

平成 28 年度日本医療研究開発機構研究費（創薬基盤推進研究事業）
研究開発課題名：産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究

平成 28 年度（2016 年度）国内基盤技術調査
「線維性疾患に関する医療ニーズ調査」

【連絡先】

(公財) ヒューマンサイエンス振興財団 事務局担当：山下 剛一
TEL：03-5823-0361 FAX：03-5823-0363 E-mail：yamashita@tyo.jhsf.or.jp

1. はじめに

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 (HS 財団) では、1986 年度 (昭和 61 年度) より、厚生科学研究費補助金を活用し、医療・医薬等いわゆるヒューマンサイエンスにおける研究開発の分野で、産学官が協力して実施する官民共同プロジェクトを推進してきた。

平成 28 年度 (2016 年度) は、日本医療研究開発機構研究費 (創薬基盤推進研究事業) 「研究開発課題名：産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究」として調査研究を実施した。その分担研究の一つである「分担課題 1：医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供」を担当する「医療ニーズ調査班」では、創薬に取り組むべき疾患を明らかにし、その疾患の創薬ニーズや産学官が共同で実施すべき課題等を明らかにするために、医療ニーズ調査を行った。

本調査では、一昨年度 (平成 26 年度) に実施した「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」(アンケート調査) において、新たな医薬品・医療機器の開発が急務との回答が目立った特発性間質性肺炎などの難病のうち、多くの臓器で問題となる線維性疾患 * を取り上げ、アンケートとヒアリングを実施し、分析を行った。

*線維性疾患：臓器線維症、線維化疾患とも言われ、慢性的な炎症状態にある臓器で、I 型コラーゲンなどの膠原線維が進行性に沈着し、再生が不可能になる疾患 (例えば肝硬変、糖尿病性腎症、肺線維症など) とされています。しかし、その発症や進展機序の詳細は不明です。

2. 調査の内容

一般社団法人日本肝臓学会、一般社団法人日本腎臓学会、一般社団法人日本呼吸器学会の各専門医 1,500 名ずつ (合計 4,500 名) を調査対象として、アンケート調査を実施した。調査は郵送にて依頼し、WEB サイトにて回答を受け付け、146 件の回答を得た。アンケートでは、「日常遭遇する線維性疾患と診断・治療」、「線維性疾患についての現在の薬剤 (医薬品) 貢献度と、今後の医薬品及び治療法の開発」、「今後期待する医薬品・治療法」について質問を行った。アンケート結果については、線維性疾患に関する専門家にヒアリングを行い、両調査で得られた結果を医療ニーズ調査班で分析し、まとめた。

3. 調査の結果

(1) 肝臓領域

日常遭遇する頻度が最も多い線維性疾患は肝硬変であった。エラストグラフィやファイブロスキャンといった医療機器によって、比較的簡便に診断できることが、この結果に繋がった可能性がある。次に多い線維性疾患は、NASH であったが、実際の臨床では回答数ほど NASH 患者は多くないとの指摘があった。

診断方法及び病態進行のモニタリングに関するアンケート結果は概ね同じ結果となり、確定診断である生検ではなく、症状・兆候の確認、血液生化学的検査、血液学的検査、線維化マーカー及び画像診断などを組み合わせた総合的な診断が実施されていた。理由として、生検の侵襲性、採取部位による誤差や観察者間誤差があること、非侵襲的な画像検査や線維化検査において適切な検査が確立されてい

いことなどが考えられた。

線維性疾患の治療方法としては、線維化の治療を優先するとの回答は6.8%であり、線維性疾患における薬剤貢献度が38.1%であったことから、線維化治療が十分ではないと考えられた。その一方で、原疾患の治療を優先するとの回答が多かった。その理由として、C型肝炎ウイルス排除可能な治療の進展や、アルコール性肝炎及びNASHの適切なコントロールが可能な現状が考えられた。

新薬の開発における臨床試験で解決すべき重要な課題は、プライマリーエンドポイントの設定、新たな診断手法や診断機器の開発、線維化の診断及び薬剤の有効性評価に係るサロゲートエンドポイント・バイオマーカーの設定であった。

現状の確定診断のゴールドスタンダードである肝生検に伴う様々な問題点の解決策として、コラーゲンの蓄積、M2BPGi、エラストグラフィ及びファイブロスキャンなどの肝線維化マーカーが開発され、非侵襲的な評価に用いられている。しかし、これらは肝線維化の状態である肝硬変の進行度を評価するものであり、治療効果の判定はできない。StageF2からF1に、F1からF0への減少を反映できるような肝線維化マーカーの開発が重要である。

肝臓、腎臓及び呼吸器領域の線維性疾患の少なくとも一部の疾患には共通のメカニズムがあると考えられる。想定される治療薬の作用プロファイルは、炎症抑制、線維芽細胞の活性化抑制または活性化細胞の減少、抗線維化薬及び線維溶解薬などであった。今後の治療は、根本治療を目指し、線維化の抑制・除去及び組織の再生により崩壊した肝臓の組織構造を正常化する治療である。

(2) 腎臓領域

腎臓専門医が最も多く遭遇する線維性疾患は、慢性腎臓病であった。糖尿病性腎症及び腎硬化症も多く、遭遇する線維性疾患の上位を占めた。なお、糖尿病性腎症は加齢に伴う腎硬化症との混合病態であるDiabetic Kidney Disease (DKD)が主流になっているとの指摘があった。

診断方法として多く挙げられたのは症状・兆候の確認、尿検査、血液生化学的検査及び腎機能検査であった。現在、血中線維化マーカーを始め尿検査、画像検査も含めて、線維化を腎生検以外で正確に診断できる方法は無い。定量的非侵襲的な線維化の評価に向けて、腎臓の全体像を生きた状態で観察できる方法として、MRI画像解析の今後の研究進展と実用化が期待される。

線維性疾患に対する現状の治療法として、原疾患の治療を優先する回答が多かった一方で、線維化の治療を優先する回答は少なく、半数近くがあまり優先しない、もしくは実施しないであった。共通の病態進行経路である線維化に介入できる薬剤が無く、線維化に対して確立した治療法がない現状が浮かびあがった。

新薬開発に関して解決すべき重要な課題として、「特に重要」の回答が最も多かったのはプライマリーエンドポイントの設定で、次いでサロゲートエンドポイント及びバイオマーカーの設定であった。現在、臨床試験では末期腎不全や総死亡などハードエンドポイントが求められており、多数の患者リクルートと長期のフォローが必要であり、莫大な労力と経費がかかるために、新薬開発が遅滞している。本邦を含めグローバルで、一定期間におけるeGFRの経過をサロゲートエンドポイントとして臨床試験に適用できないか検討されている。

腎臓の線維化に関して、最終的病状に至る過程(Final Common Pathway)が提言されており、線維化は線維芽細胞が活性化されて細胞の基質を乱す状態なので、その最終段階では共通のメカニズムがあると考えられた。したがって、線維化の最終段階にある線維芽細胞に直接介入するような治療であれば、全ての疾患に共通する治療法が開発が可能となる。炎症抑制、抗酸化、TGFβなど既知の標的とともに、腎臓領域で期待される開発中の薬剤として、HIF刺激薬、Nrf2刺激薬がヒアリングで挙げられた。

腎臓の線維化は細胞ごとに、不可逆となる時点(Point of no return)があることが知られている。細胞の変化の態様により、線維化が治癒過程の一環であるか、不可逆性の過程として組織修復を阻害しているかが異なってくる可能性があり、Point of no returnを見分けることが重要である。なお、線維化の部位について、糸球体硬化と尿細管間質の線維化は相互に作用しながら進行するので、創薬研究の対象としてどちらも重要である。ただし、腎臓の容積の大半が尿細管間質であることを考えると、尿細管間質の線維化抑制がより効果的と考えられる。

(3) 呼吸器領域

日常遭遇する疾患として最も多いのは、特発性肺線維症であった。アンケート結果では、少数ながら呼吸器以外の臓器・組織の線維性疾患にも遭遇するとの回答があったが、膠原病や強皮症の患者で、呼吸器の線維化が現れる場合があることが影響したものと考えられる。

診断については、肺生検は、症状により実施されるに留まっていた。その理由として、肝臓や腎臓の生検と比べて高リスクであること、実施可能な医療施設が少ないことなどが考えられた。非外科的な画像診断は、診断及びモニタリング時に幅広く使用されていたものの、画像診断では病態の悪化度の推定、特に肺機能の推量や予後予測は難しい。病態の悪化度の測定が可能である呼吸機能検査、特に努力性肺活量（以下、FVC）は予後との関連が強く臨床上的エンドポイントとしても重要である。しかし、必ずしも全ての医療施設で測定可能な体制が整っておらず、また、初期の変化の把握には不適であり、重度の患者では測定が困難などの理由から、呼吸機能検査の実施率はそれほど高くなかった。

治療では、多くの回答者が主訴の緩和を重視していたが、見かけの症状緩和は必ずしも良い結果には繋がらないとの研究報告もある。線維化の治療については、進行抑制が前提である現在の抗線維化薬では、有効性に限界があるとする回答が目立った。その理由として、患者が期待するのは症状の改善であるが、既存の抗線維化薬ではその効果を実感しづらいため、患者自らが服薬を中断したり、医師が積極的に使用しなかったりする可能性が考えられた。また、FVCの評価体制が未確立の施設では、抗線維化薬の使用に制約を感じている可能性もある。しかし、肺線維症において早期治療・早期進行抑制は重要であり、抗線維化薬を早期から使用することが望ましい。

新薬開発に向けての最大の課題は、予後予測マーカーであった。本来エンドポイントとして設定すべきは生存期間の延長であるが、それに対するサロゲートマーカーが求められている。FVCもエンドポイントとして重要な指標であるが、初期段階ではFVCの変化は現れないことや、追跡調査期間を長期に設定しなければならないことが制約になっている。また、既に抗線維化薬が2剤上市されているため、プラセボ群を設定する場合はクロスオーバー試験を導入するなど治験デザインの工夫が必要である。

今後の治療法については、最終目標は生存期間の延長であるものの、現状では医師や患者にとって症状の改善も実感できる薬剤が求められていた。また、既存薬について、十分な体制が整った医療施設以外でも安全に使用でき、患者負担の少ない安価な薬剤が求められていた。

一般的に線維化は組織の過度なリモデリングであり、肺では年齢の関与が大きいと考えられている。加齢に加え、間質性肺炎では喫煙も危険因子として報告されており、非特異性間質性肺炎では炎症との関連性も注目されている。

4. おわりに

現状では線維性疾患の診断や治療は極めて不十分であり、有効な治療薬も乏しい実態が、今回の調査で改めて明らかになった。

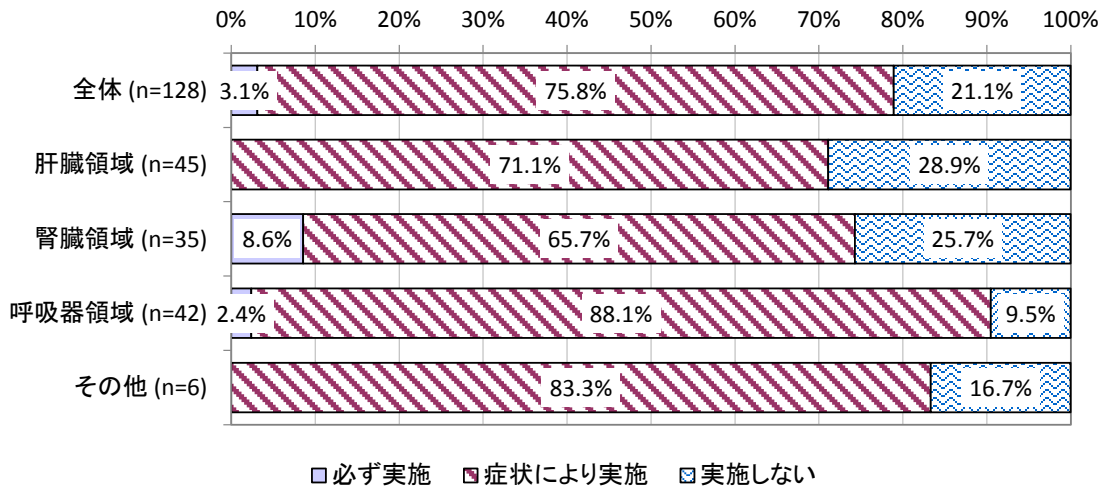
有効な新薬の開発には、診断方法、並びに、プライマリーエンドポイント、サロゲートエンドポイント、バイオマーカー等、治療の有効性の臨床評価方法の検討が必須であり、早期の確立が望まれる。そのためには、官学そして産が強く連携して診断方法や臨床評価方法の確立を目指す必要がある。例えば、現在日本腎臓学会主導で、腎死等のハードエンドポイントに代替し得るサロゲートエンドポイントが検討されており、このような取り組みが線維性疾患等の新薬開発には必須と考えられる。

さらに、肝臓、腎臓、呼吸器の線維性疾患のみならず、心不全、膠原病に合併する線維性疾患、強皮症等を含めた線維性疾患全般に亘る発生と進行のメカニズム、適切な診断方法、治療薬開発の指標の確立も求められる。これらの課題を解決していくためにも、産学官の協力と連携が益々重要であり、今回の調査結果が活用されれば幸甚である。

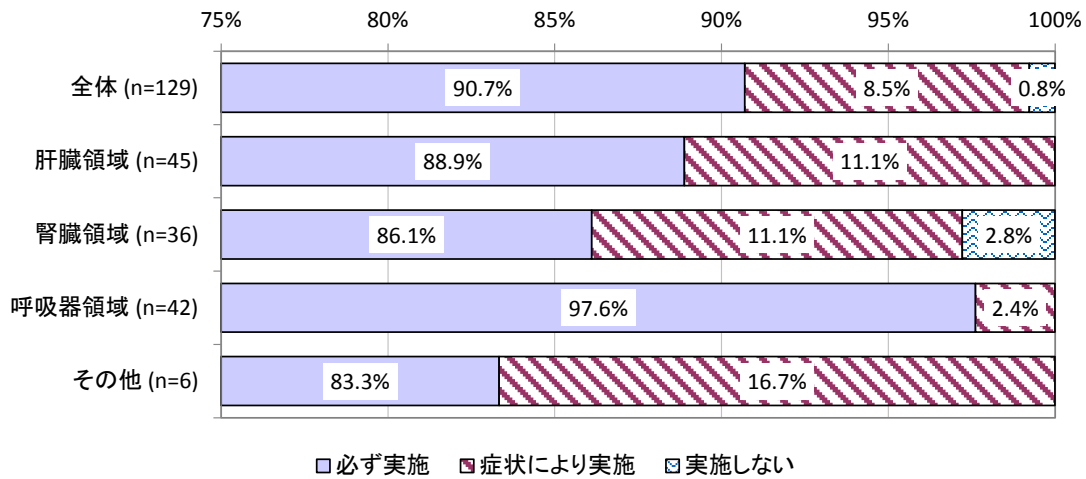
以上

○線維性疾患を診断する際の主な診断方法

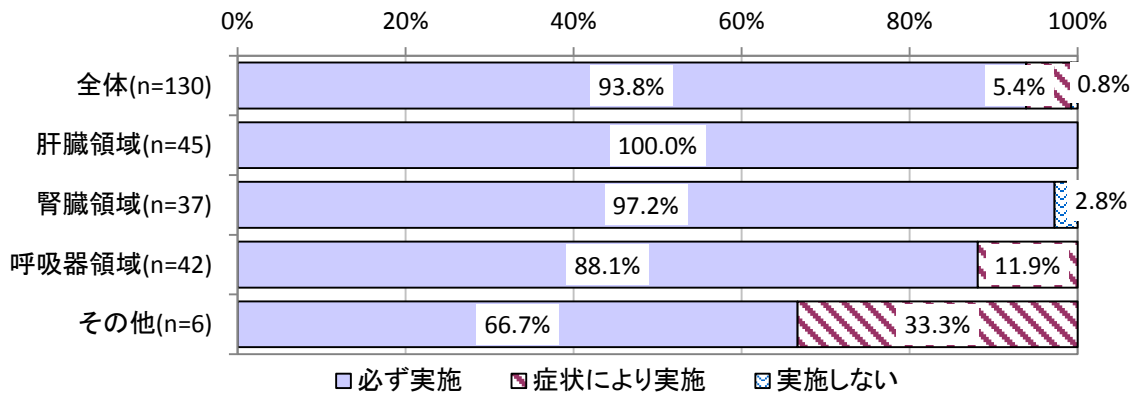
図表－１ 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<生検>



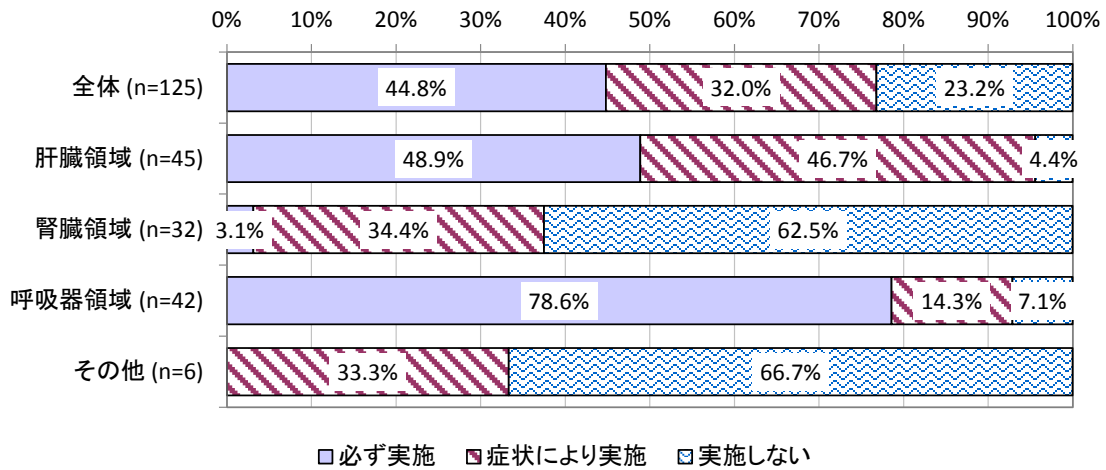
図表－２ 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<症状・兆候の確認>



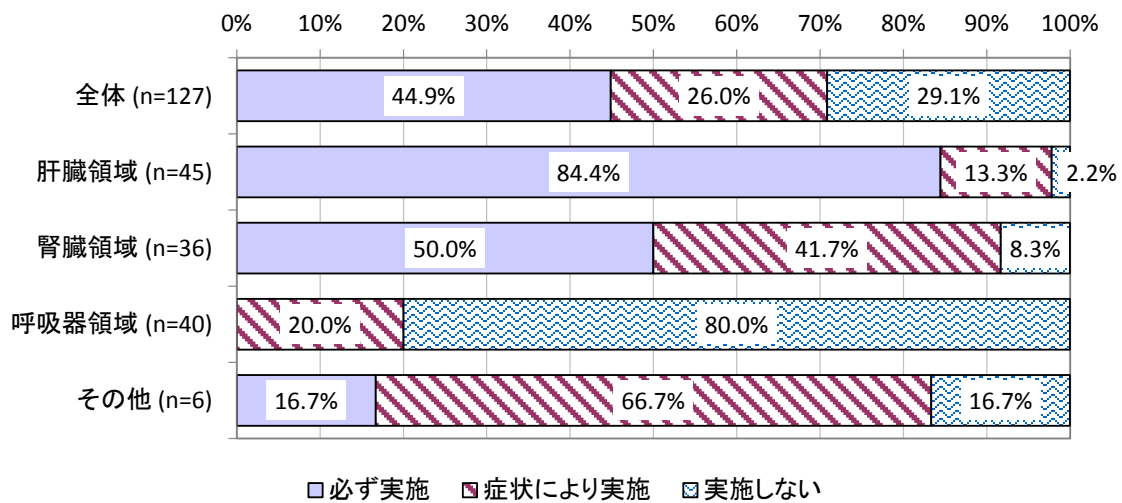
図表－３ 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<血液生化学>



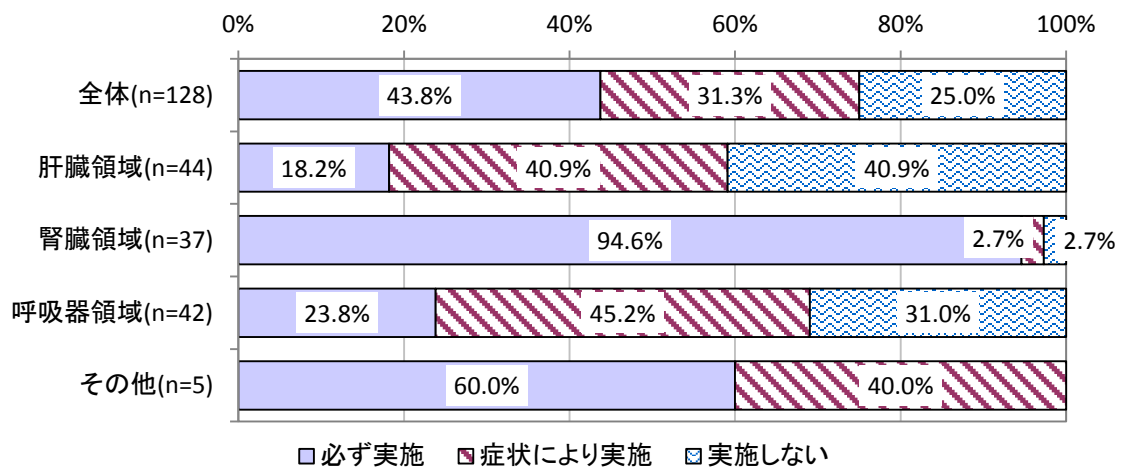
図表－４ 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<血中線維化マーカー>



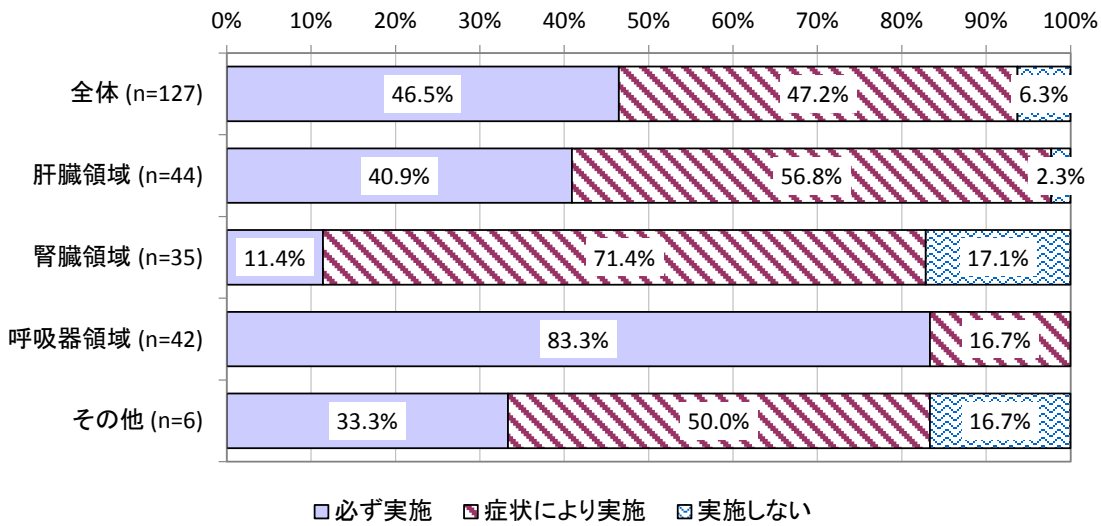
図表－５ 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<超音波検査（エラストグラフィ含む）>



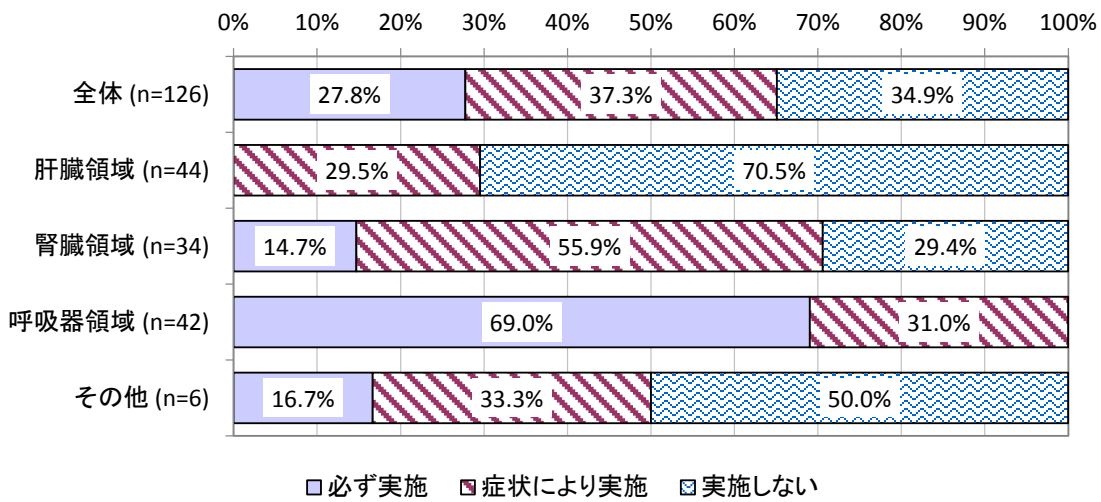
図表－６ 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<尿検査>



図表一七 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<コンピュータ断層撮影>

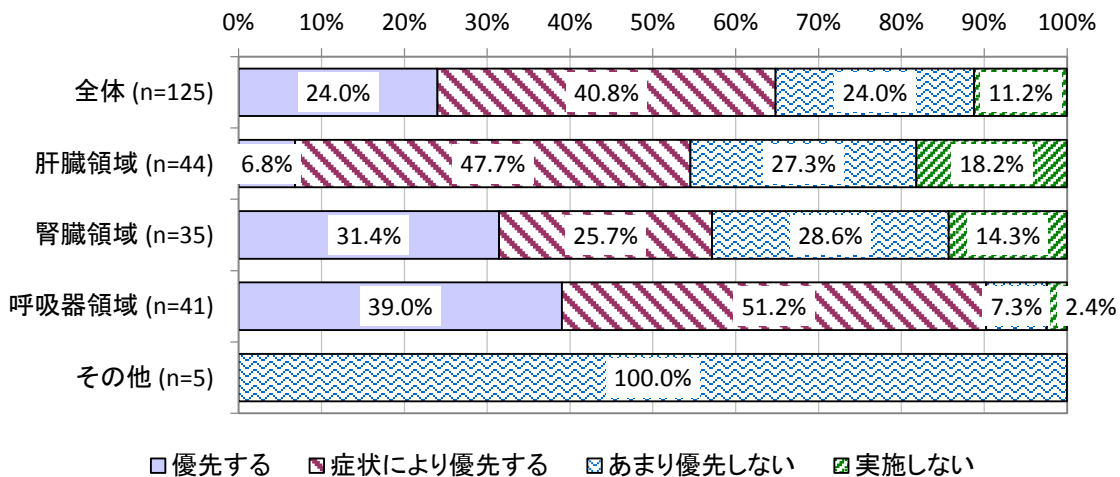


図表一八 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<呼吸機能検査・血中ガス分析>

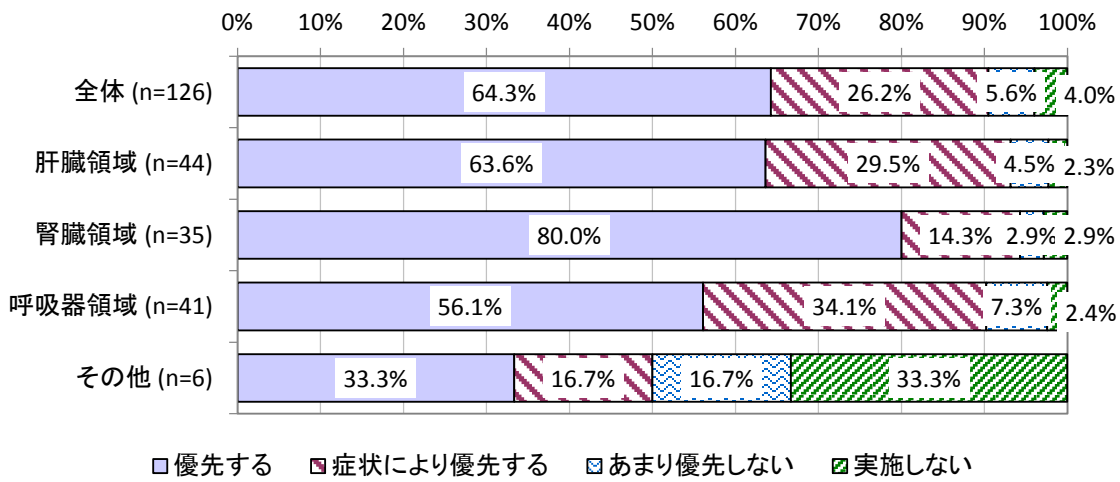


○現在実施している線維性疾患の治療

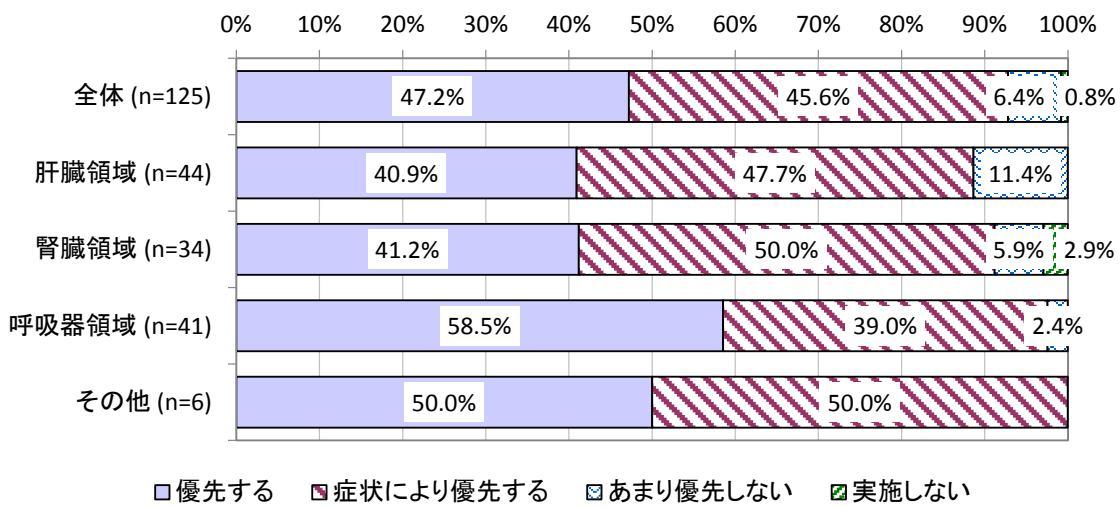
図表一九 現在行っている治療<線維化の治療>



図表－１０ 現在行っている治療＜原疾患の治療＞



図表－１１ 現在行っている治療＜主訴の緩和＞



○薬剤（医薬品）の治療への貢献度

図表－１２ 我が国における、線維性疾患全般に対する「薬剤（医薬品）の治療への貢献度」

