

9. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA*. 1997;278(1):27-31.
10. Harrison C, Subhan Z, Hindmarch I. Residual effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on psychomotor performance related to car driving. *Drugs Exp Clin Res*. 1985;11(12):823-829.
11. Moore NC. Medazepam and the driving ability of anxious patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1977;52(1):103-106.
12. Peterson BL. Prevalence of gabapentin in impaired driving cases in Washington State in 2003-2007. *J Anal Toxicol*. 2009;33(8):545-549.
13. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology*. 1994;5(6):591-598.
14. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol*. 1992;136(7):873-883.
15. Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, et al. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):1014-1021.
16. Mets M, Baas D, van Boven I, Olivier B, Verster J. Effects of coffee on driving performance during prolonged simulated highway driving. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;222(2):337-342.
17. Worringham CJ, Wood JM, Kerr GK, Silburn PA. Predictors of driving assessment outcome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(2):230-235.
18. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Sparks JD, Rodnitzky RL, Dawson JD. Driving with distraction in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(10):1774-1780.
19. Thiri Kyaw W, Nishikawa N, Moritoyo T, Tsujii T, Iwaki H, Nomoto M. Evaluating the driving ability in patients with Parkinson's disease using a driving simulator. *Intern Med*. 2013;52(8):871-876.
20. Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;183(2):133-143.
21. Zacny JP, Paice JA, Coalson DW. Subjective, psychomotor, and physiological effects of pregabalin alone and in combination with oxycodone in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100(3):560-565.

International Journal of General Medicine

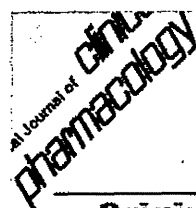
Dovepress

Publish your work in this journal

The International Journal of General Medicine is an international, peer-reviewed open-access journal that focuses on general and internal medicine, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, monitoring and treatment protocols. The journal is characterized by the rapid reporting of reviews, original research and clinical studies across all disease areas.

A key focus is the elucidation of disease processes and management protocols resulting in improved outcomes for the patient. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-general-medicine-journal>



Original

©2014 Dustin-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0945-1965

DOI 10.5414/CP202001
e-pub: December 23, 2013

Key words

teriparatide acetate –
pharmacokinetics in
renal failure

Pharmacokinetics of teriparatide after subcutaneous administration to volunteers with renal failure: a pilot study

Hiromitsu Imai¹, Makoto Watanabe², Tomoe Fujita³, Hiroshi Watanabe⁴, Kazuhiro Harada⁵, Takashi Moritoyo⁶, and ANTCliPh (Academic Network for Trials in Clinical Pharmacology) Trial 04 Study Group*

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita University, Faculty of Medicine, Oita, ²Department of Cardiology, Showa University School of Medicine, Tokyo, ³Clinical Trial Center, Kitasato University, East Hospital, Kanagawa, ⁴Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University, School of Medicine, Shizuoka, ⁵Department of Internal Medicine, Kasaoka Daiichi Hospital, Okayama, and ⁶Department of Therapeutic Medicine, Ehime University, Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

*Korou Goto, Tsutomu Kotegawa, Kyoichi Ohashi, Eiji Uchida, Yasuhiko Ikeda, Tatsunori Suzuki, Tomoko Hasunuma, Toshiaki Okumura, Yuji Kumagai, Kazuhiko Takeuchi, Naoki Inui, Takahisa Furuta, Tetsumei Urano, Hideo Mogami, Takayuki Iwaki, Norio Miyashima, Takafumi Okura, Kenichi Miyoshi, Mie Kurata, Jun Irita, Daijiro Enomoto, Bunzo Matsuura, Shinya Furukawa, Akihisa Ueda, Teruki Miyake, Masahiro Nagai, Hiroyoko Moritoyo, Hiroki Shimizu, Mitsuhiro Koizumi, Masahiro Nomoto

Received
July 3, 2013;
accepted
September 21, 2013

Correspondence to
Hiromitsu Imai, MD, PhD
Department of Clinical
Pharmacology and
Therapeutics, Oita
University Faculty of
Medicine, Oita, 1-1
Idaigaoka, Hasama,
Yufu-city, Oita,
879-5593 Japan
imaih@oita-u.ac.jp

Abstract. Background and objective: Teriparatide acetate was developed in the form of a synthetic analogue of the N-terminal peptide (1-34) of human parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: it is administered subcutaneously once weekly. However, it is not known whether the pharmacokinetics (PK) of this drug is affected by renal impairment, and this study was conducted to look into this question. **Methods:** A multi-center study was conducted at six hospitals in Japan. Subjects were enrolled and grouped on the basis of renal function stratified as: normal function to mild renal impairment (estimated GFR(e-GFR): ≥ 60.0 mL/min/1.73 m²) (8 subjects), moderate impairment (eGFR: 30.0 – 59.9 mL/min/1.73 m²) (5 subjects), and severe impairment (eGFR: 15.0 – 29.9 mL/min/1.73 m²) (5 subjects). The PK parameters, blood and urine electrolytes concentrations, and safety profiles were assessed following a single subcutaneous injection of teriparatide acetate (56.5 µg as teriparatide). **Results:** The elimination half-life ($t_{1/2}$) and the mean residence time extrapolated to infinity were significantly prolonged in the group with severe renal impairment ($t_{1/2}$: 5.0 hours) compared with normal to mild and moderate impairment groups ($t_{1/2}$: 1.5 hours and 1.2 hours, respectively). However, virtually all of the teriparatide was eliminated from the blood after 24 hours. Given that the drug is administered once weekly, it appeared highly unlikely that accumulation of the drug in the body would become a problem even with repeated administration. There were no particular problems with safety or tolerability. **Conclusions:** In treat-

ment with teriparatide acetate once-per-week formulation, prescription at the usual dosage appears to be appropriate even in renally impaired patients.

Introduction and objective

Osteoporosis is extremely prevalent, primarily in postmenopausal women, throughout the world [1]. It can be a cause of pathological fractures such as vertebral compression fractures, which seriously affect patient quality of life (QOL) and lead to a variety of complications and even increased mortality [2]. In the US, osteoporosis is estimated to cause ~ 2 million pathological fractures every year [3], and rising trends in pathological fractures have become a problem in Asia as well [4]. Medical costs are also significantly affected [3].

Available drug therapies for osteoporosis include the use of bisphosphonates, calcium, activated Vitamin D₃, calcitonin, estrogen receptor agonists, and estrogen replacement therapy as well as newer therapies with human parathyroid hormone. Human parathyroid hormone is a peptide consisting of 84 amino acids and has the physiological function of maintaining extracellular calcium levels. A chronically elevated parathyroid hormone level, as found in hyperparathyroidism, stimulates bone resorption, whereas intermittent extracorporeal administration of the N terminal peptide (1-34) analogue of

human parathyroid hormone, teriparatide, is associated with increases in new bone formation and bone mineral density, as reported by Reeve et al. [5, 6]. The results of large scale clinical studies in postmenopausal women have been reported, indicating that teriparatide treatment increased bone density, reduced the incidence of new vertebral compression fractures [7, 8], and significantly reduced the incidence of back pain [9]. Teriparatide has already been clinically used in the form of a once-daily subcutaneous formulation with greater efficacy compared to other osteoporosis drugs [10]. In addition, it had been reported that the administration of teriparatide once weekly for 48 weeks in 220 patients with osteoporosis significantly increased lumbar spine bone mineral density (BMD) and improved back pain [11]. The clinical efficacy of once-weekly administration of teriparatide has been confirmed in Phase III trial conducted in Japan [12], and the clinical use of teriparatide acetate (MN-10-T, Teribone™) in the form of a once-weekly subcutaneous formulation has been permitted in Japan since 2011.

Most patients for whom this drug is indicated are likely to be elderly individuals with a greater likelihood of concurrent renal or hepatic impairment. Serada et al. [13] reported that the administration of radiolabeled teriparatide analogue in rats was accompanied by substantial renal accumulation of label, and that teriparatide clearance decreased in a rat model of renal failure but was unchanged in a rat model of hepatic failure. It is not yet known if renal function similarly affects the PK of teriparatide in humans. If renal function does significantly alter drug clearance, it may be necessary to take renal function into consideration when planning treatment. In this study, we investigated the effect of renal function on the PK and safety of teriparatide acetate after a single subcutaneous dose in humans.

Methods

This clinical study was approved by the Institutional Review Boards at each participating institution and was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice (GCP).

Subjects

All subjects gave written informed consent to participate in the study after receiving a full oral and written explanation of the research. The subjects were Japanese men and women between the ages of 47 and 77 years, and all the female volunteers were confirmed to be postmenopausal (at least 1 year since last menstrual period). On screening examination, subjects were divided into the following three groups based on renal function, as estimated by the Japanese equation for estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) [14] (males: $eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$; females: $eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$): severe renal impairment (eGFR: 15.0 – 29.9 mL/min/1.73 m²), moderate renal impairment (eGFR: 30.0 – 59.9 mL/min/1.73 m²), and normal renal function to mild renal impairment (eGFR: ≥ 60.0 mL/min/1.73 m²). Individuals outside this range were excluded as candidates. The other exclusion criteria were: 1) low body weight (men: < 45 kg; women: < 40 kg); 2) anemia (RBC count: < $300 \times 10^4/\mu\text{L}$; hemoglobin: < 9.5 g/dL); 3) a corrected serum calcium level outside the range of 8.4 to 10.4 mg/dL; 4) liver or heart disease; 5) receiving dialysis; 6) individuals who had undergone heminephrectomy or nephrectomy; 7) hospitalized patients; 8) predisposed to symptoms of hypersensitivity such as bronchial asthma or rashes (erythema, wheals, etc.); 9) current or prior history of drug allergies; 10) concurrent food allergies; 11) positive for any HBs antigen, HCV antibody, or HIV antigen/antibody tests, or suspected of being currently infected with syphilis based on the results of syphilis tests; 12) a history of alcohol or drug dependency; 13) participated or received a study drug in another clinical trial within 16 weeks prior to treatment in this study; 14) individuals who received human parathyroid hormone formulation in the past; 15) individuals who had given more than 200 mL of blood within 4 weeks or more than 400 mL within 16 weeks (such as for blood donation) prior to study drug treatment; and 16) individuals otherwise judged by investigators to be unsuitable subjects.

In order to ensure that the characteristics of subjects in the normal function to mild renal impairment group were as close as possi-

ble to those in the severe and moderate renal impairment groups, the subject characteristics (age, gender, weight) of prospective individuals with normal function to mild renal impairment were determined by a "subject characteristic adjustment committee" (composed of the statistical analysis manager and planning manager) at the time the study drug was administered to the 9 subjects with severe and moderate renal impairment; individuals with normal function to mild renal impairment who met those conditions were enrolled.

Trial design

This trial was conducted as a joint study at six study centers in Japan belonging to the Academic Network for Trials in Clinical Pharmacology (ANTCIPh) (Oita University Hospital, Showa University Hospital, Kitasato University East Hospital, Hamamatsu University School of Medicine Hospital, Kasaoka Daiichi Hospital, and Ehime University Hospital).

The study was designed as an open-label, single-dose trial. Eligibility to participate in the study was confirmed at the screening examination 28 to 6 days prior to the administration of teriparatide acetate. Prospective subjects were re-screened 5 days prior to treatment (including for renal function), and the study drug was given only to individuals confirmed to be eligible. The subjects were hospitalized from the day before to the day after administration and were not allowed to eat any food that was not from the hospital, drink alcohol, or smoke. From the day before to the day after administration, the dose of any concomitant medication being taken could not be increased, and no new concomitant medication could be started.

On the day the study drug was administered, the subjects did not eat breakfast. One hour prior to administration, the subjects were examined by a physician, and their blood pressure, pulse, body temperature, ECG, blood, and urine were tested. Following confirmation of subject eligibility, teriparatide acetate (56.5 μg as teriparatide) was subcutaneously administered in the upper arm. Before and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, and 24 hours after administration for PK

assessments 3 mL of blood was drawn from a forearm vein. Another 3 mL of blood were also drawn before and at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 24 hours after administration to measure serum calcium, inorganic phosphorus, and albumin levels. Subjects were examined by a physician 1, 6, 10, and 24 hours after administration to assess safety. Subjects were discharged after it had been confirmed that there were no problems based on examination and laboratory tests 24 hours after dosing. Subjects returned 6 days after treatment for a follow-up examination by a physician and laboratory tests.

Measurement of plasma teriparatide

We quantified teriparatide concentration in human plasma by using an immunoradiometric assay kit (Immutopics, Inc., San Clemente, CA, USA) according to a validated method. Briefly, 200 μL of standard solutions and samples were applied in the antibody-coated tubes. After addition of 100 μL of mix tracer and an antibody bead to each tube, the tubes were incubated at room temperature for 18 – 24 hours. After washing tubes with the wash fluid (2 mL, twice), radioactivity was measured with a gamma well counter (2 minutes). To confirm the amount of tracer added, the radioactivity in two assay tubes containing only tracer (0.1 mL) was measured. Teriparatide concentration in plasma showed as teriparatide acetate concentration.

The results of a validation confirmed favorable linearity at concentrations ranging from 9.3 pg/mL to 932.8 pg/mL, with an FDA-compliant intra-assay variation precision of 2.3 – 5.3% and an accuracy of –12.9% to –0.5% as well as an inter-assay variation precision of 3.1 – 14.0% and an accuracy of –5.8 – 1.8% [15]. The lower limit of quantification was 9.3 pg/mL.

Pharmacokinetic analysis of teriparatide

PK parameters were calculated by a non-compartmental analysis using WinNonlin™ software (version 5.2, Pharsight, St. Louis,

Table 1. Subjects baseline characteristics.

	All (n=18)	Normal to mild (n=8)	Moderate (n=5)	Severe (n=5)
Sex (male/female)	11/7	5/3	3/2	3/2
Age (years)	65.9 ± 8.6	65.3 ± 8.5	66.0 ± 11.4	67.0 ± 7.7
Height (cm)	161.9 ± 10.2	164.2 ± 7.6	156.0 ± 9.4	164.2 ± 13.7
Weight (kg)	62.8 ± 11.9	62.7 ± 11.3	66.3 ± 14.1	59.4 ± 12.3
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 3.5	23.1 ± 2.3	27.1 ± 4.6	21.8 ± 1.1
Intact PTH (pg/mL)	57.9 ± 37.5	38.6 ± 11.8	60.0 ± 40.2	86.8 ± 48.1
Whole PTH (pg/mL)	35.6 ± 23.9	23.1 ± 7.4	38.3 ± 26.2	53.0 ± 30.8
1 α , 25-(OH) ₂ vitamin D (pg/mL)	34.4 ± 16.2	47.9 ± 13.4	26.0 ± 9.8	21.4 ± 6.4
Serum creatinine (mg/dl)	1.26 ± 0.73	0.74 ± 0.18	1.16 ± 0.29	2.19 ± 0.69
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	52.9 ± 24.2	75.7 ± 9.4	46.1 ± 10.2	23.2 ± 5.0

Data are given as mean ± SD, except for sex.

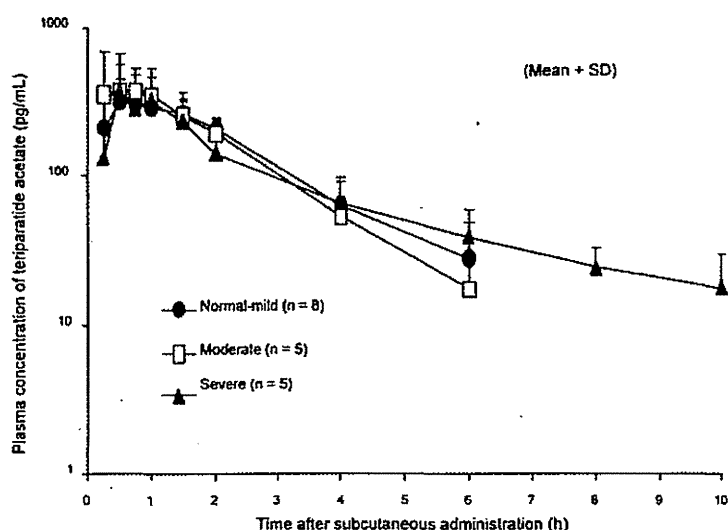


Figure 1. Mean plasma concentration-time curves of teriparatide acetate after subcutaneous administration of teriparatide acetate 56.5 µg in each group of renal function impairment.

MO, USA). The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) was calculated by $\ln 2/\lambda$, where λ is the terminal slope calculated by a linear regression of the time vs. log concentration. The apparent clearance (CL/F) was calculated by dose/area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity (AUC_{∞}).

Statistical analysis

Differences in the teriparatide PK parameters between renal function groups were statistically analyzed by natural log transformation and then Tukey's honestly significant difference (HSD) test. However, the time to peak plasma concentration (t_{max}), a discrete

variable, was analyzed by the Kruskal-Wallis one-way analysis of variance. The statistical software PASW (version 18, SPSS Inc, Tokyo, Japan) was used, and results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

24 individuals who consented to participate in the study were screened; 19 met the screening eligibility criteria and were enrolled. One of the 19 was subsequently found to be ineligible based on the results of screening conducted 5 days before dosing and was excluded. The remaining 18 (8 subjects with normal function to mild renal impairment; 5 with moderate renal impairment; and 5 with severe renal impairment) were treated with the study drug and completed the planned study protocol. The subject characteristics of each renal function group are provided in Table 1.

Pharmacokinetics

Figure 1 shows the teriparatide acetate plasma concentration profiles for each group. In subjects with normal renal function to mild impairment and subjects with moderate renal impairment, the plasma concentration rapidly increased after administration, peaked within 1 hour after administration, and then decreased, falling below the quantification limit (< 10 pg/mL) at 8 hours after administration in all cases. In subjects with severe renal impairment, the plasma concentration peaked 1 hour (median) after administration then grad-

Table 2. Pharmacokinetic parameters of teriparatide acetate.

Renal function	Normal to mild (n = 8)	Moderate (n = 5)	Severe (n = 5)
C_{max} (pg/mL)	361.7 ± 103.4	499.1 ± 259.5	424.67 ± 268.4
t_{max} (min)	37.5 (30, 90)	60 (15, 60)	60 (30, 90)
$AUC_{0-\infty}$ (ng×min/mL)	56.5 ± 9.6	56.4 ± 13.3	63.4 ± 23.0
CL/F (mL/min/kg)	17.6 ± 2.6	17.0 ± 3.0	20.8 ± 15.1
Vd/F (L/kg)	2.34 ± 0.87	1.74 ± 0.30	8.86 ± 8.65 ^{*,†}
$t_{1/2}$ (min)	90.6 ± 29.5	71.8 ± 10.6	298.0 ± 240.4 ^{*,†}
MRT_{∞} (min)	145.2 ± 41.2	117.7 ± 15.9	319.5 ± 240.4 ^{*,†}

Data are given as mean ± SD, except for t_{max} , which is given as median and range. C_{max} = peak plasma concentration; t_{max} = time to peak plasma concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CL/F = apparent clearance; Vd/F = apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; MRT = mean residence time. * $p < 0.05$ compared with "Normal to mild", † $p < 0.05$ compared with "Moderate".

ually decreased, falling below the quantification limit 24 hours after administration.

PK parameter data are shown in Table 2. There were no statistically significant differences between any groups in the peak plasma concentration (C_{max}), t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, and CL/F. In the normal function to mildly impaired group and the moderately impaired group, $t_{1/2}$ was 90.6 minutes (1.5 hours) and 71.8 minutes (1.2 hours), respectively, but was 298.0 minutes (5.0 hours) in the severely impaired group, which was ~ 3 to 4 times longer with statistical significance than in the other two groups. In the normal function to mildly impaired group and the moderately impaired group, the mean residence time extrapolated to infinity (MRT_{∞}) was 145.2 minutes and 117.7 minutes, respectively, but was significantly longer at 319.5 minutes in the severely impaired group. The relationships between eGFR and C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, and $t_{1/2}$ are shown in Figure 2. There were no statistically significant correlations, but there was a pattern of pronounced prolongation of $t_{1/2}$ in the renally-impaired groups, with substantial inter-individual variation.

Pharmacodynamic changes, safety, and tolerability

The laboratory test results revealed transient decrease in the serum calcium concentrations corrected by serum albumin level after the administration of teriparatide acetate in the normal function to mildly impaired group and the moderately impaired group. These

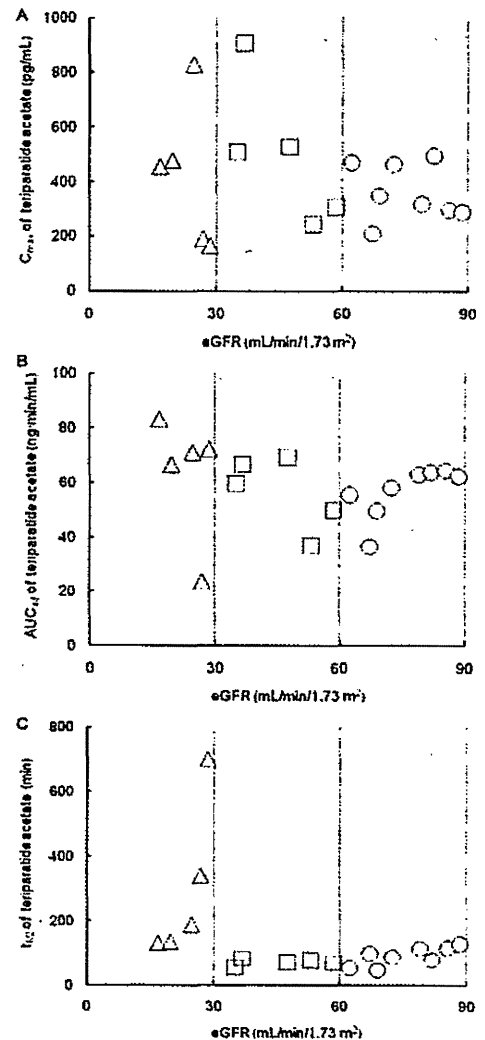


Figure 2. Relationship of teriparatide acetate pharmacokinetic parameters and the estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) of each subject. (○ = normal to mild renal dysfunction, □ = moderate renal dysfunction, △ = severe renal dysfunction). A: the maximum plasma concentration (C_{max}) of teriparatide acetate and eGFR; B: the area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$) and eGFR; C: the terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of teriparatide acetate and eGFR.

were recovered to the original level 10 hours after administration of teriparatide acetate. Serum inorganic phosphorus concentrations decreased in the same groups, but had returned to control levels around 8–10 hours after administration (Figure 3). In the normal function to mildly impaired group, urinary calcium concentrations decreased after administration, falling to ~ 1/4 of baseline, but returned to original levels 24 hours after administration. Urinary inorganic phosphorus concentrations temporarily increased in the normal function

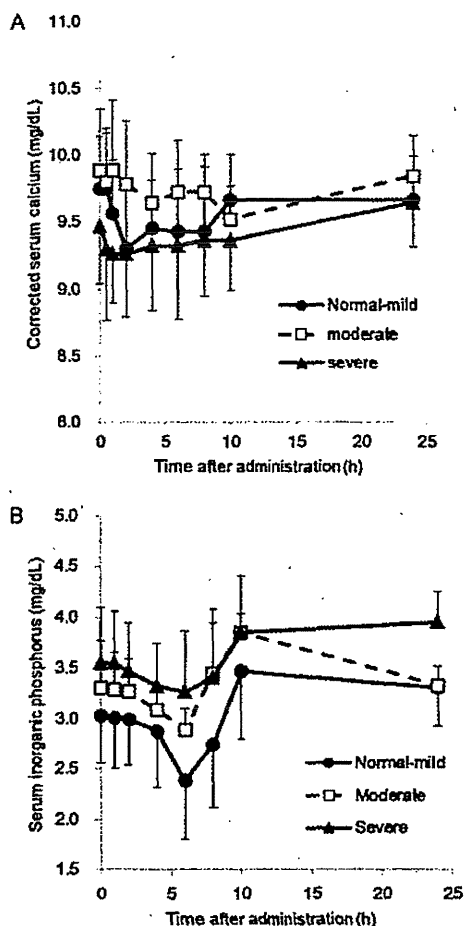


Figure 3. Sequential changes of albumin concentration-corrected serum calcium and serum inorganic phosphorus concentrations after subcutaneous administration of teriparatide acetate 56.5 µg in each group of renal function impairment.

to mildly impaired group and the moderately impaired group, but returned to original levels ~ 10 hours after administration (Figure 4).

All 18 subjects who were treated with the study drug in this study were used in the safety analysis set. 15 adverse events occurred in 5 out of the 8 subjects in the normal function to mildly impaired group, five occurred in 3 out of the 5 subjects in the moderately impaired group, and 4 occurred in 4 out of the 5 subjects in the severely impaired group, shown as in Table 3. All adverse events were of mild severity, and there were no serious adverse events. No subjects withdrew from the study due to an adverse event. Adverse reactions, which occurred in 2 or more subjects, were serum inorganic phosphorus decrease (normal function to mildly impaired group: 3 subjects; moderately impaired group: 2 subjects) and injection site

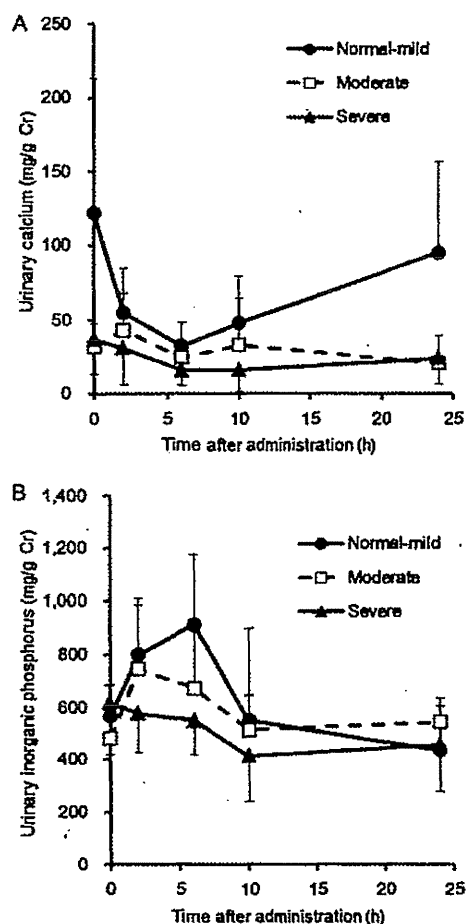


Figure 4. Sequential changes of albumin urinary calcium and inorganic phosphorus concentrations after subcutaneous administration of teriparatide acetate 56.5 µg in each group of renal function impairment.

erythema (normal function to mildly impaired group: 1 subject; moderately impaired group: 2 subjects; severely impaired group: 1 subject), but all spontaneously resolved.

Discussion

In this study, a significantly (~ 3- to 4-fold) prolonged elimination half-life was observed in the severely impaired group compared with normal to mildly impaired group. Teriparatide acetate is a peptide formulation that appears to be metabolized and digested by various enzymes after bodily administration. Rat studies by Serada et al. [13] showed no urinary elimination of intact teriparatide, but delayed elimination in a rat model of renal failure suggested that renal impairment may affect the teriparatide distribution and elimination pro-

Table 3. Adverse events.

Renal function	Normal to mild (n = 8)	Moderate (n = 5)	Severe (n = 5)
AE	15	5	4
Malaise	1	0	0
Somnolence	1	0	0
Headache	0	0	1
Asthenia	1	0	0
Burning sensation	1	0	0
Hypoaesthesia oral	0	0	1
Feeling abnormal	1	0	0
Decreased appetite	0	1	0
Visual impairment	0	0	1
Nausea	1	0	0
Pyrexia	1	0	0
Chills	1	0	0
Heavy sweating	1	0	0
Injection site erythema	1	2	1
ECG T wave amplitude decreased	1	0	0
CRP increased	1	0	0
Blood phosphorus decreased	3	2	0
SAE	0	0	0

AE = adverse events; SAE = serious adverse events.

cess. It appears that the mechanism may be similar in humans as the elimination half-life was prolonged in the severe renal impairment group in this study.

In Figure 2, there seems to be a tendency of decrease of AUC_x correlating with eGFR, but the difference of AUC_x between groups and the correlation between eGFR and AUC_x were not statistically significant. Possible explanations for these might be sample size limitation and the existence of the outlier. But it was difficult for us to recruit more patients in the severely impaired group. This was a single-dose study, and the PK of teriparatide was not assessed during repeated administration. However, plasma concentrations fell below the detection limit (< 10 pg/mL) in 4 out of 5 subjects in the severely impaired group 24 hours after administration. The remaining subject fell to an extremely low level close to the lower limit of quantification. Teriparatide acetate formulation is clinically given once a week in Japan, and it therefore appears to be very unlikely that the accumulation of this drug would become a problem also in renally impaired individuals, even considering the possibility of slight increase of AUC in severely impaired patients.

Human parathyroid hormone has the physiological action of increasing the elimination of phosphorus (phosphate) by inhib-

iting its renal reabsorption. This results in a compensatory increase in calcium blood concentration through a greater release of phosphorus and calcium from bone. The increase in urinary inorganic phosphorus concentration in this study was attributed to the fact that teriparatide acetate has the same action as parathyroid hormone. In chronic renal failure, less calcidiol is converted into $1\alpha, 25-(OH)_2$ vitamin D_3 in the kidneys, and the decrease in $1\alpha, 25-(OH)_2$ vitamin D_3 results in lower gastrointestinal calcium absorption and lower calcium blood concentrations. Hyperphosphatemia similarly leads secondarily to low calcium blood concentrations in patients with chronic renal failure, and further progression of hypocalcemia results in a compensatory increase in endogenous parathyroid hormone secretion. This increase in parathyroid hormone secretion causes changes in the action of $1\alpha, 25-(OH)_2$ vitamin D_3 in inhibiting parathyroid hormone genetic transcription and in regulating calcium-sensing receptor expression [16]. In the subjects of this study as well, compromised renal function was accompanied by decreases in basal $1\alpha, 25-(OH)_2$ vitamin D_3 levels, and a pattern of increases in intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone was associated with compromised renal function. The differences in basal levels appear to be attributes of the group of subjects with impaired renal function. The reason why the transient decrease of serum calcium concentrations was observed is unknown. One possible explanation might be an immediate shift of calcium into body tissue or bone matrix through the action of teriparatide acetate. The reproducibility of this phenomenon would be the subject of further investigation.

In the three groups stratified on the basis of renal function in this study, the mean ages of the subjects were 65.3, 66.0, and 67.0 years, with also virtually the same mean height, weight, and BMI between the groups. It therefore appears to be unlikely that age or body type affected the study results. There were a total of 18 subjects, comprising 8 in the normal renal function to mildly impaired group, 5 in the moderately impaired group, and 5 in the severely impaired group, indicating a low number of subjects, particularly in the moderately and severely impaired groups. There was substantial inter-individual variation in the prolonged elimination

half-life in the severely impaired group. Hereditary or environmental factors other than kidney function represented by eGFR, such as differences in endogenous parathyroid hormone secretion, differences in teriparatide metabolism, and interactions with concomitant medications, may have been involved in this variation.

All adverse events in the study were of mild severity, and there were no apparent problems in particular concerning safety or tolerability. At this point in time, there appears to be little likelihood that renal function affects the efficacy or safety of once weekly treatment with teriparatide acetate, but patients with severe renal impairment, in particular, should be further studied in the future. The results of this study should be corroborated in more subjects, such as in postmarketing surveillance, postmarketing clinical studies, and pharmacoepidemiological studies.

Conclusions

Although teriparatide acetate elimination was delayed in patients with severe renal impairment (eGFR: < 30 mL/min/1.73 m²) given a single subcutaneous dose (56.5 µg as teriparatide), levels were nearly undetectable after 24 hours. This suggests there is little likelihood that elevated concentrations or potentiation of the effect of the drug would occur as a result of the accumulation of this drug during repeated once-weekly administration.

Conflict of interest

This research was conducted with research funding from the Asahi Kasei Pharma Corporation, the manufacturer of teriparatide acetate. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript.

Acknowledgments

The authors are deeply grateful to Prof Sean Chidlow of Oita University for English proofreading.

Footnotes

A preliminary report of this work was presented at the 33rd Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 30 Nov 2012, Okinawa, Japan.

References

- [1] Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ludens PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; *94*: 1853-1878.
- [2] Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol.* 2009; *71*: 388-391.
- [3] Buge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007; *22*: 465-475.
- [4] Cooper C, Cole ZA, Hobroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ, Cummings SR, Kanis JA; IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011; *22*: 1277-1288.
- [5] Reeve J, Heslop R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli JM, Darby AJ, Tregear GW, Parsons JA. Anabolic effect of low dose of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* 1976; *307*: 1035-1038.
- [6] Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovick D, Vismans FJ, Potts JT Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ.* 1980; *280*: 1340-1344.
- [7] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; *344*: 1434-1441.
- [8] Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res.* 2003; *18*: 1932-1941.
- [9] Genant HK, Hulse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women

- with osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 1027-1034.
- [10] Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, Thabane L. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12: 209.
- [11] Fujita T, Inoue T, Morii H, Morita R, Norimatsu H, Orimo H, Takahashi HE, Yamamoto K, Fukunaga M. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int.* 1999; 9: 296-306.
- [12] Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Yoshikawa H, Nishizawa Y, Fujita T, Shiraki M. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3097-3106.
- [13] Serada M, Sakurai-Tanikawa A, Igarashi M, Mitsugi K, Takano T, Shibusawa K, Kohira T. The role of the liver and kidneys in the pharmacokinetics of subcutaneously administered teriparatide acetate in rats. *Xenobiotica.* 2012; 42: 398-407.
- [14] Matsuo S, Imai E, Hario M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 982-992.
- [15] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM): Guidance for Industry -Bioanalytical Method Validation-. May 2001.
- [16] Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 216-224.

第31回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス
臨床薬理学の新たな展開

POC試験の実際

野元 正弘

臨床評価 別刷

Vol.40, No.2 2013

POC 試験の実際

Proof of concept (POC) in clinical trials

野元 正弘

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

1. POC 試験

POC (proof of concept) 試験をテーマとして、現場で感じていることをお話しします。POCは、「創業概念の実証」と翻訳してよいかと思えます。新薬候補物質の有効性や安全性を臨床で確認し、そのコンセプトの妥当性を検証する臨床試験ということの意味します。POC試験の目的は複数あると思いますが、適応症と目安となる用量を決めると考えるのが一番シンプルです。またバイオマーカーがPOC試験とセットになり、適切なバイオマーカーを選ぶことが大きな目標になります。バイオマーカーには血液検査、生理検査、画像、臨床症状など、いろいろな種類があります。

POC試験の大きな目的は適応疾患の検索です (Table 1)。社会的なニーズ、適応の取りやすさ、経営上のメリットなど、いろいろなファクターがあり、同じ疾患であっても治療の対象となる症状が複数あることもあります。例えば血圧であれば収縮期か、拡張期か、朝方の血圧か、日中の血圧か、など、全体ではなく治療の目標を今までの薬でうまくいかないところに絞って適応とするということが出てきます。投与量は対象疾患を決めた後の課題となります。

作用機序がこれまでと同じ薬物の場合、一般に同等性試験または非劣性試験でよいことになります。POC試験の目的の中に同じ病気の別の症

状を目標とする時や異なるバイオマーカーあるいは、primary endpointを採用することもあります。その場合はsecondary endpointに今までのバイオマーカーを採用しています。

作用機序が異なる新規薬物ではPOC試験は難しくなりますが、新たな効果が期待できますので、楽しい試験です。適応疾患が多数ある中で何に一番役に立ちそうか、きれいなデータが出そうか、同じ疾患でも症状は何をターゲットにしたらよいかPOC試験のテーマになります。投与量は適応拡大の試験では2倍程度までですが、薬によっては10倍、20倍の差となることもあります。作用機序の異なる場合はPOC試験のターゲットとなるエンドポイントの可能性が多数出てきます。適応拡大の場合、開発当初から次の目的とされて

Table 1 POC試験

- Proof of concept trials
- 候補薬物の適応疾患、適応症状、投与量、投与時期の目安を検討する試験 → 多面的
- 作用機序がこれまでと同じ薬物の場合
 - 同等性試験
 - 識別化試験
- 作用機序が異なる、新規薬物の場合
 - 適応疾患
 - 適応症状
 - 投与量
- 適応拡大の場合
 - 現場での既存の評価

いる適応疾患もありますが、また市販後に医療現場から別の適応が出てくることもあります。この場合は現場での評価や安全性のデータがあるので、POC試験は不要となり、Phase IIから開始することもあります。

2. 現場で求められること

これまでの前臨床試験の結果から、安全性、期待される作用、予想される有害事象、既存薬との差別化の情報、などから適応疾患、バイオマーカー、エンドポイントを立てます。前臨床でかなり検討しますが、担当して感じるのはストレートなストーリーが一番力強いということです。最初に立てたプロジェクトで責任医師、調整医師、チームに説明します。ただ、そのインパクトが強いと当初のアイデアから抜けられず、もっとよいものがあってもなかなか見つかりません。特にPhase IIa試験が肝心で、複数の案を持って進めるほうがよいこともあります。このためにIIaにいくときはぼんやりしたアイデアで出していただくほうがよい結果が出るのではないのでしょうか。すっきりとした考え方で進めるのもよいのですが、それ以上のものを見つけるためには当初はPOCのアイデアをあまり明確に示さないことです。簡単なことではありませんが、現場のチームに複数の可能性を持って見てもらうのが大事です。開始前に、きちんと決めたものをそのままやってもらう方が評判はよいと思いますが、新規

の薬を作るときには複数のPOC試験が大切と考えています (Fig. 1)。

3. バイオマーカーは大事なファクター

バイオマーカーの進歩が創薬につながります (Table 2)。病気も有効な治療薬ができると診断できるようになることも少なくありません。Restless legs syndrome (レストレスレッグス症候群、下肢静止不能症候群) という名前が、適応疾患として添付文書で採用されました。これまでは、むずむず脚症候群や下肢静止不能症候群が教科書にありましたが、水虫と間違えそうなこともあり、また漢字が並びなじみにくいこともあり、この名前になりました。今後の正式名になっていくと思います。日本は少ないと言われていましたが、薬ができてから患者が増えています。薬が効けばrestless legs syndrome、効かなければ違うというのも有力な診断方法となっています。

アルツハイマー病は臨床試験の難しい疾患です。診断時には進行性の有無を確認しますが、ある程度進まない薬効は現れにくいし、進みすぎてもわかりません。評価方法はありますが、劇的な効果は示せませんが、デリケートな差を見るのでなかなか難しく、試験を行ってもよい結果が出ません。最近、アルツハイマー病の脳で蓄積するamyloidを画像で表すことができるようになり、またMRI (magnetic resonance imaging) を詳細に評価して新しい治療にチャレンジしています。バイオマーカーの研究が創薬を進める大事なファクターになります。

Fig. 1 治療薬候補薬物の適応疾患、適応症状、投与量、投与時期の目安を検討する

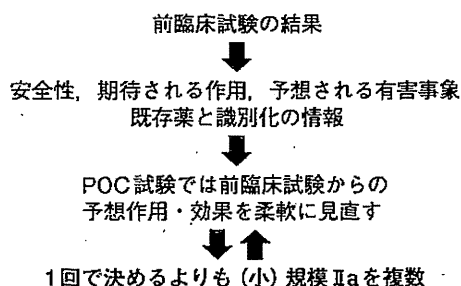


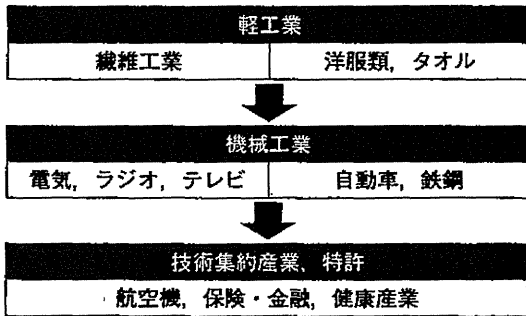
Table 2 バイオマーカーについて

- 薬物の治療効果、副作用の効果的な標識となる検査方法・データ
 - 肝疾患：ALT AST, 貧血：RBC Hb, 悪性腫瘍：MRI, エコー, PET, PAS (Prostata)
 - 新しいバイオマーカー：アルツハイマー病
- バイオマーカーの進歩が創薬に繋がる

4. 日本の将来と創業

日本の主な産業は、明治時代の繊維工業、昭和時代は電気、ラジオ、テレビです (Fig. 2)。今は日本で作るテレビはありませんし、日本の自動車会社は7割の車を海外で作っています。日本の会社であっても工場はなく、働くところがなくなっています。次に発展して来るのは航空機、保険・金融、健康産業です。航空機も三菱が近くMRJの試験飛行を予定していますが、産業となるにはまだまだ難しいのが実際です。保険・金融は保護産業的な要素がむしろ多く、保険を海外の会社にオープンにすると大変だそうです。健康産業が最も優良で、薬が6兆円から8兆円に増えていますが、これを50兆円、100兆円にしようという、元

Fig. 2 産業の発展と推移



気のよい話題になっています。国を見ると一番上が発展途上国、次が先進国、一番下は“成熟国”で、ヨーロッパがモデルになると思います。

アイルランドの「The Irish Times」を読む機会がありました。アイルランドは人口450万人の小さな国で、このトップ100企業のうち、15は pharmaceuticals と health です。200まで見ると倍の29になります。GSK (グラクソ・スミスクライン) が114番、イーライリリーが140番、アムジェンが174番、バクスターが189番、アボットが190番で、健康関連会社が産業の中心になっています。日本の場合は一番大きい武田製薬KKの年間売上高は1兆5,000億円で、トヨタ自動車が15兆円と20兆円の間ぐらいですので、約10倍の差があります。

「坂の上の雲」は司馬遼太郎が松山の秋山兄弟と正岡子規を中心にして書いた小説です。明治となって日本が最も元気だった時代でしょう。日清・日露戦争の時代で悲惨だったと思いますが、ものすごく発展した時期です。その後は勢いが止まらず太平洋戦争になります。太平洋戦争後には自動車、電気が伸びて先進国になりました。今は国の予算は半分が国債に頼っているので、これを改善させるには健康産業の一層の発展が必須です。私は、これを「第3次坂の上の雲」と呼んで期待しています (Fig. 3)。臨床研究と治験のない分野は進歩がなくなりますので、「第3次坂の上の雲」を実現させるには、日常診療の中に常に臨

Fig. 3 日本の産業は40年周期

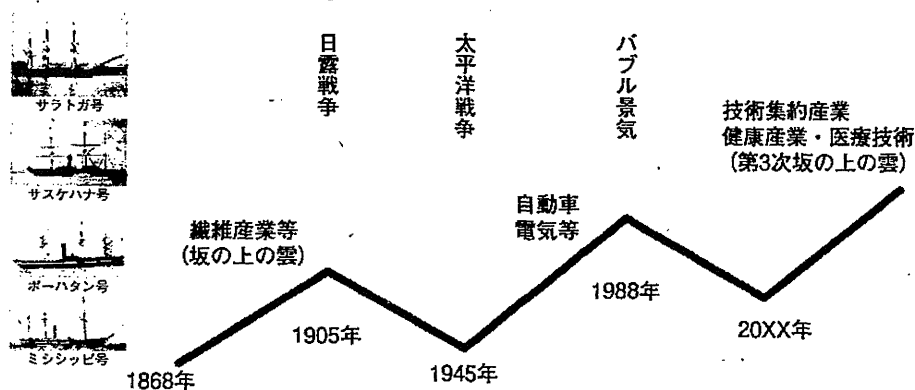
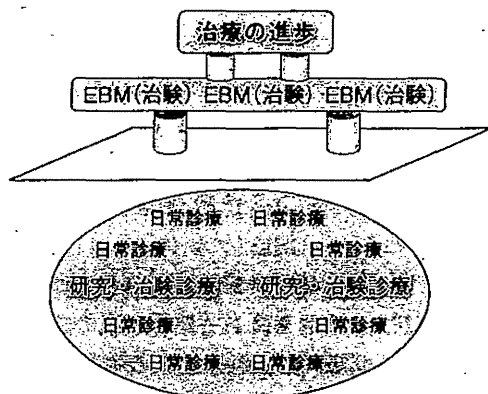


Fig. 4 臨床研究・治験と医療の進歩



床研究や治験が進んでいるチームの育成が必要です (Fig. 4).

5. 日本の現状

日本は国内のみの治験が多かったことから standing alone study と揶揄されたこともありましたが、今はグローバル試験が増えました。その中で日本はどうすればよいかを考えてみます。High cost, slow speed, low quality と言われていましたが、最近slow speedではなくなりました。Qualityはとても高く、海外では作用を出せなかった薬が、同じプロトコルで日本では作用を示せたものが少なくありません。実際グローバルの会議では日本が一番期待していると言われることもあります。少しうれしくなるのですが、そういう試験は難しいというか、エントリー自体が大変な場合が多いので期待されるのも大変です。Qualityが良いのは、CRCやCRAの皆さんの努力が大きく、私たちは背中を押されてやっているところもあります。High costは私たちの努力ではどうしようもないと思います。CRO会社やSMO会社、為替の課題もあります。検証的試験は、アジアでのグローバル試験は中国の比重が増えてきました。人

口が大きくマーケットしても大きくなるので、これらの国に移っていきたく思います。

6. 日本ができることはPOC試験

私たちができるのはPOC試験と考えています。そのためには示された臨床試験を進めるだけではなく、その薬が疾患のどの症状に、いつ使えるかを見る、そういうチームを育成することが大きな課題というか、生き残るといって大げさですが、日本が貢献できる最も大きい分野ではないかと感じます。

以上ですが最後に、第11回瀬戸内国際臨床試験カンファレンスを2012年10月20日に松山で開催します*。糖尿病の血糖測定器や人工膝関節など、広い範囲の医療機器を取り上げます。こちらにもぜひご参加ください。

<質疑応答>

司会 (上村) Proof of conceptの考え方でも少しフレキシブルな考えを多様に持ち、いくつか複数のPhase IIaのような試験を繰り返していく進め方をご紹介いただきました。具体的な事例があったということでしょうか。

野元 そうです。新規の試験薬で特に感じます。外国のものを導入するときはほとんど問題がないと思います。実際に市販されている場合は出来上がっていますが、早期の臨床試験を日本で行うときは新規のものなので、今の開発の体制とは少し変えたほうがよいと感じます。Phase IIaの規模を大きくしないで、複数の試験を走らせるのがよいと思います。経費がかかるように思われますが、結局はそれが早くなります。本当の早期をやるときには、大げさですが発想の転換が必要ではないでしょうか。

* 主催：愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター。世話人：景山 茂。第11回瀬戸内国際臨床試験カンファレンス 医療機器の研究開発の推進とアカデミア・医療機関の役割；2012 Oct 20；愛媛県松山市。臨床評価。Forthcoming 2013.

〈記録〉第33回 日本臨床薬理学会学術総会 2012年11月29日~12月1日 沖縄
シンポジウム11: 病態時の薬物動態試験について

1. 大学病院における病態時薬物動態試験の実施体制

山下 梨沙子* 山崎 知恵子* 永井 将弘* 野元 正弘*

1. はじめに

一般的に大学病院ではあらゆる疾患に対応できるように、さまざまな専門領域の診療が行われている。すなわち、さまざまな疾患を対象とした病態時薬物動態試験の実施が可能であることが、大学病院で試験を実施する大きなメリットと考えられる。それに加えて、特異な副作用が予想される場合や、予期せぬ有害事象にも専門医の迅速な対応が可能であり、ICUや救急部も整備されており、緊急事態が生じた際の体制も整っている。さらに、検査機器や設備も充実しており、それらを評価項目に取り入れた臨床試験にも対応できることも重要な利点であると言える。

その一方で、厳密に時間や手順を管理された薬物動態試験は、大学病院に限らず、通常の病棟業務の中で実施するには馴染まない。また、病棟で試験に利用できる病床数は限られるため、複数の患者を一度に実施することは困難である。当院では、2006年から一般病棟を利用した薬物動態試験を開始するとともに、2010年5月にPhase I Unit (16床)を開設した。これまでの当院の取り組みについて紹介する。

2. 複数の診療科で実施した病態時薬物動態試験

大学病院では、同一疾患あるいは病態を呈する疾患を複数の診療科で担当していることがある。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験を例に挙げると、腎機能障害の患者は、原疾患の違いにより糖尿病内科や腎・高血圧内科など、複数の診療科で診療を受けている。当院では、診療科ごとに治験の実施可能性を検討するのではなく、臨床薬理センターが中心となって各診療科と治験依頼者、また院内の関係各部署との調整を行っている。このようにして、複数の診療科が参加して1契約で実施できた治験が、平成18(2006)年度から平成24(2012)年度に契約した治験の中に9試験(9/20)あった。その内訳をFig.1に示す。神経疾患の治験では、患者を対象とした第I相試験に続いて、第II相、第III相試験も同じ2科で実施することができた。

複数の診療科で実施する一番のメリットは、被験者を短期間にエントリーできるということである。その際、各診療科での実施時期の調整や進捗の連絡は臨床薬理センターが行い、円滑な実施に貢献できた。

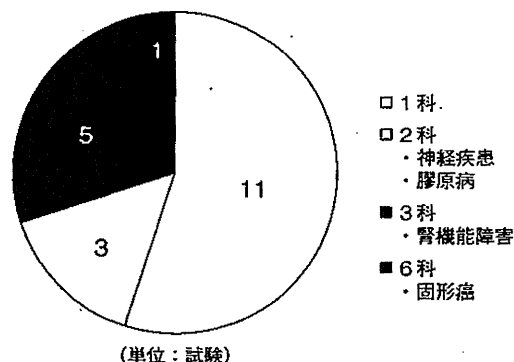


Fig. 1 病態時薬物動態試験1試験あたりの診療科数 (平成18年度~24年度契約治験)
(責任医師, 分担医師として参加した診療科数)

3. Phase I Unit を利用した病態時薬物動態試験

Phase I Unit で試験を実施するための準備および運用や実施体制については、大学病院特有の課題やメリットがあった。

① スタッフの確保

第I相試験専用病棟として開設したPhase I Unit は、試験のスケジュールに合わせて自由に病床を利用できるというメリットがある反面、常に入院患者が滞在しているわけではないため、実施期間中のみ病棟を管理するためのスタッフを配置することが必要となる。臨床薬理センターのCRC (Clinical Research Coordinator) もPhase I Unitでの試験実施に携わっているが、夜勤も含めた必要スタッフ数をまかなうことはできない。そこで、実施期間中には看護部に日勤・夜勤の看護師を要請し、協力して試験の実施を支援している。

当院で看護師を要請する際は、次のような手順となる。試験実施(入院期間)の約2カ月前に、看護部へ必要人数や勤務日を記載した資料を提出する。看護部から臨床薬理センターへ勤務者のリストが届くと、CRCが支援に来る看護師に対して試験内容や業務手順を説明する。日常の診療とは異なる点として、治験実施計画書から逸脱しないように注意することが必要であり、決められた手順が何故そのようにしなければならないかも含めて説明している。看護師への説明には、時間の流れに沿って業務を把握しやす

* 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター
〒791-0295 東温市志津川 454

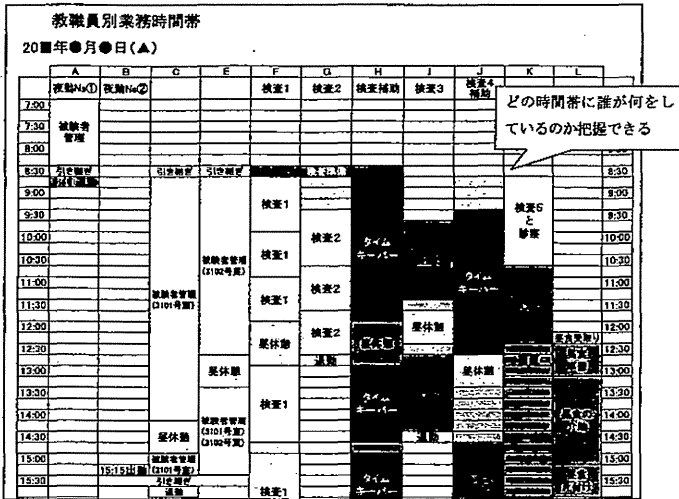


Fig. 2-1 業務分担図

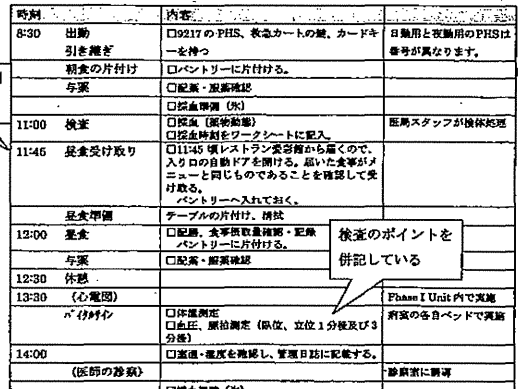


Fig. 2-2 業務フロー

Fig. 2 看護師への説明用資料

いように工夫した資料を作成して利用した (Fig. 2)。

病態時薬物動態試験の場合は、被験者が外来で事前検査を行った後に入院することが多い。外来での被験者対応はCRCが行うため、被験者から聴取した情報を基に、看護師のCRCが入院中のケアプランの立案を行っている。それをCRCから支援に来る看護師に引き継ぎを行い、日勤と夜勤の引き継ぎにもCRCが参加している。このようにして、入院中に生じた生活上の問題点の把握と迅速な解決にもCRCが関与し、治験実施に支障をきたすことのないように配慮を行っている。

これまでPhase I Unitで実施した試験で、同じ看護師が繰り返し支援に来ることがあった。Phase I Unitで行われている治験がどのようなものかすでに理解しているため、説明にかかるCRCの負担は軽減した。支援に来る看護師が業務に慣れることで、心理的な負担が軽減していると考えている。しかし、次々と新しいスタッフが支援に来たとしても、それは多くの院内スタッフに臨床試験を知ってもらいよい機会になっていると考えている。一般病棟でなければ実施できない治験もあることから、治験について知っているスタッフが院内の各部署に勤務しているという事は、CRCにとっては心強い存在である。

② 電子カルテの利用

Phase I Unitへの入院は保険診療を併用しないため、電子カルテ上で処方や検査オーダーを行う際には患者とは区別が必要になる。そのため、患者がすでに持っているカルテのIDを使用せず、治験ボランティアとしてのID番号を新たに取得して使用している。

③ 緊急時の支援体制

大学病院には重症の患者が多く、緊急時の連絡体制や処置には十分な体制がある。しかし、Phase I Unitでそのような事態が生じることは非常に稀であり、いざという時に

備えた訓練が必要となる。当院では、CRCがシナリオを作成し、体調不良を訴える被験者の発見から応援要請、救急部への搬送を訓練として実施した。このような訓練は繰り返し実施し、定期的な手順を見直すことが重要である。不測の事態にも迅速かつ的確に対応できるようにしたい。

4. 一般病棟で実施するメリット

Phase I Unitでは、病状が安定した患者を対象とした試験を実施している。一方、一般病棟では重症度の高い患者を対象とした治験実施が可能である。病棟に勤務するスタッフは、その疾患領域のケアに精通しており、診療科に特有な検査機器や資材が揃っていることは、病棟で実施するメリットであると考えている。

また、一般病棟で実施する場合は、急なスケジュールの変更に柔軟に対応できる。病態時薬物動態試験では、治験参加への同意が得られ、かつ選択基準・除外基準にも合う患者をリクルートすることが容易ではない。健康人のようにスケジュールに合う被験者を募集するのではなく、被験者のスケジュールに合わせた実施が必要になる場合は、一般病棟での実施を選択することになる。

このようにPhase I Unitでの実施が難しい治験では、一般病棟を選択している。

5. おわりに

例に挙げた以外にも、次相の試験を見据えて治験薬や機器についてアドバイスできる対象疾患専門医が治験責任医師・分担医師としてチームに参加するなど、薬物動態試験において大学病院に期待されていることは数多く挙げられる。Phase I Unitと病棟にはそれぞれのメリットがあり、試験の内容によって選択できるという点で、当院は恵まれた実施環境を備えている。大学病院の特徴を活かした薬物動態試験のために、これまでの経験を踏まえてさらに実施体制を強固なものとして、日本の創薬の発展に貢献したい。

〈記録〉第33回 日本臨床薬理学会学術総会 2012年11月29日~12月1日 沖縄
シンポジウム20: 我が国の早期臨床試験が国際的に認められるために

2. POC 試験: 後期臨床試験を成功させるために

野元正弘*

1. はじめに

POC (proof of concept) 試験は、開発中の薬物の有効性を実証する試験である。一般にはI相試験だけで実証することは難しいため、早期II相試験まで含める。有効性の実証には、対象となる疾患や病態の確認とともに、適切な投与量の目安を検討する必要がある。これまでわが国での臨床試験は、海外で行った臨床試験を基に、試験計画を立てて実施する「確認」の治験が主であり、有効性や目安となる用量を検討するPOC試験は終了していた。今後、早期臨床試験を日本で行うためには、POC試験を日本国内で行い世界に発信することが必要となる。本稿では「後期臨床試験を成功させて」、「わが国の早期臨床試験が国際的に認められるために」、どのようなPOC試験を進めるべきかを述べる。

2. POC 試験では何を決めるべきか

POC試験は「薬物の有効性を実証する試験」と定義されており、I相試験で確認された安全性を基に、患者被験者で疾患、あるいは病態に対して有効性を確認する。検討する課題は複数あるが、まず、1. 対象となる疾患を決める。同時に、2. Endpoints (biomarker) を決める、3. 適切な最高用量を決める。一般にはII相試験の前半部分として実施するが、それ以後であっても必要があれば追加で実施することにより、後期試験を成功させることができるため、4. いつPOCを決めるべきか、が次いで挙げられる。

対象となる疾患は、薬理作用から予想できる。免疫抑制作用が中心の作用であれば自己免疫疾患や移植医療への応用が期待できる。効果が予想される疾患のうち、治療薬の貢献、満足度の低い疾患 (unmet disorders) がとくに対象となる。希少疾患では十分な治療薬のないことが多く、社会的なニーズは高い。一方、希少疾患の治験では症例の集積性は低いために、被験

者を確保するために大学病院など、基幹病院による全国的な治験ネットワークの整備が必要である。薬理作用から効果は予想されるが、有用性については臨床試験を実施して初めて確認できる。このために効果が予想される複数の疾患あるいは病態で比較的に少数例で試験を行い、有用性を見通しを立て後期試験へ移るとよい。健康被験者と患者被験者では、自律神経障害が起こると薬物の吸収に差が生じるため、薬物動態にも違いが生じる。このため採血時間や服用時間の調整が必要となる。

Biomarker は、採血等で簡単に検査できる検体で検討できると最もよい。髄液や関節液等での評価は2次 endpoint としては採用できることもあるが、すべての被験者で採取することは困難であるため、1次 endpoint には採用しにくい。症状で評価する時には、診察や聞き取り等による評価が1次 endpoint となるので、評価者のバラつきと研修が課題となる。たとえば、アルツハイマー病であれば、記憶力を改善する作用、注意力を改善する作用、妄想などの問題症状を改善する作用、合併して起こる運動症状を改善する作用など、一つの疾患でも多くの症状があり、ターゲットとする症状を決める試験でもある。このような endpoint を設定する時には、グローバル試験で用いる臨床評価方法に慣れている地域と施設を選択し、担当の評価者には全員に研修を受けてもらうことが勧められる。

用量についてはI相試験ではNOAEL (無毒性量 No Observed Adverse Effect Level)、あるいはMABEL (最小予測生物学的影響量 Minimum Anticipated Biological Effect Level) を参考に開始用量を判定している。POC試験では治療として採用すべき最小用量と最高用量の目安を決めることが求められる。不可逆性の有害事象は避けなければならないが、薬理作用として起こる副作用については、効果と有害事象のバランスを確認して最高用量を決めることが求められる。このため、最高用量を見極めるには当該疾患と開発する薬物に十分な知識と経験を持つ診療研究グルー

* 愛媛大学大学院病態治療内科
〒791-0295 東温市志津川 454

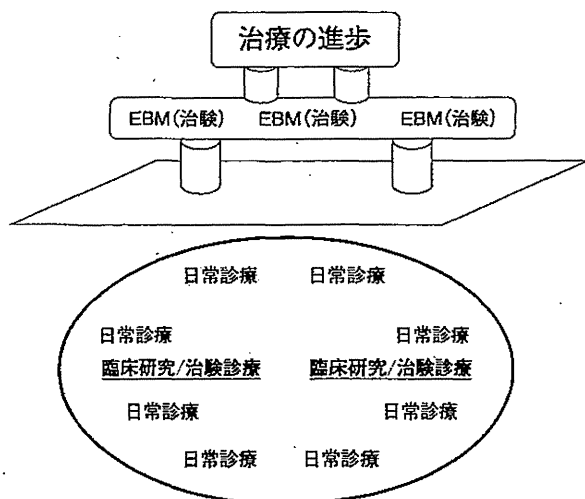


Fig. 臨床研究と日常診療

プが必須であり、参加して下さる被験者のフォローが重要である。

一般には I 相と II 相の間で POC 試験を行っている。しかし、II 相試験中に検討事項が発生した時には、II 相試験の途中でであっても再度 POC 試験の実施が望ましい。Biomarker の変更、服薬時間と食事との関係、併用薬との重大な相互作用、投与量や投与時期など、POC 試験を再度行い、よりよいプロトコールへの変更を行うことが III 相試験の成功へつながる。

POC 試験の実施では試験を担当する investigator への適切な情報提供が重要である。前臨床試験の結果から対象となる疾患やターゲットとなる症状を決めるが、ヒトと実験動物では反応は異なり、また疾患モデ

ルと疾患での反応も必ずしも同じではない。開発計画において前臨床試験結果からの理論の組み立てと効果の予想は重要であるが、予想よりも効果が低いことや、予想した効果以外の作用がみられることは少なくない。このために POC 試験では endpoint を 1 つに確定しないほうがよい。基本的な薬理作用は必要であるが、endpoint は臨床試験の中で検討することも必要である。また同時に評価できない複数のターゲットが予想される時には、2 つの POC 試験を実施することも考える。Phase I → Phase II → Phase III となるべく短時間で進めることは重要であるが、複数の POC 試験を同時に走らせることも検討してよい。First-in-Human とともに、First-in-Patient は安全性とともに、ターゲットとする症状や効果を探す試験であることを強調したい。

POC 試験では研究対象薬の最も有効な患者群を確認するが、同じ病態であっても治療薬が有効な一群は使用中に明らかとなるため、日常診療時に常に新しい臨床研究を行い、対象疾患と治療薬の開発に熟練した研究チームの育成が必須である (Fig)。一方、日本では各分野専門医が整備され研修システムも整備されている。グローバル試験での地域別の解析では日本の臨床試験は治療薬の効果と副作用を示すレベルの高さが示されている。このことから今後の日本の臨床試験は POC 試験など、早期の少数の試験で開発薬の効果と副作用を明らかにし、グローバル開発に貢献することが最も求められる分野と考えている。

世界へ貢献する医学・医療の研究

野元 正弘

〔日内会誌 102:1905~1906, 2013〕

Key words 新薬開発と技術革新, 国際貢献, 神経疾患

神経疾患はこの20年間に多くの薬が開発され、現在は最も治療薬の豊富な分野となった。このため正確な診断とともに治療薬の適切な使用が、患者のQOL (quality of life) や予後を左右するようになってきている。今回はトピックスとして「神経疾患の新しい治療」が取り上げられている。神経疾患には有病率の高いcommon diseaseと、希少疾患の神経難病や筋疾患、代謝性疾患があり、いずれにおいても新しい治療が精力的に研究開発されている。common diseaseでは脳血管障害や頭痛、認知症が挙げられる。血管障害の発症および再発予防では降圧薬による予防効果が確認されてきたが、近年は抗凝固薬による再発予防効果と出血等のリスクのエビデンスが確認されている。最近の話題はグローバル臨床試験であり、世界的に臨床試験の実施体制が整備されて地域や国別の特徴が明らかとなり、日本の臨床研究の質の高さが示されている。認知症でも新しいコリンエステラーゼ阻害薬が開発され、さらに細胞死の原因に対する治療研究が進んでいる。Parkinson病ではアセチルコリン受容体、ドパミン受容体、グルタメイト受容体に続いて、アデノシン受容体に作用するイストラテ

フィルムが世界で初めて日本で開発され承認された。また、drug delivery system (DDS) の研究により経皮薬が開発され、治療効果の一層の改善が期待される。神経変性疾患に対する新しい治療薬として、Alzheimer病の神経細胞死の原因とされるアミロイドβタンパク (A-β) を、抗体を用いて除去し神経変性を抑制する治療薬が研究され、軽度の症例では効果が確認された。Parkinson病ではα-synucleinが、小脳変性症ではataxinが、神経変性を起こす異常沈着タンパク質として研究されており、今後の新しい治療への展望が開かれ発展が期待される。また運動ニューロン疾患に対しても抗体薬による臨床研究が開始されている。免疫性疾患でも大きな進歩がみられている。IVIg (intravenous immunoglobulin) の大量点滴投与はGuillain-Barré症候群とともに慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIPD) に対して採用され、予後の大きな改善につながっている。最近では副腎皮質ホルモン薬で難治性の多発性筋炎に対しても承認され、また全身型重症筋無力症も適応が追加された。免疫抑制薬のタクロリムスやシクロスポリンは移植での臨床応用が開始され、現在では重症筋無力症にも適応拡大

愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科学

New and Future Treatments for Neurological Disorders—Knowledge Essential to Daily Clinics and Future Prospects. Editorial: Global contribution of medical innovation in Japan.

Masahiro Nomoto: Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine, Japan.

