の有害事象が発現したため，治験を中止した．もう 1 名は，投与後 14 日目で，オピカポンとの因果関

係が多分関連なしと判定された軽度の好中球減少症の有害事象が発現したため，治験を中止した.

臨床検査値，バイタルサイン又は ECG データの解析から，治験薬投与に関連した一定の傾向は認められなかった.