

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）

## 国内基盤技術調査報告書

「線維性疾患に関する医療ニーズ調査」

公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

本報告書は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の【創薬基盤推進研究事業】による委託研究として、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団が実施した平成 28 年度「産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究」の成果を取りまとめたものです。

発行元の許可なくして転載・複製を禁じます。

## はしがき

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、昭和 61 年度（1986 年度）より、厚生科学研究費補助金を活用し、当初、我が国の基盤技術に関する調査を行って来ました。その後、社会的に重要な 60 疾患に対する治療満足度、薬剤貢献度の内科医等を対象とするアンケート調査、いわゆる「医療ニーズ調査」を 1994 年度から約 5 年おきに継続的に実施して来ています。そして、その結果は、総合科学技術会議、日本製薬工業協会及び製薬企業等各社のアニュアルレポート等で引用され多方面で活用されています。

本報告書は、平成 26 年度（2014 年度）の医療ニーズ調査において、新たな医薬品・医療機器の開発が急務との回答が多かった難病（特発性間質性肺炎）のうち、多くの臓器で問題となる線維性疾患\*について、平成 28 年度（2016 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）の委託研究として、医療ニーズ調査班がアンケート調査とヒアリング調査を行ってまとめた報告書です。

初めに、線維性疾患の頻度が高い肝臓、腎臓、呼吸器の各専門の先生にアンケートを行い、日常遭遇する線維性疾患と現状の診断と治療、今後期待する医薬品や治療法の開発などについてお聞きしました。次に、線維性疾患に関するご専門の先生に、そのアンケート結果をお持ちしてヒアリングを行い、医療ニーズ調査班でまとめました。

本調査結果が、線維性疾患に対して、医療ニーズに合った医薬品、医療機器等の研究開発につながることを期待しています。

ご多用のところ、アンケート調査ならびにヒアリング調査にご協力いただきました各先生方に深甚の謝意を表します。また、本報告書が関係する多くの分野でご活用いただければ幸いに存じます。

2017 年 3 月

公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

---

\*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。

ヒアリング調査にご協力いただいた先生方（五十音順、敬称略）

日本医科大学医学研究科 呼吸器内科学分野	教授	吾妻 安良太
順天堂大学医学部 消化器内科学講座	先任 准教授	池嶋 健一
東海大学医学部 マトリックス医学生物学センター	教授・ センター長	稲垣 豊
埼玉医科大学医学部 腎臓内科	教授	岡田 浩一
神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科	副院長・ 部長	小倉 高志
東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科	教授	南学 正臣
結核予防会	常務理事	貫和 敏博
京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学	教授	柳田 素子
奈良県立医科大学 消化器・内分泌代謝内科	教授	吉治 仁志

調査・執筆にご協力いただいた方々  
 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団  
 医療ニーズ調査班

		(敬称略)
旭化成ファーマ株式会社	薬事部	成瀬 寛俊 (リーダー)
第一三共株式会社	研究開発本部 研究統括部	西田 健一 (サブリーダー)
ゼリア新薬工業株式会社	中央研究所 コンシューマーヘルスケア研究部	鈴木 将光 (サブリーダー)
株式会社エスアールディ		田澤 博実
NRI ワークプレイスサービス株式会社	インフォメーションサービスグループ	正路 章子
杏林製薬株式会社	プロダクトポートフォリオ企画部 課長	迫江 康彦
慶応義塾大学	先端生命科学研究所	栗本 忠
塩野義製薬株式会社	医薬研究本部グローバルイノベーションオフィス	泊 真介
大日本住友製薬株式会社	創薬開発研究所	長嶺 純
田辺三菱製薬株式会社	創薬本部 フロンティア疾患領域創薬ユニット	松浦 寛
中外製薬株式会社	プロジェクト・ライフサイクルマネジメントユニット プライマリ・ライフサイクルマネジメント部	小久保 博雅
中外製薬株式会社	研究本部 創薬企画推進部	須藤 正幸
東レ株式会社	医薬研究所	新田 亜衣子
東レ株式会社	医薬事業開発部	木綿 しのぶ
公立大学法人横浜市立大学		上西 憲明
株式会社リハヘルタス・コンサルティング		中村 誠
株式会社リハヘルタス・コンサルティング		菊池 雄一郎
株式会社リハヘルタス・コンサルティング		武石 和代
公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団	研究企画部	山下 剛一 (研究分担者)

# 目次

はしがき.....	i
第1章 調査の概要.....	1
1-1 調査の背景と目的.....	1
1-2 調査の方法.....	1
(1) アンケート調査.....	1
(2) ヒアリング調査.....	1
1-3 調査結果の概要.....	2
(1) アンケート回答者数.....	2
(2) アンケート回答者の属性.....	3
(3) アンケート結果.....	5
(4) ヒアリング結果.....	5
第2章 肝臓領域.....	6
2-1 アンケート調査.....	6
(1) 日常遭遇する線維性疾患.....	6
(2) 診断.....	8
(3) 線維性疾患の治療.....	15
(4) 新薬開発.....	19
(5) 薬剤や治療法の開発.....	20
(6) 線維化のメカニズム.....	25
(7) 自由意見.....	27
2-2 ヒアリング調査.....	28
(1) 調査概要.....	28
(2) ヒアリング結果.....	30
2-3 肝臓領域のまとめ.....	34
第3章 腎臓領域.....	36
3-1 アンケート調査.....	36
(1) 日常遭遇する線維性疾患.....	36
(2) 診断.....	38
(3) 線維性疾患の治療.....	44
(4) 新薬開発.....	48
(5) 薬剤や治療法の開発.....	49
(6) 線維化のメカニズム.....	55
(7) 自由意見.....	57
3-2 ヒアリング調査.....	58

(1) 調査概要.....	58
(2) ヒアリング結果.....	60
3-3 腎臓領域のまとめ.....	64
第4章 呼吸器領域.....	66
4-1 アンケート調査.....	66
(1) 日常遭遇する線維性疾患.....	66
(2) 診断.....	69
(3) 線維性疾患の治療.....	75
(4) 新薬開発.....	78
(5) 薬剤や治療法の開発.....	79
(6) 線維化のメカニズム.....	84
(7) 自由意見.....	86
4-2 ヒアリング調査.....	87
(1) 調査概要.....	87
(2) ヒアリング結果.....	88
4-3 呼吸器領域のまとめ.....	92
第5章 まとめと考察.....	94
附属資料1 アンケート集計結果.....	98
附属資料2 アンケート調査票.....	122

本文中の略語

A-aDO <sub>2</sub>	alveolar-arterial oxygen difference	肺胞気—動脈血酸素分圧較差
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AE	adverse effect	有害事象
AKI	Acute Kidney Injury	急性腎障害
Alb	albumin	アルブミン
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
BAL	Broncho-Alveolar Lavage	気管支肺胞洗浄
BOLD-MRI	Blood Oxygenation Level Dependent-MRI	血中酸素濃度依存型fMRI
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CCR	CC chemokine receptor	CCケモカイン受容体
CF	cystic fibrosis	嚢胞性線維症
CKD	Chronic Kidney Disease ;	慢性腎臓病
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DKD	Diabetic Kidney Disease	糖尿病性腎疾患
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4	—
DW-MRI	Diffusion Weighted-MRI	拡散強調MRI
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
ET	endothelin	エンドセリン
FVC	Forced Vital Capacity	努力性肺活量
FXR	Farnesoid X receptor	—
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HD	Hemodialysis	血液透析
HIF	Hypoxia Inducible Factor	低酸素誘導因子
HRCT	high resolution CT	高分解能CT
IIP	Idiopathic Interstitial Pneumonia	特発性間質性肺炎
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	特発性肺線維症
LCAT	Lecithin-cholesterol acyltransferase	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ
M2BPGi	<i>Wisteria floribunda agglutinin</i> (WFA) <sup>+</sup> -Mac-2 binding protein glycan isomer	Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体
MPO-ANCA	Myeloperoxidase-Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody	抗好中球細胞質抗体
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
NAC	N-Acetyl Cysteine	N-アセチルシステイン
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
NSIP	Nonspecific Interstitial Pneumonia	非特異性間質性肺炎
NYHA	New York Heart Association	心不全重症度分類
OS	overall survival	全生存期間
P3P	type III procollagenN-peptide	—
PR3-ANCA	Proteinase-3-Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody	細胞質性抗好中球細胞質抗体
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
SpO <sub>2</sub>	saturation pulsation O <sub>2</sub>	経皮的動脈血酸素飽和度
T-bil	total bilirubin	総ビリルビン
TBLB	Transbronchial Lung Biopsy	経気管支肺生検
TGF-β	Transforming growth factor-β	トランスフォーミング増殖因子
UACR	Urine Albumin-to-Creatinine Ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
US	ultrasonography	超音波検査
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery	胸腔鏡下切除
VC	vital capacity	肺活量
ZTT	zinc sulfate turbidity test	—



## 第1章 調査の概要

### 1-1 調査の背景と目的

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。2015 年度以降は、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ている。その一つである「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、「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズⅡ」（2015 年度調査報告）において、新たな医療ニーズとして医薬品・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、本年度は、多くの臓器で問題となる「線維性疾患」を取り上げ、アンケート調査及びヒアリング調査を実施し、分析を行った。

### 1-2 調査の方法

#### (1) アンケート調査

##### 1) 調査対象

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）を調査対象とした。

##### 2) 調査時期

2016 年 9 月 14 日に、郵送にて調査協力依頼状を調査対象に送付し、2016 年 9 月 15 日から 9 月 30 日までの間、WEB サイトにて回答を受け付けた。なお、アンケート調査票を巻末の附属資料 2（p122）に示す。

#### (2) ヒアリング調査

##### 1) 調査対象

肝臓、腎臓、呼吸器の線維性疾患についての専門家各 3 名ずつを調査対象とした。

##### 2) 調査時期

2016 年 11 月 18 日～12 月 8 日

### 1-3 調査結果の概要

#### (1) アンケート回答者数

アンケート回答数は 146 で、対象とした 4,500 名に対する回答率は 3.2%であった。回答件数は、肝臓領域から 47 件、腎臓領域から 43 件、呼吸器領域から 47 件と各領域ではほぼ同じであった。その他の領域からは 9 件の回答があり、その内訳はリウマチ膠原病が 2 件、循環器内科、消化器内科、麻酔科、小児科、膠原病、緩和ケア、診療科未記載が各 1 件であった。

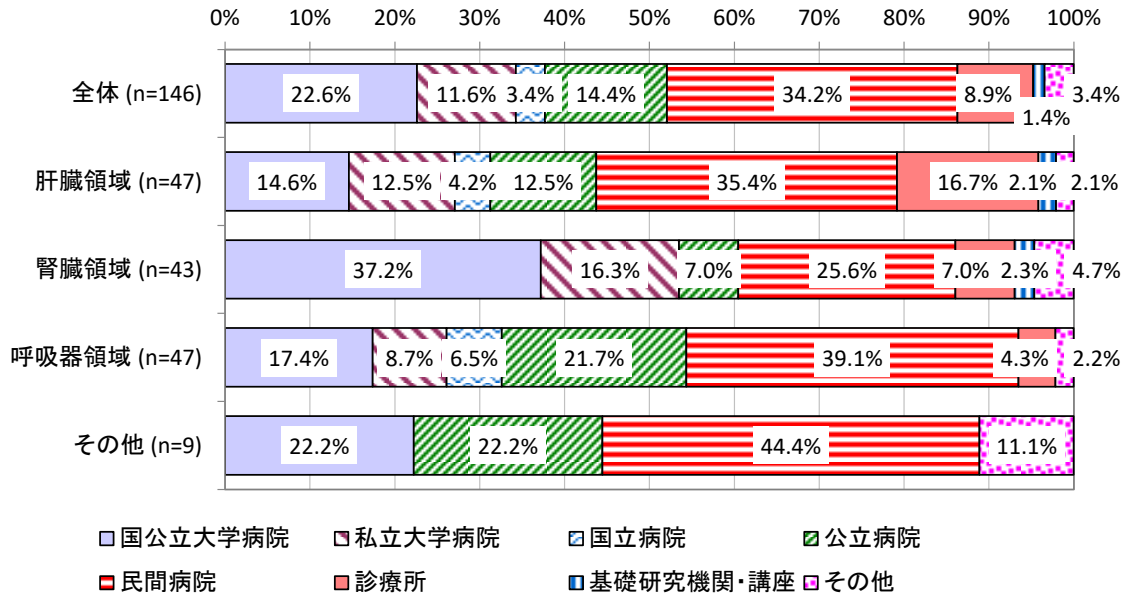
図表 1-3-1 回答者数

肝臓領域	47 ( 32.2%)
腎臓領域	43 ( 29.5%)
呼吸器領域	47 ( 32.2%)
その他	9 ( 6.2%)
合計	146 ( 100.0%)

(2) アンケート回答者の属性

回答者の所属先は、全体で「民間病院」の 34.2%が最も多く、次に「国公立大学病院」の 22.6%であった。領域別の所属先は、肝臓領域、呼吸器領域では「民間病院」が最も多く、腎臓領域では「国公立大学病院」が最も多かった。

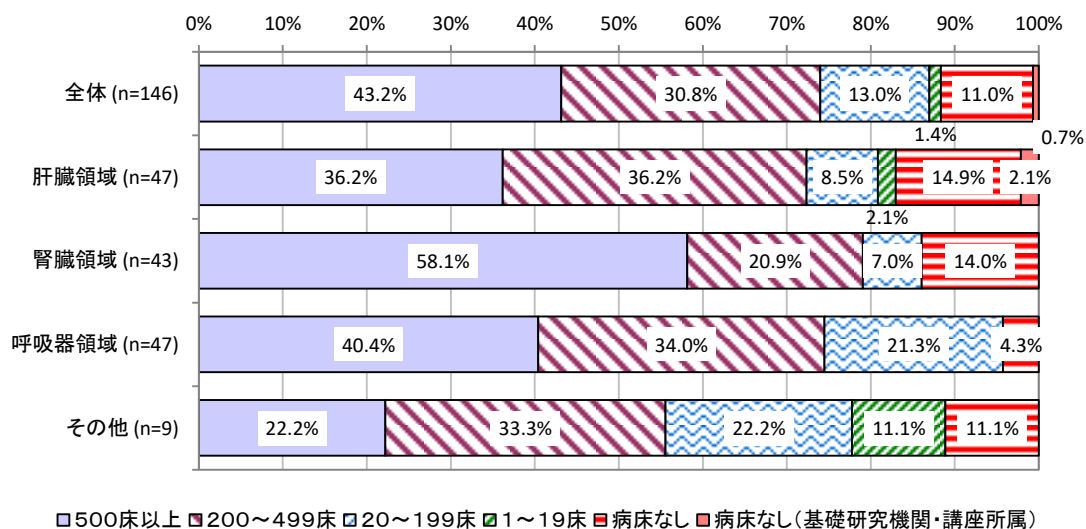
図表 1-3-2 回答者の所属先



	全体	国公立大学病院	私立大学病院	国立病院 機構病院	公立病院	民間病院	診療所	基礎研究 機関・講座	その他
全体	146 ( 100.0%)	33 ( 22.6%)	17 ( 11.6%)	5 ( 3.4%)	21 ( 14.4%)	50 ( 34.2%)	13 ( 8.9%)	2 ( 1.4%)	5 ( 3.4%)
肝臓領域	47 ( 100.0%)	7 ( 14.9%)	6 ( 12.8%)	2 ( 4.3%)	6 ( 12.8%)	17 ( 36.2%)	7 ( 14.9%)	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)
腎臓領域	43 ( 100.0%)	15 ( 34.9%)	7 ( 16.3%)	0 ( 0.0%)	3 ( 7.0%)	11 ( 25.6%)	4 ( 9.3%)	1 ( 2.3%)	2 ( 4.7%)
呼吸器領域	47 ( 100.0%)	9 ( 19.1%)	4 ( 8.5%)	3 ( 6.4%)	10 ( 21.3%)	18 ( 38.3%)	2 ( 4.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 2.1%)
その他	9 ( 100.0%)	2 ( 22.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 22.2%)	4 ( 44.4%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 11.1%)

回答者の所属先の規模は、全体では「500床以上」が43.2%で最も多かった。領域別の所属先規模は、腎臓領域及び呼吸器領域で「500床以上」が最も多く、肝臓領域では「500床以上」及び「200～499床」が同数であった。

図表 1-3-3 回答者の所属先の規模



	全体	500床以上	200～499床	20～199床	1～19床	病床なし	病床なし(基礎研究機関・講座所属)
全体	146 ( 100.0%)	63 ( 43.2%)	45 ( 30.8%)	19 ( 13.0%)	2 ( 1.4%)	16 ( 11.0%)	1 ( 0.7%)
肝臓領域	47 ( 100.0%)	17 ( 36.2%)	17 ( 36.2%)	4 ( 8.5%)	1 ( 2.1%)	7 ( 14.9%)	1 ( 2.1%)
腎臓領域	43 ( 100.0%)	25 ( 58.1%)	9 ( 20.9%)	3 ( 7.0%)	0 ( 0.0%)	6 ( 14.0%)	0 ( 0.0%)
呼吸器領域	47 ( 100.0%)	19 ( 40.4%)	16 ( 34.0%)	10 ( 21.3%)	0 ( 0.0%)	2 ( 4.3%)	0 ( 0.0%)
その他	9 ( 100.0%)	2 ( 22.2%)	3 ( 33.3%)	2 ( 22.2%)	1 ( 11.1%)	1 ( 11.1%)	0 ( 0.0%)

### (3) アンケート結果

全体のアンケート集計結果を巻末の附属資料-1 (p98~121) に示す。

診断は、それぞれ臓器特異性があり、肝臓ではエラストグラフィを含む超音波検査を必ず実施する率が高く (84.4%)、腎臓では尿検査、腎機能検査が高かった (94.6%、83.3%)。また、呼吸器では、単純 X 線 (97.6%)・CT (83.3%) などの画像検査、血中線維化マーカー (78.6%) を必ず実施する率が高かった。

一方、生検については、どの領域も必ず実施しているわけではなかった。一番実施率の高いのは腎臓 (8.6%) であった。(附属資料 1-2~1-13)。

現在行っている治療については、優先する治療として一番多いのが原疾患の治療、次いで主訴の緩和であった。一方、線維化の治療を優先する率は低く、特に肝臓では低かった (附属資料 1-26~1-31)。

また、肝臓、腎臓、呼吸器の各領域別のアンケート結果については、第 2 章、第 3 章、第 4 章それぞれのアンケート調査 (2-1、3-1、4-1) に、記載した。

### (4) ヒアリング結果

アンケートで得られた結果について、肝臓領域、腎臓領域、呼吸器領域別に、それぞれ線維性疾患に関する専門家 3 名にヒアリングを行った。得られたご意見を踏まえて、医療ニーズ調査班としての考察を行い、第 2 章、第 3 章、第 4 章のヒアリング結果【2-2 (2)、3-2 (2)、4-2 (2)】に記載した。

## 第2章 肝臓領域

### 2-1 アンケート調査

#### (1) 日常遭遇する線維性疾患

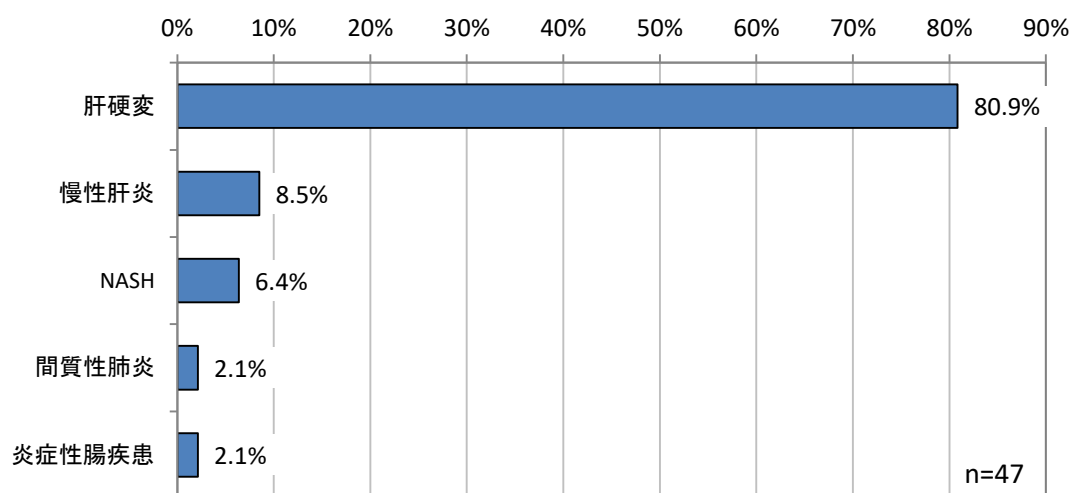
Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

- ① 線維性疾患のうち、先生が日常遭遇する頻度が多い疾患を、最大3つまでご記入ください。

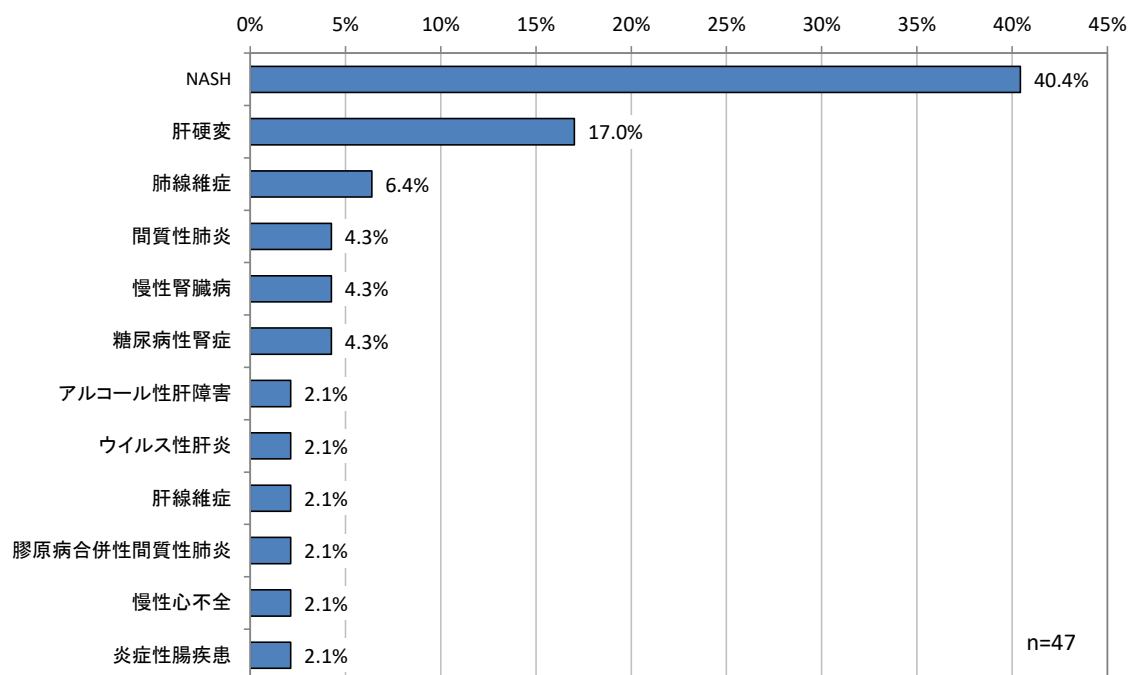
最も多く遭遇する疾患には47件(図表2-1-1)、2番目に多く遭遇する疾患には42件(図表2-1-2)、3番目に多く遭遇する疾患には31件の回答があった(図表2-1-3)。回答結果は、記載された疾患名のまま集計した。ただし、集計値(回答割合)の算出にあたっては、すべて母数を47としている。

「最も多く遭遇する線維性疾患」として多く挙げられたのは肝硬変(80.9%)、慢性肝炎(8.5%)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH、6.4%)であった(図表2-1-1)。「2番目に多く遭遇する疾患」として多く挙げられたのはNASH(40.4%)、肝硬変(17.0%)、肺線維症(6.4%)などであった(図表2-1-2)。また「3番目に多く遭遇する疾患」として多く挙げられたのは、NASH(12.8%)以外に腎硬化症、クローン病、間質性肺炎など肝臓以外の疾患もあった(図表2-1-3)。

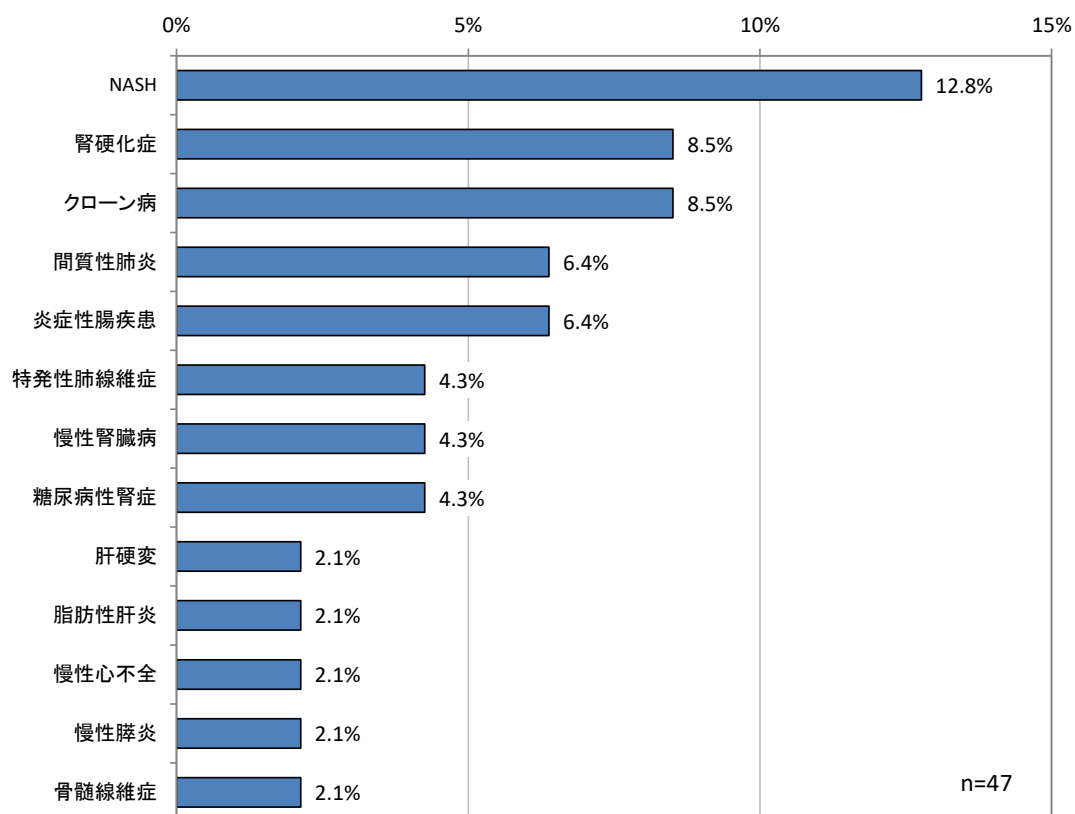
図表 2-1-1 最も多く遭遇する線維性疾患



図表 2-1-2 2番目に多く遭遇する線維性疾患



図表 2-1-3 3番目に多く遭遇する線維性疾患



## (2) 診断

### 1) 診断方法

#### Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

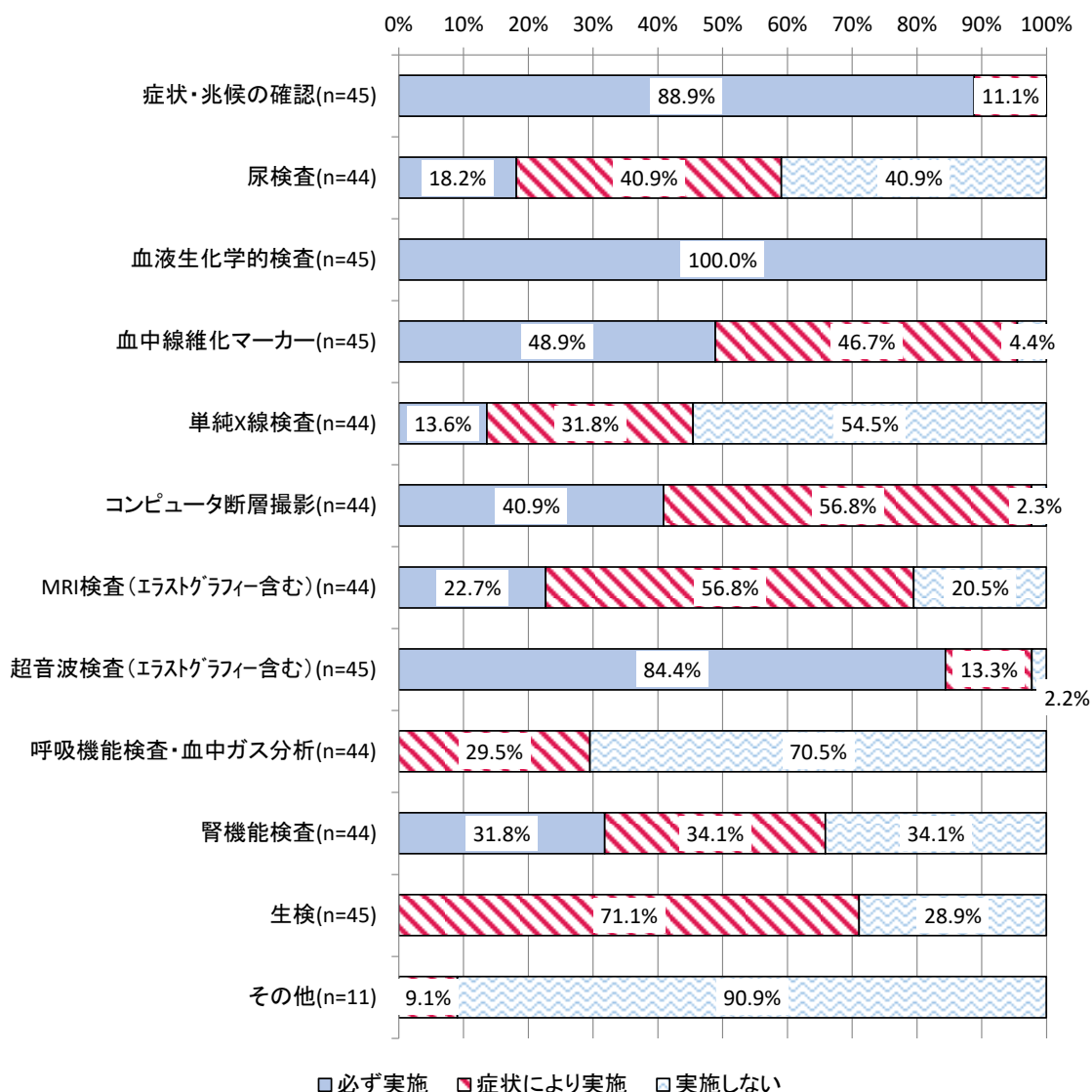
- ② Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患を診断する際、また、病態進行をモニタリングする際には、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、診断並びにモニタリングにおける具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見等について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

ア：線維性疾患を診断する際、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。

「必ず実施」と最も多く回答された診断法は「血液生化学的検査」(100%)であった。次いで「症状・兆候の確認」(88.9%)、「超音波検査(エラストグラフィを含む)」(84.4%)であった。「必ず実施」及び「症状により実施」の回答を合わせると、「血液生化学的検査」、「症状・兆候の確認」が100%であり、「超音波検査(エラストグラフィを含む)」が97.8%、「コンピュータ画像診断(エラストグラフィを含む)」が97.7%であった。一方、「生検」は「必ず実施」が0%、「症状により実施」が71.1%、「実施しない」が28.9%であった。尿検査及び腎機能検査を「必ず実施」とする回答は、それぞれ18.2%及び31.8%であった。「その他」を選んだ11件の回答のうち、具体的な記載には、「肝硬変での血中のバイオマーカーであるMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(M2BPGi)の測定」、肝硬変での上部内視鏡検査による合併症の評価」があった。



図表 2-1-4 線維性疾患の診断方法



「具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、意見」は 25 件で、その内訳は、線維化検査の問題点及び非侵襲的検査方法の確立が 8 件、各種検査による総合的な診断の実施が 8 件、非侵襲的線維化評価の利用及び問題点が 6 件、肝生検の実施及び問題点が 3 件であった。

以下は自由記載の意見：

**【線維化検査の問題点及び非侵襲的検査方法の確立】**

- ・ 絶対的に正確なマーカーがない。
- ・ 線維化の程度を正確に評価できる簡便な方法が確立されていない。
- ・ 信頼性と感度の高い、ゴールドスタンダードとなりうる非侵襲的検査がない。
- ・ 線維化の程度を数値化できない。

- ・ 精度
- ・ 特異度
- ・ 臓器の広範な領域に対する診断法が必要
- ・ 非侵襲的な検査方法の確立

#### 【各種検査による総合的な診断の実施】

- ・ 硫酸亜鉛混濁試験 (ZTT)、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT)、血小板数、血流画像などを総合的に評価。肝生検とほぼ平行に変化するマーカーは大変有効
- ・ 症状として、肝硬変に伴う諸症状。血液検査として、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、アルブミン (Alb)、総ビリルビン (T-bil)。線維化マーカーとして、M2BPGi、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン 7S。画像診断として、超音波検査 (US)、コンピュータ断層撮影 (CT) 又は核磁気共鳴画像法 (MRI)。病因に関する検査として、B型肝炎ウイルス (HBV) / C型肝炎ウイルス (HCV) /抗核抗体/抗ミトコンドリア M2 抗体、脂質・耐糖能など。必要に応じて肝生検
- ・ 腹水の有無、アルブミン、血小板数、PT、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、肝臓の形体、浮腫
- ・ 血小板数、蛋白分画、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸、M2BPGi、腹部超音波検査やCT画像
- ・ 線維化マーカー (IV型コラーゲン、ヒアルロン酸、M2BPGi)、血小板数、合併症の有無や程度で総合的に判断
- ・ IV型コラーゲン 7S、M2BPGi、超音波高硬度診断、病理組織診断
- ・ ZTT、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸、M2BPGi、血小板数
- ・ 肝予備能も大きな判断基準になる。

#### 【非侵襲的線維化評価の利用及び問題点】

- ・ 肝硬変においてはヒアルロン酸、IV型コラーゲン、type III procollagenN-peptide (P3P) などの線維化マーカーの同時測定。腎硬化症においては生検診断が望ましいが患者の同意が得難い。
- ・ なるべく生検をしないで済むように肝線維化のスコアなどの利用
- ・ 可能な場合は生検にて組織学的診断、厳しい場合には線維化マーカー、非侵襲的線維化評価法
- ・ 肝線維化マーカー (IV型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、M2BPGi)
- ・ 線維化の良いマーカーがない。
- ・ 線維化マーカーに与える因子

**【肝生検の実施及び問題点】**

- 肝生検はできるだけ施行
- 肝生検は観血的検査のため、非侵襲検査は患者にとって朗報
- 血小板数又は凝固系異常では、肝生検が施行不可

## 2) 病態進行のモニタリング

### Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

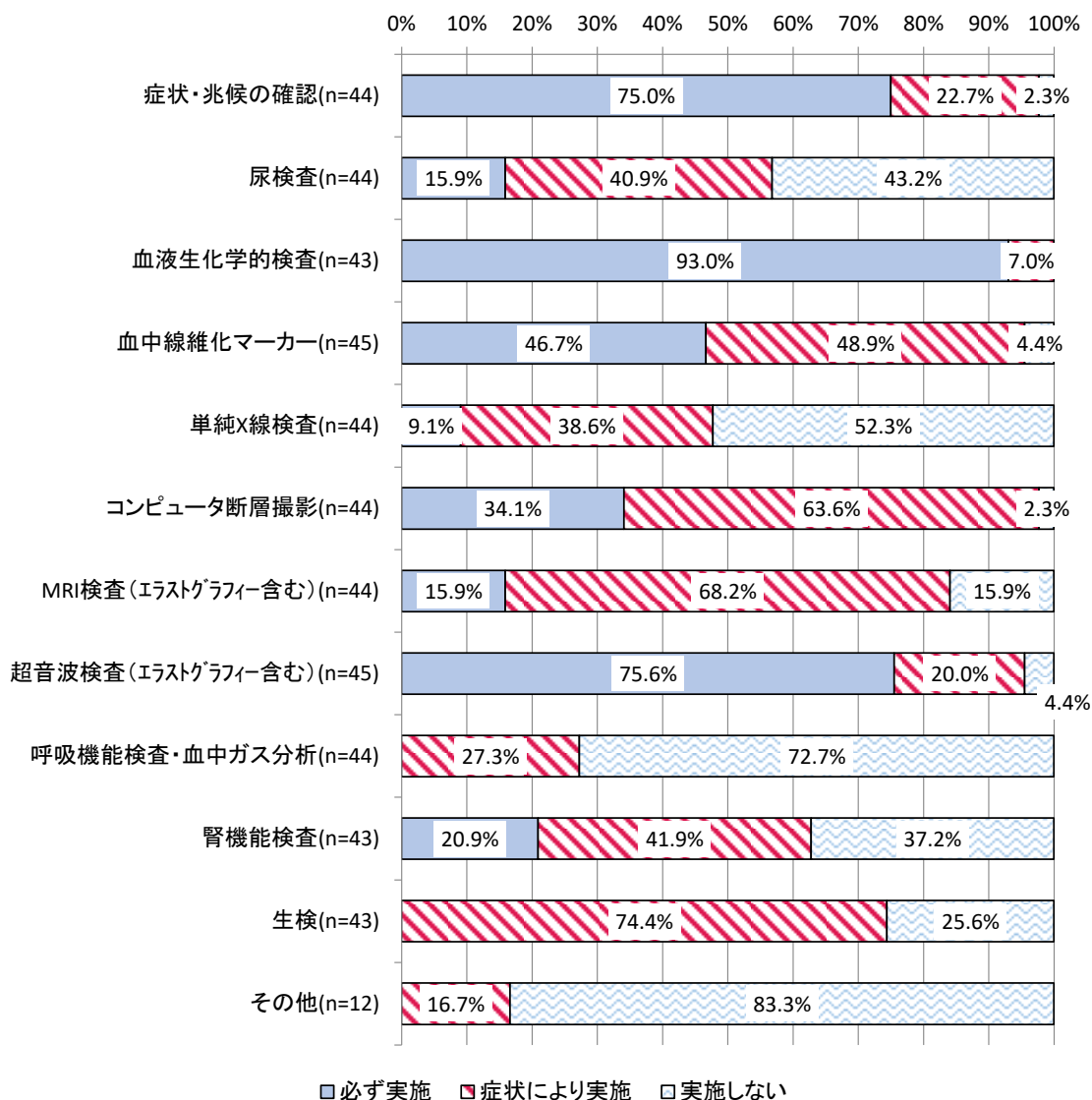
- ② Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患を診断する際、また、病態進行をモニタリングする際には、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、診断並びにモニタリングにおける具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見等について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

イ：病態進行をモニタリングする際、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目を1つ選択してください。

「必ず実施」と最も多く回答された診断法は、「血液生化学的検査」（93.0%）、次いで「症状・兆候の確認」（75.0%）、「超音波検査（エラストグラフィを含む）」（75.6%）、「血中線維化マーカー」（46.7%）であった。「コンピュータ断層撮影」、「MRI 検査（エラストグラフィを含む）」及び「単純 X 線検査」を「必ず実施」とする回答は、それぞれ34.1%、15.9%及び9.1%であった。一方、「生検」は「必ず実施」が0%であり、「症状により実施」が74.4%であった。「その他」を選んだ12件の回答のうち、具体的な記載には「肝硬変での上部内視鏡検査による合併症の評価」、「肝硬変での上部内視鏡検査」があった。

線維性疾患の診断と、病態進行のモニタリングで実施している検査方法の種類は概ね同じであった。モニタリングでは検査を「必ず実施」する割合は診断と比較して低値であった。

図表 2-1-5 線維性疾患の病態進行のモニタリングにおける診断方法



「具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、意見」は 25 件で、その内訳は、各種検査による総合的なモニタリングの実施が 11 件、非侵襲的線維化評価の利用及び問題点が 10 件、肝生検の実施及び問題点が 2 件、その他が 2 件であった。

以下は自由記載の意見：

【各種検査による総合的なモニタリングの実施】

- ・ 症状として、肝硬変に伴う諸症状。血液検査として、血小板数、PT、Alb、T-bil。線維化マーカーとして、M2BPGi、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S。画像診断として、US、CT または MRI
- ・ 線維化マーカー、非侵襲的線維化評価法
- ・ ZTT、血小板数
- ・ IV 型コラーゲン 7S、M2BPGi、超音波硬度診断、病理組織診断

- ・ ZTT、LCAT、血小板数、血流画像などで総合的に評価。肝生検とほぼパラレルに変化するマーカーは大変有効
- ・ 腹部エコー、CT、可能であればエラストグラフィ
- ・ 腹水の有無、血清アルブミン、血小板数、PT
- ・ 浮腫、腹水、アルブミン、血小板数、ヒアルロン酸、画像診断
- ・ 肝生検、画像検査、生化学検査。より優れたモニタリングシステムを希望
- ・ 血小板数、蛋白分画、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸、M2BPGi、腹部超音波検査、CT画像を定期的実施
- ・ 異常値の項目の増減に注目

#### 【非侵襲的線維化評価の利用及び問題点】

- ・ 血液検査における信頼できる線維化マーカーがない。
- ・ 肝硬変であれば血小板数をサロゲートマーカーとする。
- ・ 血小板数の推移
- ・ 非侵襲的な検査方法の確立
- ・ 非侵襲的検査が大切
- ・ 画像診断
- ・ 絶対的に正確なマーカーがない。
- ・ 線維化の程度を正確に評価できる簡便な方法が確立されていない
- ・ 信頼性と感度の高い、ゴールドスタンダードとなりうる非侵襲的検査がない。
- ・ 精度

#### 【肝生検の実施及び問題点】

- ・ 血小板数又は凝固系異常では、肝生検を施行不可
- ・ 侵襲性の病理組織診断はサンプリングによる変動が大きく、再現性が乏しい。病理をゴールドスタンダードにしない診断方法の開発。具体例として、病状の進展速度、発癌及び生命予後をゴールドスタンダードあるいは目的変数として、最適の指標を開発

#### 【その他】

- ・ 肝腎症候群や食道静脈瘤などの随伴症状を評価
- ・ 肝硬変、NASH

### (3) 線維性疾患の治療

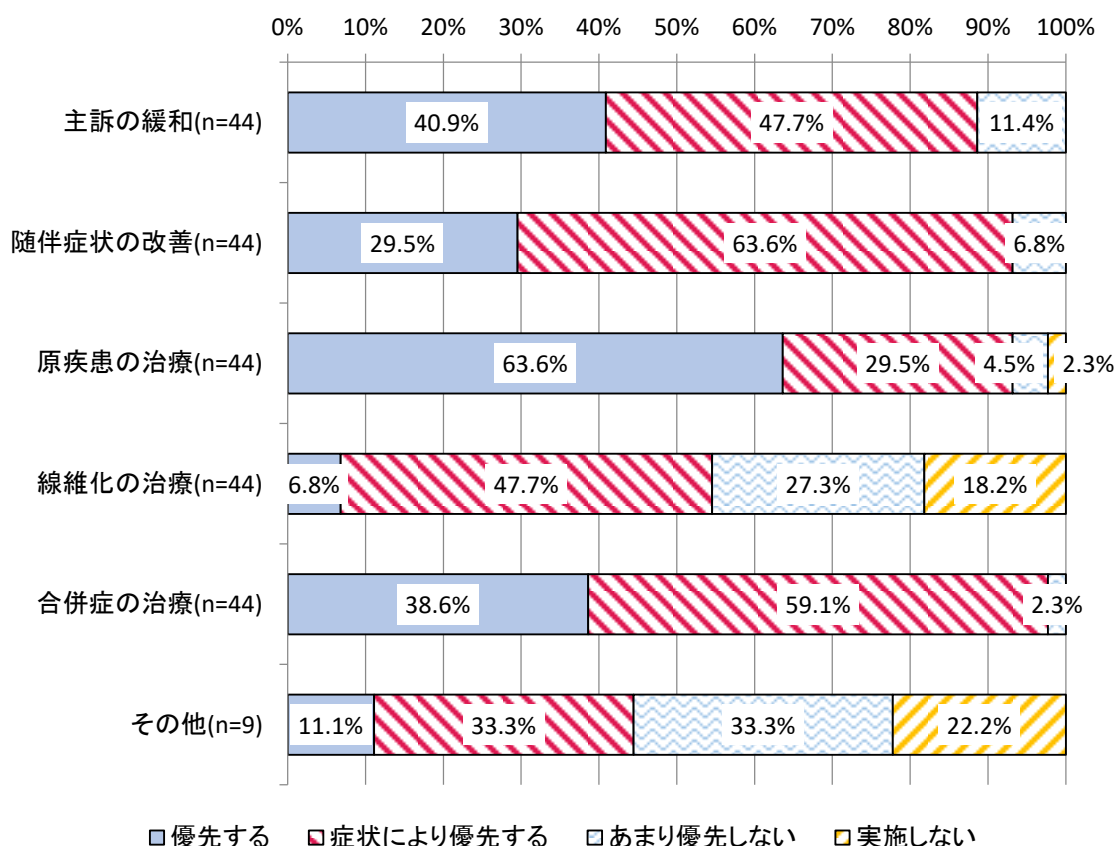
#### 1) 治療方法

Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

③ Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患の治療において、現在どのような治療を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、現在実施されている治療の目標や方針に関して、克服すべき課題（問題点）及び課題の解決方策、ご意見等を必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「優先する」が最も多かったのは、「原疾患の治療」（63.6%）であった。次に多かったのは「主訴の緩和」（40.9%）、「合併症の治療」（38.6%）であった。一方、「線維化の治療」は6.8%と最も少なかった。

図表 2-1-6 線維性疾患の治療方法



「現在実施されている治療について、その目標や治療方針に関して、克服すべき課題（問題点）及び課題の解決方策、意見」は 21 件で、その内訳は、線維化を改善する治療

法や治療薬の開発が 9 件であった。また、ウイルス性肝炎などの原疾患に対する治療法や治療薬の開発が 7 件であった。その他は 5 件であった。

以下は自由記載の意見：

【線維化を改善する治療法や治療薬の開発】

- ・ 直接、線維化の改善をもたらす治療薬の開発
- ・ 線維化改善薬がない。
- ・ 線維化を改善させる治療法にエビデンスのあるものがない。
- ・ 肝硬変での線維化の治療はできない。進行例では、肝移植
- ・ 線維化が蓄積した場合にはできるだけ原因を除去し、さらなる進行を抑制。線維化に対する治療法としては、なかなか厳しい状況で今後の薬物治療の進歩に期待
- ・ 線維化は原疾患の結果であり、原疾患の治療が基本である。原疾患によらないポイントオブノーリターンがあるかの検討。あるとすれば進行例に対する治療法の開発が必要。原疾患の治療が発達した現在、早期の線維化改善治療法の開発が課題。線維化と発癌との関連の解明も課題
- ・ 肝硬変に対する原疾患の治療が少ない、またはない。
- ・ 実際に肝硬変を本質的に、直接的に改善する治療法がないため、実施できない。
- ・ 肝硬変を短期間で改善する治療法がない。

【ウイルス性肝炎などの原疾患に対する治療法や治療薬の開発】

- ・ 肝硬変の一番の原因は HCV 感染であるが、現在は Direct-acting antiviral agent の出現で劇的に治癒率が上がった。原疾患の完治により肝臓の合成能の改善が認められる例も散見される。
- ・ HCV による肝硬変はなるべくウイルスの排除
- ・ HBV の駆除
- ・ 原疾患の治療。例えば原因ウイルスの排除。肝硬変など線維化状態を確実に改善できる治療法。ウイルス性は約半数で改善。しかしアルコール性肝硬変や NASH 関連肝硬変では、線維化の改善は困難
- ・ ウイルス性肝炎であれば抗ウイルス剤での根本的治療、アルコール性であれば断酒指導、自己免疫性肝炎であれば免疫抑制を行うなど原疾患の治療が最優先。しかし、肝硬変に至ると不可逆的と考えられる病態が多く、治療困難であり、今後の課題
- ・ 浮腫や腹水の軽減、倦怠感の軽減、及び発癌リスク減少をめざした肝炎ウイルス治療。肝炎ウイルス治療薬の自治体による医療費補助で治療が可能
- ・ 原疾患に関する治療は内科が主体

【その他】

- ・ 根本的な治療方法がない。
- ・ 十分なエビデンスのある治療法が確立されていない。



- 肝臓が悪いという根本が治らなければ対症療法に過ぎない。
- 肝臓の発症がどの時点であるか予測困難
- 精度

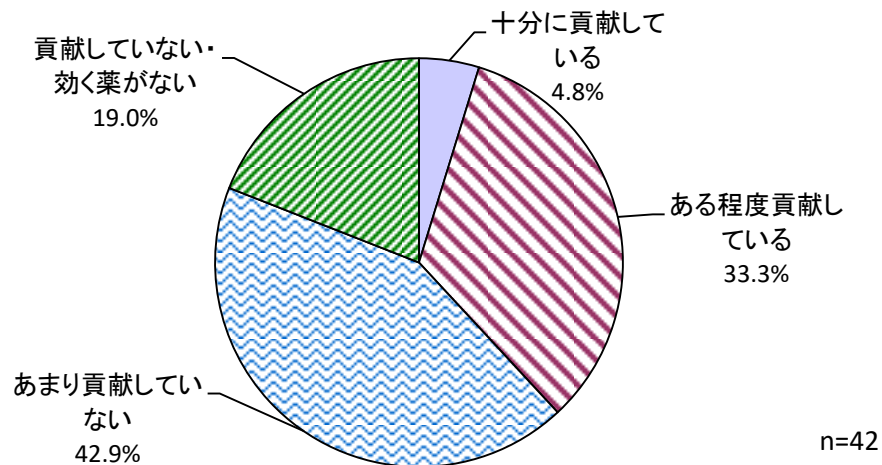
## 2) 薬剤貢献度

Q2. 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に関するご質問

- ① 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」について、該当すると思われる項目を1つ選択してください。

最も多かった回答は「あまり貢献していない」（42.9%）であった。「貢献していない・効く薬がない」を加えると、60%以上であった。一方「十分に貢献している」と「ある程度貢献している」を合せても 38.1%であり、線維性疾患治療における薬剤貢献度が低い現状が浮かび上がった。

図表 2-1-7 薬剤の貢献度



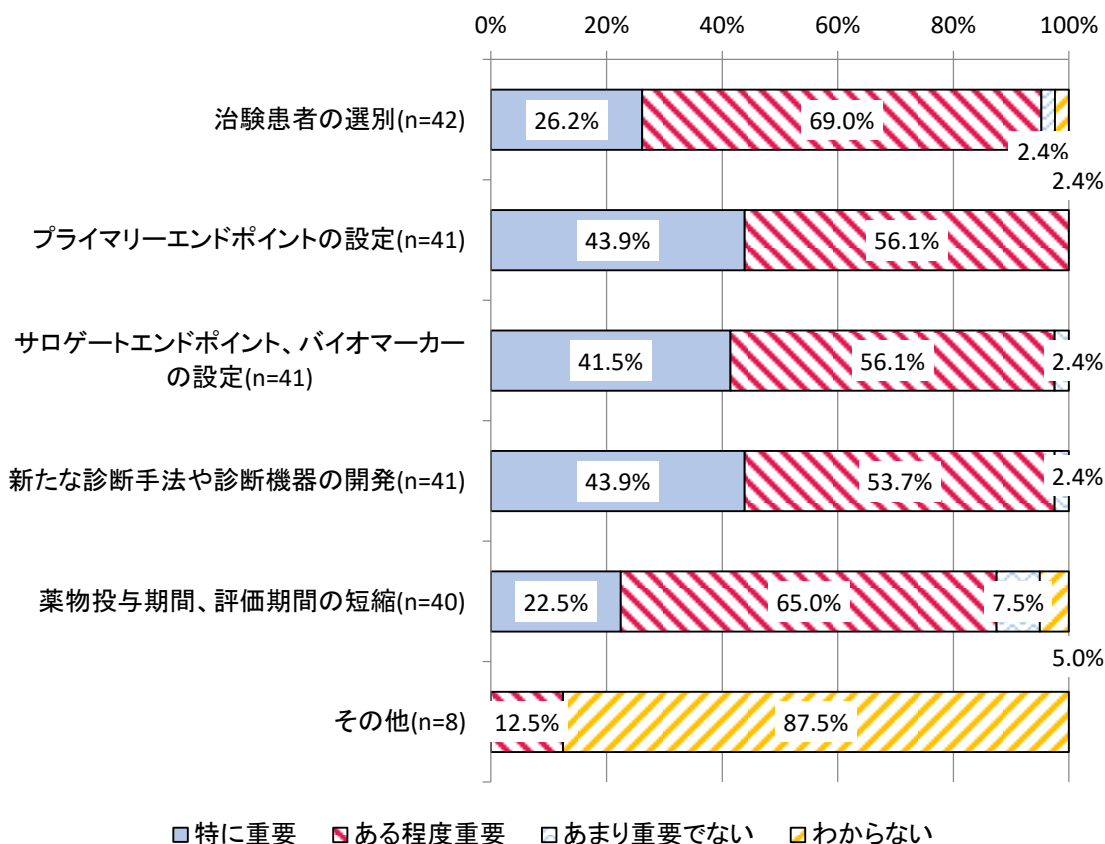
#### (4) 新薬開発

Q2. 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に関するご質問

② 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、解決すべき重要な課題についておたずねします。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。

「特に重要」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」及び「新たな診断手法や診断機器の開発」（共に 43.9%）であった。次に多かったのは「サロゲートエンドポイント、バイオマーカーの設定」（41.5%）であった。選択された項目はいずれも線維化の診断、及び薬剤の有効性評価に係る課題であり、現在の線維化の診断、薬剤評価法が十分ではないことが示唆された。「その他」を選んだ 8 件の回答のうち、具体的な記載には、「肝硬変の難治性腹水は難しい」があった。なお、選択の理由や意見等の自由記入欄への記載はなかった。

図表 2-1-8 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、解決すべき重要な課題



(5) 薬剤や治療法の開発

1) 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候とその理由・エンドポイント

Q2. 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に関するご質問

③ 線維性疾患において、新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候を最大 3 つ挙げ、その理由をそれぞれご記入ください。また、これらの疾患について新薬開発（臨床試験）を行う場合、先生がお考えになる承認申請に必要なエンドポイントをご記入ください。

ご回答いただいた疾患の新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発について、その他ご意見がありましたらご記入ください。

肝臓領域の疾患は、肝硬変（20 件）、NASH（14 件）、B 型肝炎（1 件）であった。他領域の疾患は、間質性肺炎（肺線維症を含む）（5 件）、腎硬化症（2 件）、慢性腎臓病、慢性心不全、クローン病、強皮症、慢性膵炎（それぞれ 1 件）であった。

疾患を取り上げた理由として最も多かったのは、治療・治療薬に関する理由（27 件）であり、次いで診断に関する理由（9 件）であった。

エンドポイントは、肝硬変では線維化関連（15 件）、血液生化学的検査（5 件）など、NASH では線維化関連（14 件）などであった。

図表 2-1-9 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候とその理由・エンドポイント（肝臓領域）

疾患名	理由	エンドポイント
肝硬変 (20 件)	<p>&lt;治療&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝硬変・線維化に対する治療法・治療薬がない。(11 件)</li> <li>・肝不全死を抑制できない。</li> <li>・肝移植のドナーが少ない。</li> </ul> <p>&lt;診断&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝生検に代わる非侵襲的かつ安価な検査が必要</li> <li>・線維化を正確に診断できる検査法が必要</li> <li>・肝硬変に伴う電解質、栄養、腎血流及び代謝機能の評価、治療結果を反映する検査法が必要</li> </ul>	<p>&lt;線維化関連&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝硬変・線維化の改善（7 件）</li> <li>・肝生検・組織検査での改善（3 件）</li> <li>・ファイブロスキャンでの改善（2 件）</li> <li>・エラストグラフィーでの改善（2 件）</li> <li>・線維化マーカーの改善</li> </ul> <p>&lt;血液生化学的検査&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アルブミン値の改善（2 件）</li> <li>・プロトロンビン活性の改善</li> <li>・血小板数の改善</li> </ul>

疾患名	理由	エンドポイント
	<その他> ・ 予後不良のため。(3件) ・ 死亡率が高い。 ・ 刻一刻と病状が進行する(非代償性 C 型肝炎)。 ・ 患者数の増加 ・ 進行による合併症を含め医療費が高騰する。	・ Child Pugh スコア <sup>1</sup> の改善 <その他> ・ 不全(2件) ・ 癌の抑制 ・ 肝予備力の改善 ・ 生存期間の延長 ・ ウイルスの消失(非代償性 C 型肝炎) ・ 外来通院が可能となること
NASH (14件)	<治療> ・ 有効な治療法・治療薬がない。(7件) <診断> ・ 生検に代わる非侵襲的な検査が必要(4件) ・ 線維化の程度に対する正確な評価法 ・ burned-out NASH <sup>2</sup> の確定診断が困難 <その他> ・ 患者数の増加(3件) ・ 肝癌への進展(2件) ・ 肝硬変への進展 ・ 肝機能と線維化のずれ	<線維化関連> ・ (非代償性) 肝硬変への進展抑制(5件) ・ 肝癌への進展抑制(4件) ・ 線維化・肝硬化度の改善・進展抑制(4件) ・ 肝線維化マーカーの改善 <その他> ・ 病状の改善 ・ burned-out NASH の確定診断、治療法の確立 ・ プライマリーエンドポイント
B型肝炎	・ ウイルス性のため。	・ ウイルスの排除

アンケートは肝臓疾患の専門医に行ったが、他領域の 7 疾患についても記載があった。  
(図表 2-1-10)

<sup>1</sup> 臨床的に肝障害度を示す指標であり、肝性脳症、腹水、血清ビリルビン濃度、血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間延長又はプロトロンビン時間-国際標準化比の 5 項目を 1~3 点で評価する、Grade A : 5~6 点、Grade B : 7~9 点、Grade C : 10~15 点 (広石和正, 井廻道夫. 薬局. 2007;58 (4) :785-793.)。

<sup>2</sup> 進行とともに脂肪変性及び炎症所見などの NASH の特徴が消失する NASH 肝硬変 (日本消化器病学会. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 東京: 南江堂; 2014. p. xvi.)。

図表 2-1-10 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候とその理由・エンドポイント（肝臓領域以外）

疾患名	理由	エンドポイント
間質性肺炎 （肺線維症を含む）（5件）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効な治療薬がない。</li> <li>・臓器移植・代替治療が困難</li> <li>・患者数の増加</li> <li>・患者が困っている。</li> <li>・重症化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症状の改善（2件）</li> <li>・生存期間の延長</li> <li>・罹患期間の短縮</li> <li>・プライマリーエンドポイント</li> </ul>
腎硬化症 （2件）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・良い治療薬がない。</li> <li>・腎不全から透析への移行</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クレアチニンの低下</li> <li>・プライマリーエンドポイント</li> </ul>
慢性腎臓病	<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行性の疾患で有効な治療法がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能の改善</li> </ul>
慢性心不全	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者が困っている。</li> </ul>	
クローン病	<ul style="list-style-type: none"> <li>・線維化を改善する治療薬がない</li> <li>・腸管の線維化による狭窄（手術の適応）</li> <li>・患者数の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘膜治癒、組織的評価</li> </ul>
強皮症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療薬がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚の機能回復</li> </ul>
慢性膵炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療法がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外分泌機能不全</li> <li>・糖尿病</li> </ul>

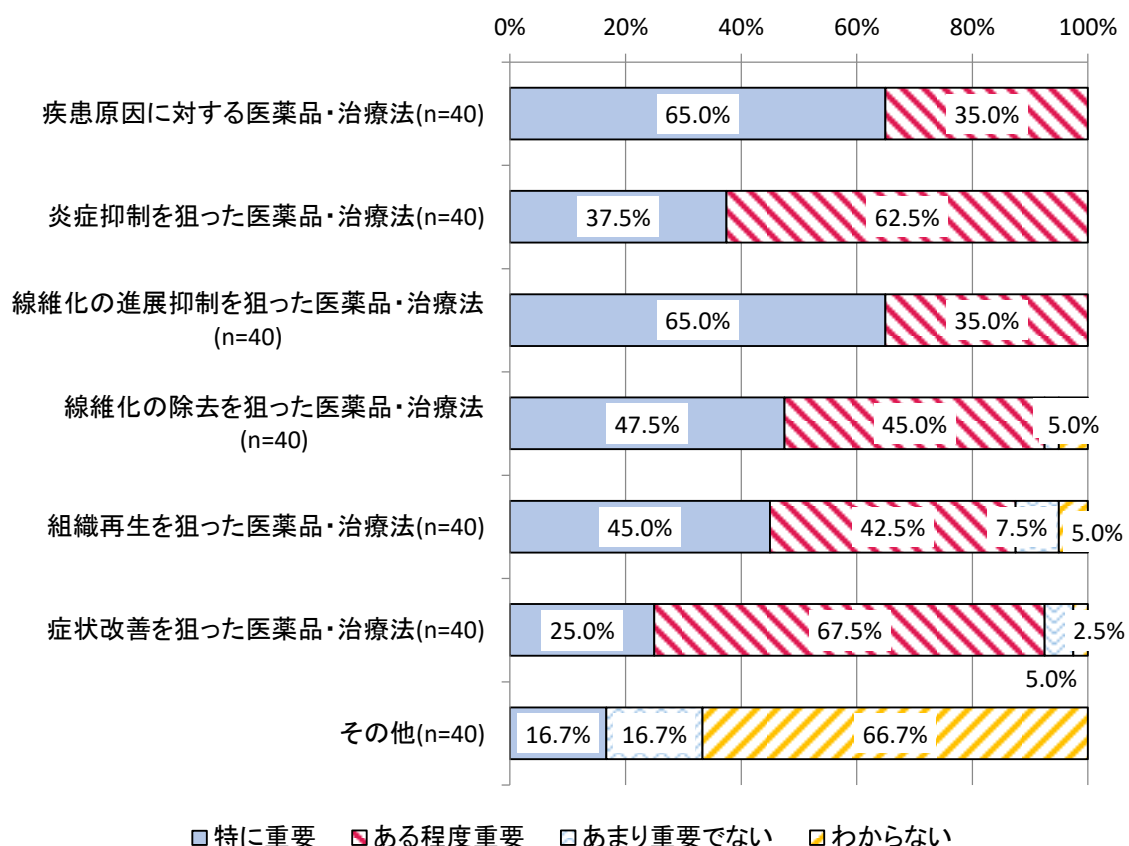
## 2) 線維性疾患の治療において、今後開発が必要と思う医薬品や治療法

### Q3. 今後期待する医薬品・治療法に関するご質問

- ① 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思われますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。具体的な医薬品や治療法について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「特に重要」の回答は、「疾患原因に対する医薬品・治療法」(65.0%)及び「線維化の進展抑制を狙った医薬品・治療法」(65.0%)であった。次いで「線維化の除去を狙った医薬品・治療法」(47.5%)、「組織再生を狙った医薬品・治療法」(45.0%)、「症状改善を狙った医薬品・治療法」(25.0%)及び「炎症抑制を狙った医薬品・治療法」(37.5%)であった。「その他」を選んだ6件の回答のうち、具体的な記載には「移植するためのドナーの増加」があった。

図表 2-1-1-1 線維性疾患の治療において、今後開発が必要と思う医薬品や治療法



「具体的な医薬品や治療法、意見」は8件で、その内訳は、肝線維化を抑制又は除去する医薬品(肝の再生・修復の促進に繋がるもの)が4件、再生医療が2件、その他が2件であった。

以下は自由記載の意見：

**【肝線維化を抑制又は除去する医薬品（肝の再生・修復の促進に繋がるもの）】**

- ・ 起きてしまった肝硬変の線維化除去薬
- ・ 肝機能の回復につながる肝硬変の線維溶解薬
- ・ 肝線維化抑制薬、肝再生促進薬
- ・ 組織再生・修復促進薬は同時に線維化を抑制することになる。

**【再生医療】**

- ・ 多能性幹細胞を用いた臓器再生医療
- ・ 再生医療の応用

**【その他】**

- ・ 非代償性肝硬変の治療
- ・ ステロイドを含む免疫抑制剤などのような副作用の多いものでなく、安全に投薬でき、作用部位が明確な薬剤の開発



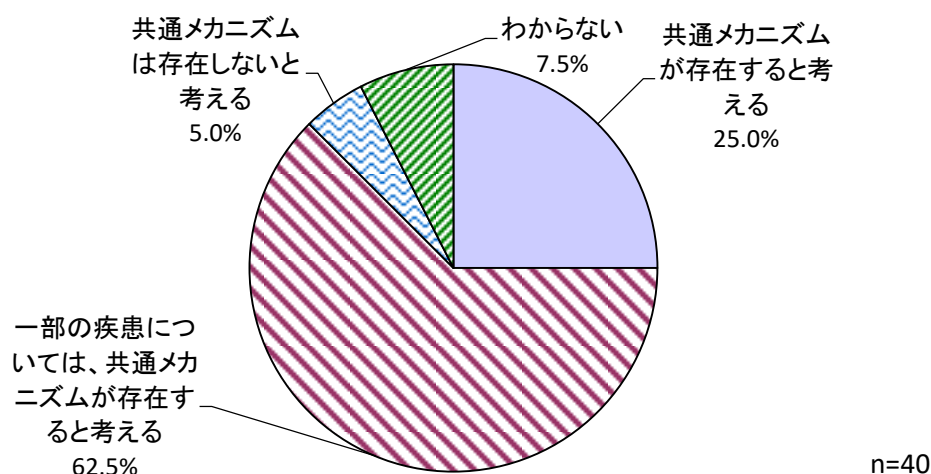
## (6) 線維化のメカニズム

### Q3. 今後期待する医薬品・治療法に関するご質問

- ② 線維性疾患全般、すなわち種々の臓器に共通の線維化メカニズムが存在すると思いますか。該当すると思われる項目を1つ選択してください。共通のメカニズムが存在すると思う場合、どのような作用プロファイルの治療薬が想定されるか、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「共通メカニズムが存在すると思う」（25.0%）と「一部の疾患については、共通メカニズムが存在すると思う」（62.5%）を合わせると87.5%となり、多数が種々の臓器に共通のメカニズムが存在するとの回答であった。一方「共通メカニズムは存在しないと思う」は5.0%であった。

図表 2-1-12 線維性疾患に、共通のメカニズムがあると思うか



「想定される治療薬の作用プロファイル」は14件で、その内訳は、炎症の抑制が5件、抗線維化薬及び線維溶解薬などが4件、線維芽細胞の活性化抑制または活性化細胞の減少が3件、その他が2件であった。

以下は自由記載の意見：

#### 【炎症の抑制】

- ・ 抗炎症薬（炎症の持続が考えられるため）
- ・ 原因の炎症を抑制すること、及び組織修復の促進が重要（線維化は組織修復の過程であり、組織修復が不十分のために生じているため）。線維化の機序に基づけば、線維化は望ましくない修復の一つの形であるため、線維化抑制薬のみで上手く修復が起こるのか疑問
- ・ 炎症抑制薬、線維化の進展抑制薬

- ・ 炎症から線維化のパスウェイの何れかの段階で抑制する薬剤
- ・ 慢性炎症の改善薬、線維化抑制薬

#### 【抗線維化薬および線維溶解薬など】

- ・ 臓器特異的もしくは病的線維の溶解吸収薬
- ・ 線維化抑制薬、線維溶解薬
- ・ 抗線維化薬
- ・ 線維化に関する遺伝子治療

#### 【線維芽細胞の活性化抑制または活性化細胞の減少】

- ・ 関連細胞を減少させる薬剤、炎症細胞の活性化抑制薬（**stimulator** の無効化、**receptor** の無効化）、炎症細胞を減少させる薬剤、線維芽細胞の活性化抑制薬
- ・ 星細胞の活性化抑制薬（線維化を伴う癌治療にも応用可）
- ・ 筋線維芽細胞の活性化抑制薬、プロテアーゼ制御薬

#### 【その他】

- ・ I型コラーゲンを大量に産生する線維芽細胞の解明が重要
- ・ 線維化は臓器の破壊に対しての修復過程と理解

## (7) 自由意見

### Q4. 自由意見

線維性疾患の治療薬・治療法開発に向けて、学会、行政、製薬会社、医療機器メーカー、あるいは大学や研究機関等に対するご要望やご意見がございましたらご自由にご記入ください。(例：薬剤の併用療法、適用拡大、現行のガイドラインへのご意見等)

12名から以下の回答が得られた。

- ・ 集中と選択が重要。トランスフォーミング増殖因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 以外の線維化因子探索の寄与度の検討を要望
- ・ 肝線維化指標の研究のほとんどは病理組織をゴールドスタンダードにしているが、臨床的観点からは再現性に疑問がある。臨床指標の目的である患者の予後をゴールドスタンダードにした低侵襲性の指標の開発が必要。このため大規模なコホート研究による新たな臨床指標の確立が必要
- ・ 公的研究費の配分における、研究の適正な評価及び研究費の適正な配分
- ・ 線維化を標的とした研究開発に対する助成金の拡充を要望
- ・ 基礎研究に対する支援拡大。臓器線維症は高齢化・老化とも関連して、臓器不全を惹起し、予後不良となる。無症状な疾患であるが、その病態を詳細に把握し、関連遺伝子及び分子の同定により、診断法及び治療法の開発に繋がる。
- ・ 薬剤の適応拡大
- ・ 新しい機序の薬剤の開発
- ・ 競争環境下での開発が重要
- ・ 共同研究が必要
- ・ 線維性疾患の治療薬の開発に向け、対象疾患の進行度、治療効果判定、エンドポイントなどについて産官学が議論できるワークショップなどが必要（貴財団に機会の設定を希望）
- ・ 学会、行政、製薬会社、医療機器メーカーがチームとなった治療薬・治療法の開発
- ・ 分かり易い情報提供が必要で、特殊な雑誌でなく一般人向けの小雑誌の配布など
- ・ ドナー増加のキャンペーン

## 2-2 ヒアリング調査

### (1) 調査概要

肝臓領域の線維性疾患に関する専門家 3 名に、アンケート調査で得られた結果についてヒアリングを行った（図表 2-2-1）。得られたご意見を踏まえて、調査班としての考察を行い、(2) ヒアリング結果に記載した。

図表 2-2-1 ヒアリング調査を行った先生

氏名（敬称略）	所属機関	所属部門・役職
池嶋 健一	順天堂大学	医学部 消化器内科 先任准教授
稲垣 豊	東海大学	医学部 教授 マトリックス医学生物学センター センター長
吉治 仁志	奈良県立医科大学	消化器・内分泌代謝内科 教授

（五十音順）

ヒアリング調査に用いた質問票を図表 2-2-2 に示す。

図表 2-2-2 ヒアリング質問票

1. 日常遭遇する頻度の高い線維性疾患について
✓ 肝硬変、NASH と慢性肝炎が多く挙げられましたが、ウイルス肝炎は少ない回答数でした。これは HBV 感染に関しては、線維化に至るケースは稀であるということでしょうか。
✓ 肺線維症や間質性肺炎なども挙げられましたが、肝臓領域の線維性疾患に他領域の線維性疾患を合併することはありますでしょうか。またその原因は何でしょうか。
2. 現在の診断方法とその課題について
✓ 肝臓領域での血中線維化マーカー研究が最も進んでいると思われませんが、肝臓、腎臓と呼吸器で共通なマーカーは想定できますでしょうか（肝臓ではヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S、M2BPGi が挙げられています）。
✓ 線維化の病態進行モニタリングではウイルス感染の回答が挙げられましたが、HCV 感染と HBV 感染ではどちらが重要でしょうか。また、その理由は何でしょうか。
3. 現在の治療法やその課題について
✓ 「線維化の治療を優先する」との回答は、他の 2 領域と比べて少ない結果でしたが、その理由は何でしょうか（肝臓領域：6.8%、腎臓領域：31.4%、呼吸器領域：39.0%との結果でした）。
✓ 線維性疾患の早期診断が可能になった場合、現在の治療と何が変わると思われま

すか。

4. 今後の診断及び医薬品・治療法開発について

- ✓ 確定診断のための肝生検は侵襲性と精度の問題のため、難易度が高く、新たな診断方法、診断機器の開発が必要と思われませんが、ご自身の展望があればお聞かせください。
- ✓ 肝硬変及び NASH の根本的治療薬として注目する薬剤、また、これらの疾患の効果判定エンドポイントについてお考えをお聞かせください。

5. 線維性疾患には疾患領域間で共通のメカニズムが存在するでしょうか。また、線維性疾患に共通の診断法や治療法の開発は可能とお考えになりますか、その場合どのような作用機序が有望と思われませんか。

## (2) ヒアリング結果

### 1) アンケートの回収率について

肝臓領域でアンケートの回答数が 50 名程度と少なかったのは、診断方法及び治療法が未確立な疾患を対象としたためと考えられる。肝臓、腎臓及び呼吸器の臓器間でアンケート回答数に偏りがほとんど無く、3つの領域間で結果を比較することができる。

### 2) 日常遭遇する頻度の高い線維性疾患について

最も多く遭遇する線維性疾患は肝硬変 (80.9%)、2 番目に多く遭遇する疾患は NASH (40.4%)、次いで肝硬変 (7.0%) であった。日常遭遇する線維性疾患で肝硬変が 1 番であることは妥当である。

NASH の回答が比較的多かったが、肝硬変に至る例は多くない。全国の約 25,000 人の肝硬変患者を対象とした 2011 年の実態調査 (以下、2011 実態調査) では、NASH を原因とする肝硬変は 3.77%であった<sup>3</sup>。また、NASH には正確な診断方法がなく、肝生検が唯一の診断方法であり、大学病院以外ではほとんど肝生検が行われないことから、一般病院で NASH を診療するのは難しいのが現状である。

HBV 感染症及び HCV 感染症の回答が比較的少なかったが、2011 実態調査では肝硬変の原因として HBV が 12.0%及び HCV が 60.9%であった。一方、現在は画期的な抗 HCV 治療薬及び HBV 感染症の病状をコントロールできる薬剤により、非ウイルス性の肝硬変が問題となっている。また、現状は核酸アナログでコントロールできるようになったが、B 型肝炎から線維化に至るケースがある。

アルコール性肝炎の回答が 1 件と比較的少なかったが、2011 実態調査では肝硬変の原因は非 HBV・非 HCV が 26.0%、アルコール性が 14.3%であり、現在もこの様な現状であると考えられる。線維性疾患の例示にアルコール性肝炎及びアルコール性肝障害は示されておらず、これらの疾患を線維性疾患として捉えていなかった可能性もある。

肝臓領域の線維性疾患に腎臓または呼吸器領域の線維性疾患が合併することについて、加齢に伴い幾つかの疾患が併発するなど、基礎疾患に合併することは考えられる。肝機能障害による肝腎症候群<sup>4</sup>があり、NASH での糖尿病または高血圧では腎機能低下・腎線維化が起きる。肝硬変患者での肝肺症候群<sup>5</sup>では門脈圧亢進に伴う肺高血圧症があり、肝障害による腸管由来のエンドトキシンによる肺障害もある。また、先天性心疾患の治療後に起

---

<sup>3</sup> 高後裕、青柳豊、橋本悦子、西口修平、鈴木康秋、大竹孝明 我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査 2011. 北海道: 響文社; 2012. p. 6-16.

<sup>4</sup> 腎硬化症、慢性腎臓病、糖尿病性腎症などの、肝硬変での肝機能低下による腎機能への影響、全身血流の障害による腎臓への血液供給の不足、及び腎臓での老廃物除去の障害が複数の臓器へ影響した状態。

<sup>5</sup> 慢性肝疾患の患者において肺内微細動静脈の拡張形成により引き起こされる。血管の拡張が換気量に対する相対的な血流過剰を引き起こし、低酸素血症を招く。その機序の詳細は不明であるが、血管拡張物質の産生が肝臓で増加するまたは肝クリアランスの減少によると考えられており、一酸化窒素が関与する。

こる高静脈圧による肝硬変、リウマチ及び膠原病などでの肺線維症の併発もある。

### 3) 現在の診断方法とその課題について

肝臓、腎臓及び呼吸器に共通なバイオマーカーは存在しない。臓器の線維化判断には臓器特異的なバイオマーカーが好都合であるが、治療に関しては共通性があるバイオマーカーが望ましい。

ヒアルロン酸及び IV 型コラーゲンは、内皮細胞の障害、基底膜の障害を表すので共通のバイオマーカーになり得る。最近保険適用となった肝線維化マーカーには M2BPGi があるが、本検査は HCV 感染患者由来の糖鎖であるレクチンの検出であり、臨床適用できるのは HCV 感染患者のみである。また、Stage F1<sup>6</sup>である NASH の患者でも、肝硬変レベルの F4 などを示すことがある。

線維化の病態進行モニタリングにウイルス感染の回答が挙げられたが、HCV 感染及び HBV 感染のどちらも重要である。欧州の HBV のジェノタイプが日本で増加してきているが、HCV の治療のような状況になるには、HBV ではもう少し時間がかかると考えられる。炎症を抑制できても、現状では発がんを予防できない。

### 4) 現在の治療法やその課題について

「どんな治療をしていますか」の回答で、「原疾患の治療」が多く挙げられた理由として、特に HCV の排除ができるようになったこと、並びにアルコール性肝炎及び NASH での断酒及びカロリーコントロールなどが効果的であることが考えられる。「線維化の治療を優先する」との回答の背景には、HCV が排除されても線維化が進行していればその後の発がんのリスクはなくなるので、線維化制御の重要性がある。

肝移植の拡大の可能性は、肝硬変及び肝癌の患者は 45,000 人程度おり、これまでの脳死肝移植が数十例という状況では難しいと考えられる。

### 5) 今後の診断及び医薬品・治療法開発について

#### 新薬開発の現状と課題（診断方法及びエンドポイント）

薬剤の開発を念頭にした時には、①試験での対象患者の Stage、②炎症所見が改善したとする指標、③線維化を改善する必要があるのか、が論点となる。

現状の確定診断では肝生検がゴールドスタンダードである。しかし、Stage F2 及び F3 を精度よく鑑別できるかどうか、組織の一部である病理標本から肝臓全体の現象を捉えられているかどうか、病理の判定結果における判定者間でのばらつきが課題である。また、

---

<sup>6</sup> Brunt 病理学的重症度分類 (grading/staging 分類) では、活動期 (grading) と病期 (staging) に分けて分類し、病期 (staging) を線維化の進展・臓核の程度から 4 分類 (stage 1 : zone 3 線維化、stage 2 : stage 1 に加え門脈域線維化、stage 3 : bridging fibrosis、stage 4 : 肝硬変) している (日本消化器病学会. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 東京: 南江堂; 2014. p 81.)。

治験において、3～6 ヶ月程度の投与期間で肝生検を指標にする場合には「悪化していない」ことで「効果がある」と判定していることも課題である。現状では炎症性マーカー及びアラニンアミノ基転移酵素を指標としている。

肝生検との一致性がある肝線維化マーカーのヒアルロン酸値の上昇は、線維蓄積による類洞内皮細胞の機能低下により、ヒアルロン酸除去が不能となった線維沈着であるので、線維化が形成された状態である **Fibrosis** であり、肝線維化マーカーであるコラーゲンの蓄積も **Fibrosis** である。

**M2BPGi** は疾患の進行度を評価することはできるが、治療効果の判定ができない。肝の線維化は年単位の変化であるため、ウイルスが消失し、肝炎が治癒されると即座に正常値となるような **M2BPGi** の変化は肝の線維化の変化を反映していない。

肝臓の全体を観察することができる非侵襲性検査法のエラストグラフィ及びファイブロスキャンは肝硬変を判定できるが、**Stage F2** が **F1** になる、**F1** が **F0** になるという変化を捉えられない。肝の線維化は年単位の変化であるため、肝炎の治癒をもって治癒と判定するようなエラストグラフィ及びファイブロスキャンの結果は、純粋な肝の線維化マーカーとはならない。

一方、肝生検との一致性が乏しいとされた **III 型コラーゲン**のプロペプチドである **P3P** について、**NASH** の進行度と **P3P** の関連性が **2015** 年に報告され、海外で再び動的な線維化マーカーとして注目されている。

以上のように、現状ある線維化マーカーのほとんどは **Fibrosis** を表しており、**Stage F4** を判定している域を出ていないと考えられる。**Stage F4** である肝硬変は症状が発現しているという試験上の利点はあるが、病状の進行が進み過ぎた **Stage F4** での炎症を抑制しても **Stage** に変化が現れるかどうかは疑問であるので、**Stage F4** の患者は試験の対象として理想的でない。試験での理想的な対象患者は **Stage F2** または **F2** から **F3** に移行中の患者であるが、現状ではこの **Stage** の患者を診断できる方法がない。

以上のことから、対象とする患者の選別において肝線維化の状態や進展速度を的確に捉え、治療効果の判定が可能である、ダイナミックに進展する線維化の状態を反映した、線維化の形成段階である **Fibrogenesis** を示す肝線維化マーカーが必要である。診断方法、エンドポイントの設定、サロゲートマーカーが揃うことで早期診断が可能となり、治療効果の判定ができれば、創薬が推進され治療は激変すると考えられることから、早期診断がアンメットメディカルニーズである。

### 今後期待される薬剤像

根本治療という観点では、線維化の抑制及び組織の再生の両方が重要である。肝臓は再生能力の高い臓器であるので、線維化の治療ができれば、肝臓細胞の再生も可能である。崩壊した肝臓の組織構造を正常化する薬剤が究極の治療である。線維化治療の標的として星細胞が考えられ、活性化星細胞を静止状態に戻すことができる創薬に興味を持たれる。



全ての活性化星細胞を静止状態に戻すことは難しいので、活性化星細胞を減少させる作用を有する薬剤が望ましい。

NASH に対して海外で臨床試験中の薬剤には線維化抑制作用を有する薬剤もある。2016 年のアメリカ肝臓学会で発表された CC ケモカイン受容体 (CCR) 拮抗薬も臨床試験が進行中であるが、CCR 拮抗薬が有するのは炎症抑制作用である。Stage F4 である肝硬変は症状が発現しているという試験上の利点があるが、病状の進行が進み過ぎた Stage F4 での炎症を抑制しても Stage に変化が現れるかどうかは疑問である。日本では幾つかの臨床試験が進行中であり、胆汁酸をリガンドとする核内レセプターである Farnesoid X receptor (FXR) 作動薬のオベチコール酸などが挙げられる。高血圧治療薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、糖尿病治療薬である Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬が、肝線維化に効果があることが非臨床試験で確認されており、また、ARB 及びアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬でのメタ解析において、肝線維化を抑制するとの結果が得られている。

#### 6) 線維性疾患における疾患領域間での共通のメカニズムについて

共通な診断法及び治療法が望ましいが、現状ではない。一方、線維化の原因は臓器によりそれぞれ異なるので完全な共通性はないが、ある程度は疾患領域間で共通のメカニズムが存在すると考えられる。「炎症→線維芽細胞増生→線維化」が基本的なパスウェイなので、最終的にはコラーゲン産生・蓄積という共通性が考えられる。共通の部分を抑える薬剤は疾患の領域を問わない薬剤となると考えられる。

肺線維症では発症後数年で死に至り、肝硬変では肺線維症ほど早く進行しないと考えられている。しかし、肝硬変では様々な発症因子が分かっており、ハイリスクグループにおいては経過を随時モニタリングしているので比較的発見が早い。肺線維症は無症状の状況ではレントゲン検査などでは発見されず、息切れなどの症状が出た時点で初めて発見されるので、その時点では既に症状が進行している。このように一見すると、臓器が異なれば、線維化に至るプロセスに違いがあるように捉えられるが、必ずしも違いがあるとは言えず、共通のメカニズムがあることを否定するものではない。

#### 7) 自由意見について

自由意見として挙げた「分かり易い情報提供が必要で、特殊な雑誌でなく一般人向けの小雑誌の配布など」は、検査会社などが開業医に提供している小冊子の様な情報である。この記載は線維性疾患の啓発が重要であることを示しており、医師に線維性疾患をもっと認識してもらう必要がある。

### 2-3 肝臓領域のまとめ

日常遭遇する頻度が最も多い線維性疾患は肝硬変であり、エラストグラフィー及びファイブロスキャンなどの医療機器により、比較的簡便に診断できることなどが要因と考えられた。一方、肝硬変に至る前に、的確な診断・治療がされていないことの裏返しとも考えられた。本調査では NASH の頻度が 2 番目に多いと考えられたが、実際の診療では回答数ほど NASH 患者は多くない。抗ウイルス剤による C 型肝炎治療の進歩及び HBV の感染制御などの理由から、ウイルス肝炎の回答は少なかった。アルコール性肝炎の回答は 1 件であったが、実際の診療では回答数ほどアルコール性肝炎患者は多くない。また、肝臓領域以外の線維性疾患の回答もあり、加齢に伴う疾患の併発、肝機能障害の合併症の一つである肝腎症候群、慢性肝疾患で見られる肝肺症候群及び腸管由来のエンドトキシンによる腸管原性の肺障害などが考えられた。

診断方法及び病態進行のモニタリングのアンケート結果は概ね同じとなり、症状、血生化学的検査、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を実施していた。理由として、生検の侵襲性、採取部位による誤差及び観察者間誤差があること、非侵襲的な画像検査及び線維化検査において適切な検査が確立されていないことなどが考えられた。また、臓器線維化の判断には臓器特異的な、治療には共通性がある指標やマーカーが望ましく、内皮細胞の障害、基底膜の障害を表すという観点から、ヒアルロン酸及び IV 型コラーゲンは共通のバイオマーカーになり得ると考えられた。

線維性疾患の治療方法として、原疾患の治療を優先するとの回答が多く、HCV の排除、アルコール性肝炎及び NASH が適切にコントロールされていることが考えられた。次いで主訴の緩和、合併症の治療が多かった。一方、線維化の治療を優先する回答率は 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ことが考えられた。また、HCV が排除されても、線維化が進行し発がんに至ることがあるため、ウイルス性肝炎などの原疾患に対してだけでなく、線維化を改善する治療法及び治療薬の開発が必要であると考えられた。

新薬の開発における臨床試験で特に重要な解決すべき課題は、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。また、新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候は肝硬変及び NASH などであり、主な理由は治療法や治療薬がないこと、肝生検に代わる非侵襲的で線維化を正確に診断できる診断方法が必要であることであった。承認申請に必要なエンドポイントは、肝硬変及び NASH 共に線維化に関連するものが多かった。以上のことから、現在の線維化の診断、薬剤の評価方法は不十分であり、プライマリーエンドポイント、診断手法や診断機器、サロゲートエンドポイント・バイオマーカーが揃えば創薬が推進され、治療法は劇的に変化すると考えられた。現状の確定診断のゴールドスタンダードである肝生検での様々な課題点の解決策として、コラーゲンの蓄積、M2BPGi、エラストグラフィー及びフ

アイブロスキャンなどの肝線維化マーカーが開発されており、いずれも肝線維化の状態である肝硬変の進行度を評価することはできる。しかし、これらは治療効果の判定ができないので、Stage F2 が F1 に、F1 が F0 に減少することを反映する様な疾患の進展度の判定及び治療効果の判定が可能である **Fibrogenesis** を表す肝線維化マーカーが必要である。

今後開発が必要と考えられる特に重要な医薬品や治療法は、疾患原因、線維化の進展抑制・除去及び組織再生に関する医薬品・治療法であった。

肝臓、腎臓及び呼吸器領域の疾患の少なくとも一部の疾患には共通なメカニズムがあると考えられ、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。以上のように、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と考えられた。

## 第3章 腎臓領域

### 3-1 アンケート調査

#### (1) 日常遭遇する線維性疾患

Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

- ① 線維性疾患のうち、先生が日常遭遇する頻度が多い疾患を、最大 3 つまでご記入ください。

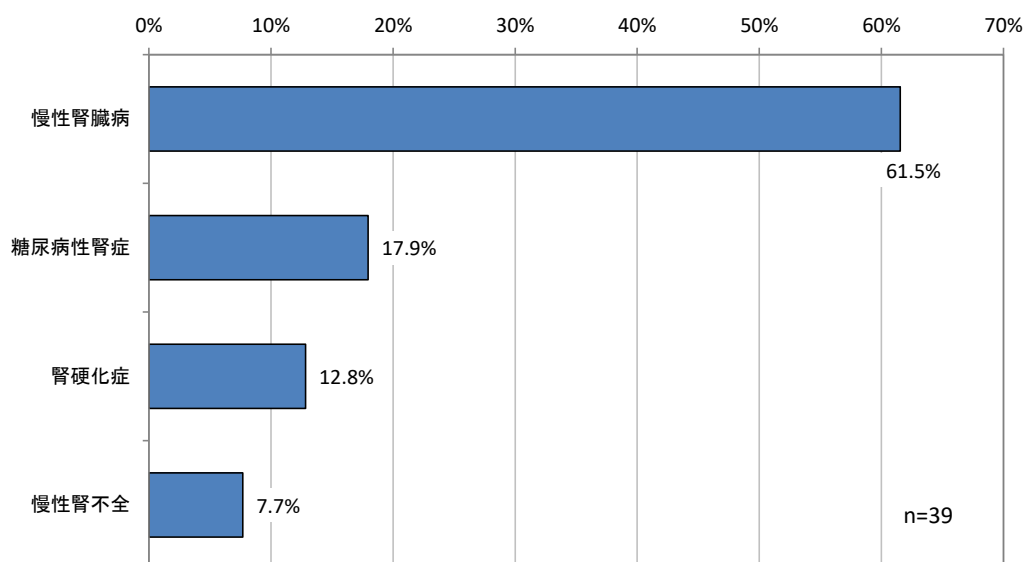
最も多く遭遇する疾患には 39 件（図表 3-1-1）、2 番目に多く遭遇する疾患には 37 件（図表 3-1-2）、3 番目に多く遭遇する疾患には 35 件の回答があった（図表 3-1-3）。回答結果は、記載された疾患名のまま集計した。ただし、集計値（回答割合）の算出にあたっては、すべて母数を 39 としている。

腎臓専門医が遭遇する機会が多い線維性疾患として、「最も多く遭遇する線維性疾患」は、慢性腎臓病（61.5%）であった（図表 3-1-1）。

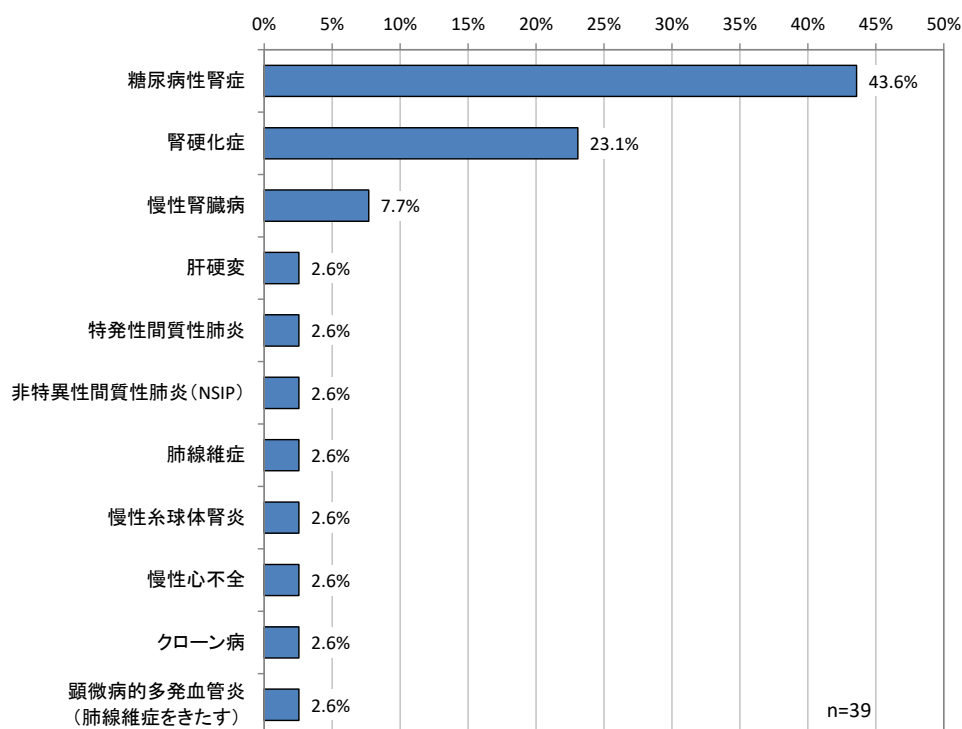
「2 番目に多く遭遇する線維性疾患」は、糖尿病性腎症（43.6%）及び腎硬化症（23.1%）、「3 番目に多く遭遇する線維性疾患」は、腎硬化症（35.9%）、糖尿病性腎症（12.8%）及び慢性心不全（10.3%）であった（図表 3-1-2、3-1-3）。

2 番目及び 3 番目に多く遭遇する線維性疾患として、回答数は多くないが腎臓以外の臓器疾患として慢性心不全、肝硬変、間質性肺炎等が挙げられた。

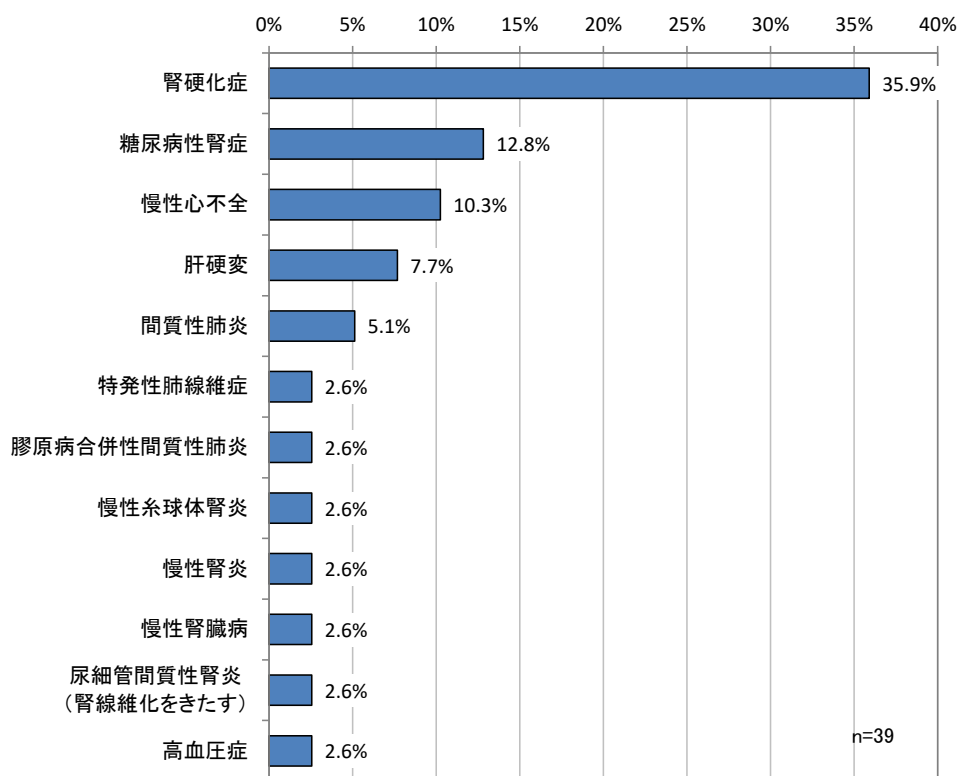
図表 3-1-1 最も多く遭遇する線維性疾患



図表 3-1-2 2番目に多く遭遇する線維性疾患



図表 3-1-3 3番目に多く遭遇する線維性疾患



## (2) 診断

### 1) 診断方法

#### Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

- ② Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患を診断する際、また、病態進行をモニタリングする際には、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、診断並びにモニタリングにおける具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見等について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

ア：線維性疾患を診断する際、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。

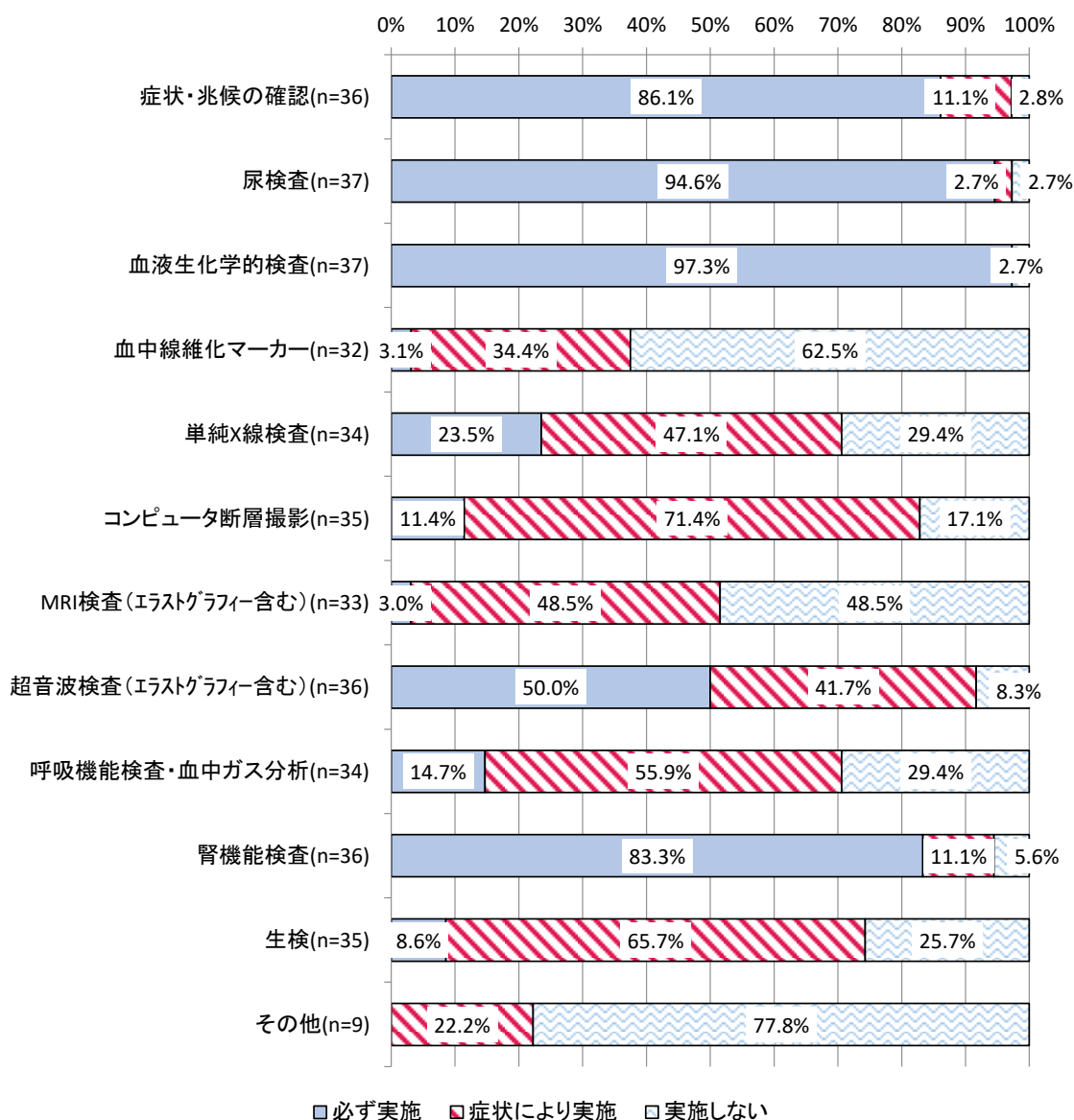
腎臓専門医が線維性疾患を診断する際、必ず実施する診断方法として80%以上の回答があったのは、「症状・兆候の確認」、「尿検査」、「血液生化学的検査」及び「腎機能検査」であった。また、「超音波検査（エラストグラフィーを含む）」は、必ず実施との回答が半数であった。

症状に応じて実施する診断方法としては、「コンピューター画像解析」（71.4%）及び「生検」（65.7%）が多く、次いで「呼吸器機能検査・血中ガス分析」、「MRI 検査（エラストグラフィーを含む）」、「単純 X 線検査」及び「超音波検査（エラストグラフィーを含む）」の回答であった（図表 3-1-4）。

一方、実施しない検査項目としては、「血中線維化マーカー」（62.5%）及び「MRI 検査（エラストグラフィーを含む）」（48.5%）の回答が多かった。

診断における自由回答において、「血液や尿の所見を基に総合的に腎機能を診断する」、「線維化をモニターする特異的な方法が無い」、「線維化のサロゲートマーカーの啓発が足りない」等、腎臓の線維化を評価する適切な方法が不十分であることが示唆された。

図表 3-1-4 線維性疾患の診断方法



「診断方法」についてのコメント

- ・ 診療所でも行える血液及び尿検査をもとに診断している。
- ・ 尿中微量アルブミン
- ・ 慢性腎不全については、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、尿所見をもとに総合的に診断する。
- ・ 検尿、沈渣、尿蛋白定量、推算糸球体濾過量 (eGFR)、超音波検査では血管抵抗や血流速度など。
- ・ 抗糸球体基底膜抗体、抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA)、細胞質性抗好中球細胞質抗体 (PR3-ANCA)、血液・尿免疫電気泳動、血清免疫グロブリン濃度、血清

補体価等の比較的疾患特異性の高い検査項目をチェックする。迅速に検査値が判明する診断キットがないことが問題点として挙げられる。これらの対象患者の血液を採取・保存し、迅速診断キットの開発に役立てる。

- エコーによる萎縮の有無の確認については、実施者により計測の差が出ると思うので、計測法の基準があれば良いと思う。
- 一般診療所では画像検査・病理学検査が困難な場合がある。
- 確定診断のために必要な検査が、侵襲性の高い腎生検である。
- 直接組織をみているわけではない。
- 機能のモニターは可能であるが、線維化のモニターをする特異的な方法がない。
- 簡便に鑑別診断のできるマーカー
- **eGFR** の精度のばらつきがある。
- 感受性が低い。
- 線維化のサロゲートマーカーの啓発が足りない。



## 2) 病態進行のモニタリング

### Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

- ② Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患を診断する際、また、病態進行をモニタリングする際には、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、診断並びにモニタリングにおける具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見等について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

イ：病態進行をモニタリングする際、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目を1つ選択してください。

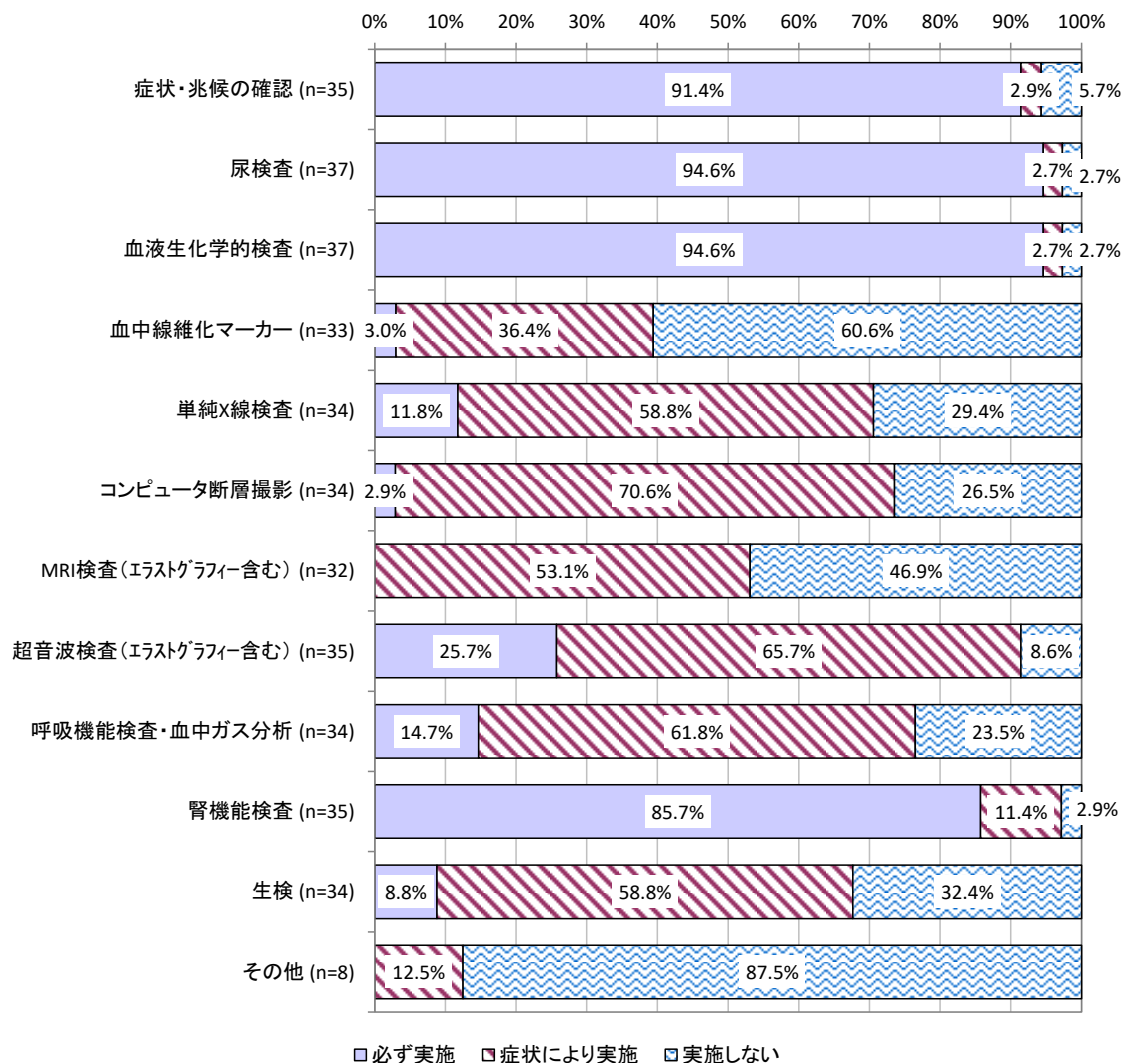
腎臓専門医が、線維性疾患の病態進行をモニタリングする際、必ず実施する方法として80%以上の回答があったのは、診断と同様に「症状・兆候の確認」、「尿検査」、「血液生化学的検査」及び「腎機能検査」であった（図表 3-1-5）。

症状に応じてモニタリングに実施する診断方法としては、「コンピューター画像解析」（70.6%）をはじめ、「超音波検査（エラストグラフィを含む）」、「呼吸器機能検査・血中ガス分析」、「生検」、「単純 X 線検査」及び「MRI 検査（エラストグラフィを含む）」の回答であった。

モニタリングに実施しない検査項目は、「血中線維化マーカー」（60.6%）及び「MRI 検査（エラストグラフィを含む）」（46.9%）の回答が多かった。

モニタリングにおける自由回答では、「線維化のモニタリングに特異的な方法や適切なバイオマーカーが無い」、「血圧、尿蛋白、eGFR 等の複数のサロゲートマーカーを組み合わせ間接的に判断する」、「予後予測を可能にする、血液酸素量に依存した MRI（Blood oxygenation level dependent-MRI : BOLD-MRI）の確立が必要」等の回答があった。いずれの回答でも、線維化の経過を直接的かつ的確に判定できるモニタリング方法が無いことが示唆された。

図表 3-1-5 線維性疾患の病態進行のモニタリングにおける診断方法



「モニタリング」についてのコメント

- ・ 特異性が低い。
- ・ 機能のモニターは可能であるが、線維化をモニターする特異的な方法がない。
- ・ 腎領域では線維化をモニタリングする方法が無いのが問題。治療効果判定もできず、治療薬の開発も遅れてしまう。
- ・ 線維化という病態を反映する適切なバイオマーカーがない。
- ・ 血圧、浮腫、尿蛋白定量、eGFR、重炭酸イオン濃度、早期の対応が必要な疾患であるにもかかわらず、少々の変化ではそのまま経過観察という例が多い。早期の変化を鋭敏にとらえることのできるマーカーなどが開発されれば、進行抑制に効

果的と考える。

- ・ 線維化マーカーに関して、保険適応の拡大が許されれば良いと思う。
- ・ 腎機能漸減に伴う Blood oxygenation level-dependent (BOLD) -MRI 所見の確立、予後予測が可能かどうかを明らかにする。
- ・ サロゲートマーカーが複数個あり、その組み合わせで判断する必要がある。
- ・ 最近では eGFR を参照することが多い。
- ・ 間接的に経過をみている。
- ・ 症状及び血液尿検査により判断する。
- ・ 基幹病院の専門科と連携を行う必要がある。

### (3) 線維性疾患の治療

#### 1) 治療方法

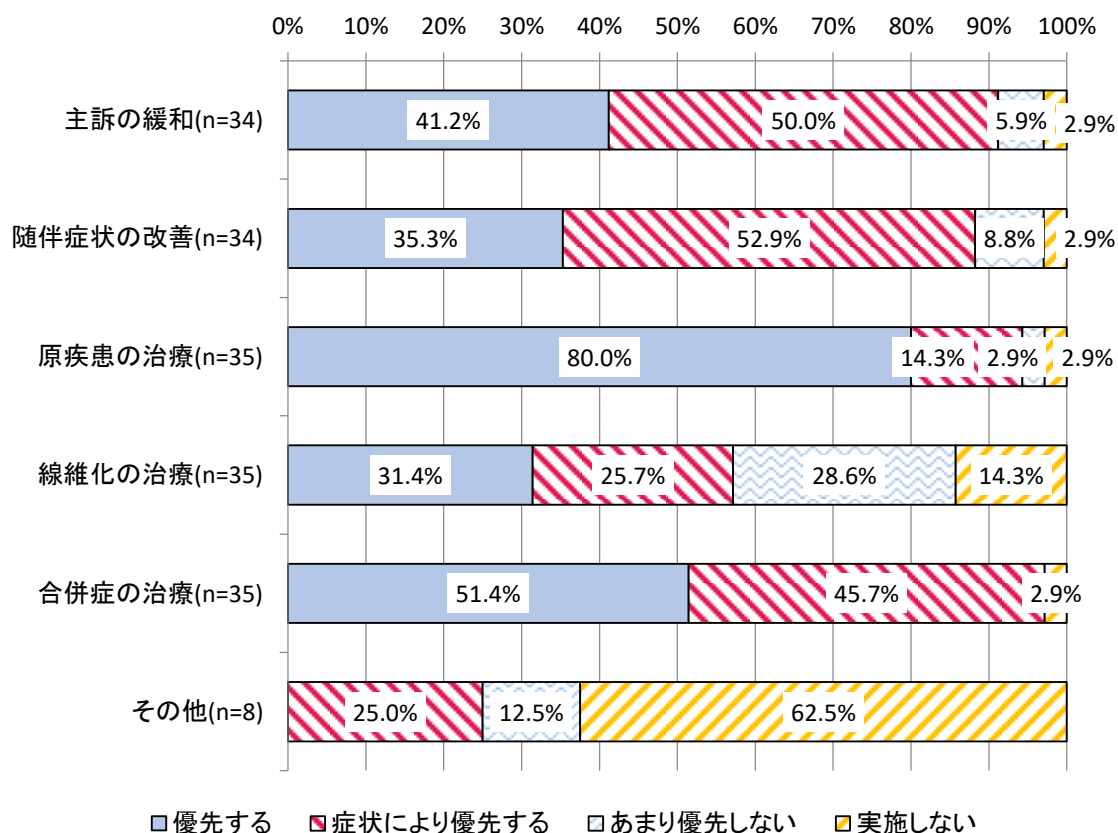
##### Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

- ③ Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患の治療において、現在どのような治療を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、現在実施されている治療の目標や方針に関して、克服すべき課題（問題点）及び課題の解決方策、ご意見等を必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「優先する」の回答が多かったのは「原疾患の治療」（80.0%）であった。次いで「合併症の治療」、「主訴の緩和」、「随伴症状の改善」と続き、「線維化の治療」（31.4%）が最も少なかった（図表 3-1-6）。

また、「線維化の治療」を「あまり優先しない」と「実施しない」とした回答の合計は42.9%に上った。この背景には、線維化に対する確立した治療法がないことが推察される。

図表 3-1-6 線維性疾患の治療方法



現在実施されている治療の目標や治療方針に関して、克服すべき課題（問題点）及び課題の解決方策等の自由意見では、腎臓病又は線維化に対する有効な治療法がないとの記述が目立った。原疾患の治療においても、線維化が進むと改善が困難であるとの意見があった。

- ・ 有効な薬がない領域である。
- ・ 線維化を直接的に抑制する薬物療法がない。
- ・ 決め手の治療に欠ける。
- ・ 有効な治療法が少ない。
- ・ 線維化の有力な治療はない。
- ・ 抗線維化療法は無い。
- ・ CKD、糖尿病性腎症等の腎疾患の病態に対する特異的な治療法が存在しない。
- ・ 腎臓では明確な治療効果が示されているものはないが、基礎研究での知見をもとに治療を考慮
- ・ 線維化に対する特異的な治療がない。原疾患についても、線維化が始まっていると腎不全進行の最終共通経路に入っており、あまり治療が奏功しない。最終共通経路である低酸素や酸化ストレスに対する治療法が開発されると、線維化の進行を止め

ることが出来るかもしれない。

- ・ **CKD** は進行した段階以外には自覚症状が見られないので、血圧や血糖、脂質といった随伴する病態の治療を中心に行う。最終的な線維化の進行過程に入ると改善に持ってくるのが困難であり、それが最大の問題点と考える。解決方法は、症状がなく検査所見の軽微な変化の段階で対応することであり、非専門医や一般社会への啓発がまずは大事と思われる。
- ・ **CKD** の治療は原則的には原疾患の治療が第一である。原疾患の進展の結果として、糸球体、間質の線維化が生じ、血管系の硬化を来とし、腎臓全体の線維化を来とし、腎機能の低下・廃絶に至る。この発症・進展悪化に機序に関与する種々の過程に対する治療が必要である。
- ・ 血圧の目標は日本腎臓学会などから出ているガイドラインを参考にしている。また、高齢者腎臓病の進行抑制において、最近、動物実験ではあるが、デキサメタゾン投与により効果が認められたとする論文が学会誌にアクセプトされている。プレドニゾンなどのステロイドの効果について、人においても前向き大規模臨床試験等の実施で明らかにされれば、高齢者腎臓病の進行過程における線維化抑制に寄与し、透析導入への期間が延期される可能性があると思う。
- ・ 腎機能漸減速度を軽減する球形吸着炭、炭酸水素ナトリウム製剤があるが、飲みにくい。特に前者はカプセルにすると数がかさばり剤形の改良が求められる。さらなる線維化抑制薬の開発が求められる。
- ・ 原疾患に合わせた薬物療法、食事療法を行っている。
- ・ 食事療法が大切であるが、口頭説明だけでは伝わらない。医師またはコメディカルによる実地セミナーが必須と感じる。

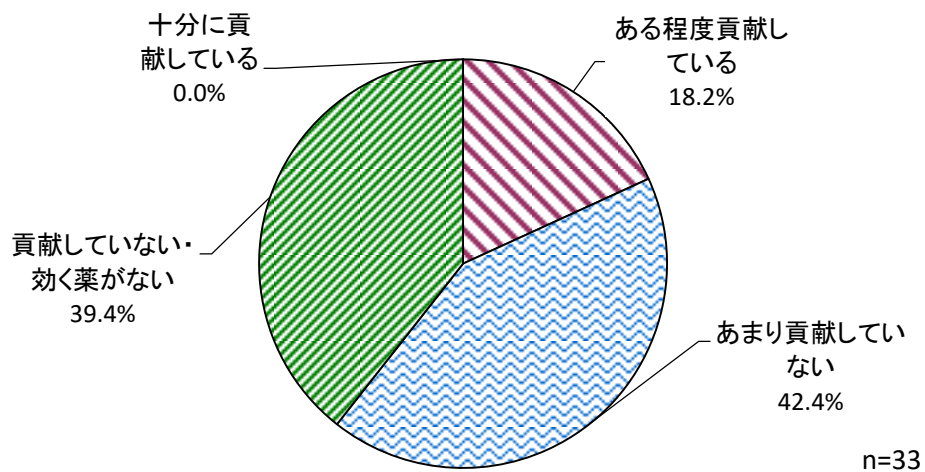
## 2) 薬剤貢献度

Q2. 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に関するご質問

- ① 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」について、該当すると思われる項目を1つ選択してください。

「あまり貢献していない」（42.4%）と「貢献していない・効く薬がない」（39.4%）の合計が80%を越え、線維性疾患治療に対する薬剤貢献度が低い現状が示された（図表 3-1-7）。「十分に貢献している」は0%、「ある程度貢献している」は18.2%で、腎臓領域においては、原疾患の治療薬あるいは他臓器の線維性疾患治療薬を念頭に置いている可能性があるが、肝臓領域及び呼吸器領域の回答（「十分に貢献している」、「ある程度貢献している」合わせて、各々38.1%、48.7%）と比べ低い値であった。

図表 3-1-7 薬剤の貢献度



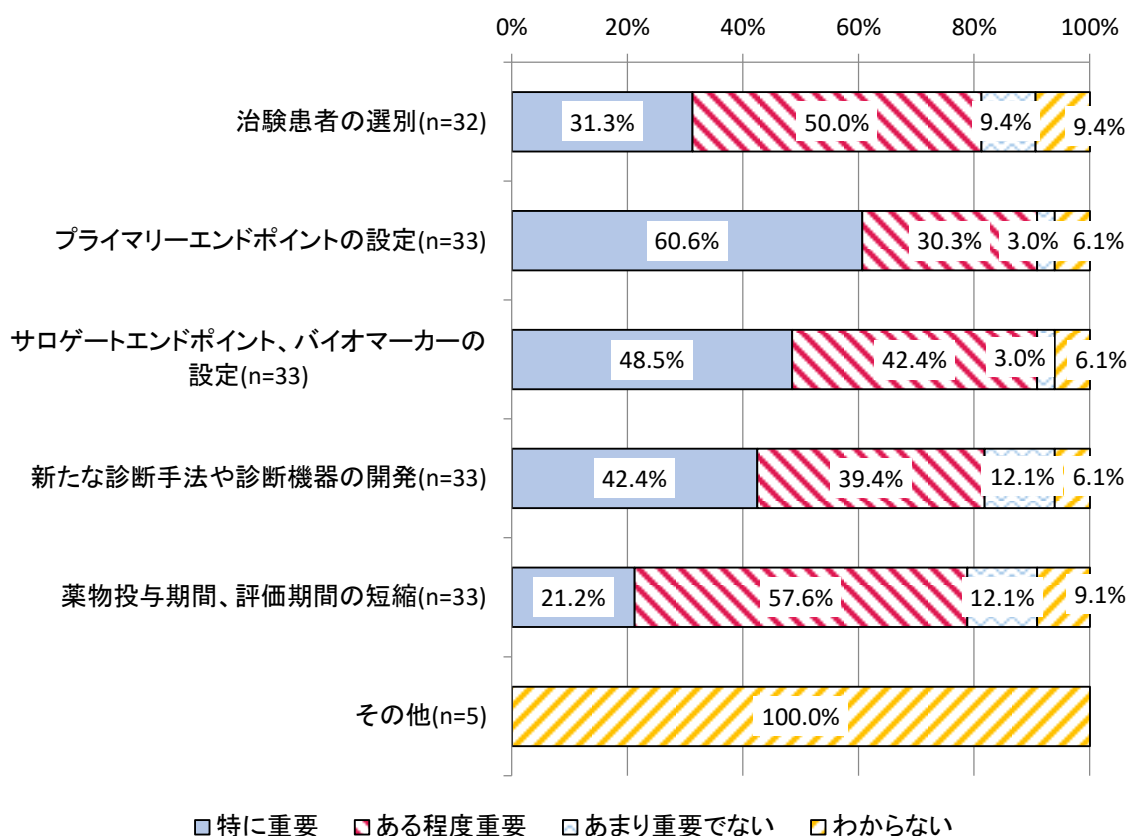
(4) 新薬開発

Q2. 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に関するご質問

② 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、解決すべき重要な課題についておたずねします。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。

解決すべき重要な課題として「特に重要」の回答で、最も多かったのは「プライマリーエンドポイントの設定」(60.6%)で、次いで「サロゲートエンドポイント、バイオマーカーの設定」(48.5%)、「新たな診断手法や診断機器の開発」(42.4%)であった(図表 3-1-8)。「治験患者の選別」は31.3%に留まったが、腎臓の線維化に関する有効な鑑別手段がないため、患者選択が難しい現状を反映しているのかもしれない。

図表 3-1-8 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、解決すべき重要な課題





(5) 薬剤や治療法の開発

1) 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症状とその理由・エンドポイント

Q2. 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に関するご質問

③ 線維性疾患において、新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候を最大 3 つ挙げ、その理由をそれぞれご記入ください。また、これらの疾患について新薬開発（臨床試験）を行う場合、先生がお考えになる承認申請に必要なエンドポイントをご記入ください。

ご回答いただいた疾患の新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発について、その他ご意見がありましたらご記入ください。

最も多かったのは糖尿病性腎症（13 件）で、透析移行の可能性が高く、合併症が出現しやすく生命予後の悪い疾患であり、疾患の進行を止める治療法がないことが複数の回答で指摘された。透析移行となるケースが多いことから、医療経済性の面からも解決が必要との意見もある（図表 3-1-9）。

慢性腎臓病（10 件）は、新たな診断法の開発が急務とする理由について、血液検査や尿検査では腎線維化の程度の評価は不可能であり、生検以外に診断法がないことが挙げられた。また腎線維化について、良質なバイオマーカーの同定が必要との意見があった。新たな治療法の開発が急務とする理由については、（根治する）治療法がないこと、患者数が多いことが挙げられた。エンドポイントについて、様々な回答が寄せられたが、複数回答としては、透析導入、eGFR の低下速度が挙げられた。

腎硬化症（7 件）は、高齢化に伴い加齢、高血圧に合併する疾患として、近年患者数が増加傾向にあることが共通の課題認識であった。

図表 3-1-9 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症状とその理由・エンドポイント（腎臓領域）

疾患名	理由	エンドポイント
糖尿病性腎症 (13 件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者数が多い、疾患特異的な治療法がない。</li> <li>・患者数が多く、着実に進行していくため。</li> <li>・患者さんが多いこと、進行性の疾患であること、合併症が多いため。</li> <li>・潜在的な患者さんがかなり多いこと。</li> <li>・透析導入の原疾患として最も多いため。</li> <li>・血液透析に至る疾患であり、医療経済的にも負担を強いる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）の変化率、eGFR の変化率</li> <li>・早期：アルブミン尿、蛋白尿の出現、進行病期：一定割合の腎機能低下</li> <li>・腎死もしくは個体死</li> <li>・腎代替療法導入、心血管イベント、死亡、脳卒中</li> </ul>

疾患名	理由	エンドポイント
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・透析症例に多く、社会保障に占める割合が看過できない。</li> <li>・末期腎不全による透析療法導入後も、年単位で合併症が出現しやすく、生命予後も短縮するため。</li> <li>・末期腎不全に陥りやすい疾患である。</li> <li>・現状、腎機能を改善する治療方法がない。</li> <li>・治療法がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・短期間で評価できるか疑問であるが、腎機能の推移</li> <li>・透析導入</li> <li>・プライマリーエンドポイント：クレアチニン2倍化、新規透析導入数</li> <li>・サロゲートエンドポイント：蛋白尿</li> <li>・腎機能検査</li> <li>・腎代替療法の有無</li> <li>・進行抑制</li> <li>・透析療法導入の回避</li> <li>・透析（血液透析、腹膜透析）導入あるいは、腎移植</li> <li>・透析または血清 Cr 値倍加</li> </ul>
慢性腎臓病 (10件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現状効果的な診断法、治療法、薬剤が無い。</li> <li>・根治する治療法が一般的に存在しない。</li> <li>・生検以外に診断法がない、治療薬がない。</li> <li>・単純な血液検査や尿検査では腎線維化の程度の評価は不可能であり、腎線維化の良質なバイオマーカーを同定する必要がある。</li> <li>・尿細管間質病変の進行をおさえ腎機能低下を抑制</li> <li>・急速に増悪する群かどうか、特に治療効果の得やすい早期においてわかりにくい。</li> <li>・患者数の多さ</li> <li>・数が多い。</li> <li>・透析患者の医療費の削減に繋がるから。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クレアチニンの倍化もしくは透析導入というエンドポイントは、現在の臨床治験では非現実的</li> <li>・血清クレアチニン濃度 (sCre) の30%増の時期延長</li> <li>・糸球体濾過量、尿細管排泄</li> <li>・再吸収能など腎機能の改善</li> <li>・腎機能低下抑制</li> <li>・eGFRの低下速度、蛋白尿</li> <li>・透析導入あるいは、腎移植</li> <li>・eGFR 30%低下、尿アルブミン値または蛋白値、血液透析 (HD) 開始、生命予後、心血管イベント</li> <li>・進行抑制</li> </ul>
腎硬化症 (7件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・近年、増加傾向にある。</li> <li>・患者数が増加している。</li> <li>・高齢化に伴い、加齢・高血圧に合併する腎障害として増加している。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一番は腎死、その前に短期的サロゲートマーカー必要</li> <li>・個体死もしくは腎死</li> <li>・腎機能</li> </ul>

疾患名	理由	エンドポイント
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高齢化のため多数の患者が罹患し、医療機関を訪れる可能性が高い。</li> <li>・高齢者腎臓病の原疾患として多いため。</li> <li>・維持透析患者、透析導入患者において、常に上位で位置している基礎疾患である。</li> <li>・慢性経過なので腎機能以外のサロゲートマーカーで、一番のエンドポイントの腎死を代用できるなら、薬が開発されれば治験が進むと考えられる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プライマリーエンドポイント：クレアチニン2倍化、新規透析導入数</li> <li>サロゲートエンドポイント：eGFR 漸減速度</li> <li>・腎代替療法</li> <li>・透析導入</li> <li>・透析（血液透析、腹膜透析）導入あるいは、腎移植</li> </ul>
腎間質線維化（2件）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能と透析導入に直結している。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・透析導入や腎生検による腎間質線維化面積率</li> </ul>
慢性腎不全（2件）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抑制法がない。</li> <li>・糖尿病性腎症などの慢性腎臓病の病態診断が簡易的に行える方法が望まれる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎代替療法</li> </ul>
尿細管間質性腎炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド以外の薬剤がないため。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能の改善</li> </ul>
IgA 腎症		<ul style="list-style-type: none"> <li>・透析導入または血清クレアチニン値の倍加</li> </ul>
移植腎の拒絶反応によらない間質線維化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・移植腎の機能低下には、間質の線維化が重要な役割を果たしている。グラフトの長期生存を達成するため、線維化を治療することは移植医学では急務。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能の改善（血清クレアチニンの低下や eGFR の上昇）、腎生検所見で線維化程度の改善</li> </ul>
慢性糸球体腎炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効な治療法がなく若年層に多い。腎予備能の低下につながる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿蛋白量</li> </ul>
急速進行性糸球体腎炎		<ul style="list-style-type: none"> <li>・透析または血清 Cr 値倍加</li> </ul>
肝性糸球体硬化症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ネフローゼ症候群や腎機能低下を伴っている症例では腎予後が不良であるため。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プライマリーエンドポイント：クレアチニン2倍化、新規透析導入数</li> <li>サロゲートエンドポイント：蛋白尿</li> </ul>
糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> <li>・人工透析の第一要因となっている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行の抑制</li> </ul>

アンケートは腎臓疾患の専門医に行ったが、他領域の 7 疾患についても記載があった（図表 3-1-10）。

図表 3-1-10 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思  
われる疾患・症状とその理由・エンドポイント（腎臓領域以外の疾患）

疾患名	理由	エンドポイント
肝硬変（3件）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝がんのベースとなる。</li> <li>・日本人に多い疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行抑制</li> <li>・個体死</li> </ul>
心不全	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者数が多い。</li> </ul>	
心筋症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心（血管）疾患による死因の一定程度を占める。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・左室駆出率、心不全重症度分類（NYHA）</li> </ul>
慢性閉塞性肺疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>・対症薬しかない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・呼吸機能の改善</li> </ul>
肺線維症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・移植以外に根本治療に乏しいと思われる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一定基準の呼吸不全・歩行距離</li> </ul>
間質性肺炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効な治療法がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺機能、線維化マーカーの改善など</li> </ul>
強皮症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療薬がない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚、肺、腎症状の軽減</li> </ul>

## 2) 線維性疾患の治療において、今後開発が必要と思う医薬品や治療法

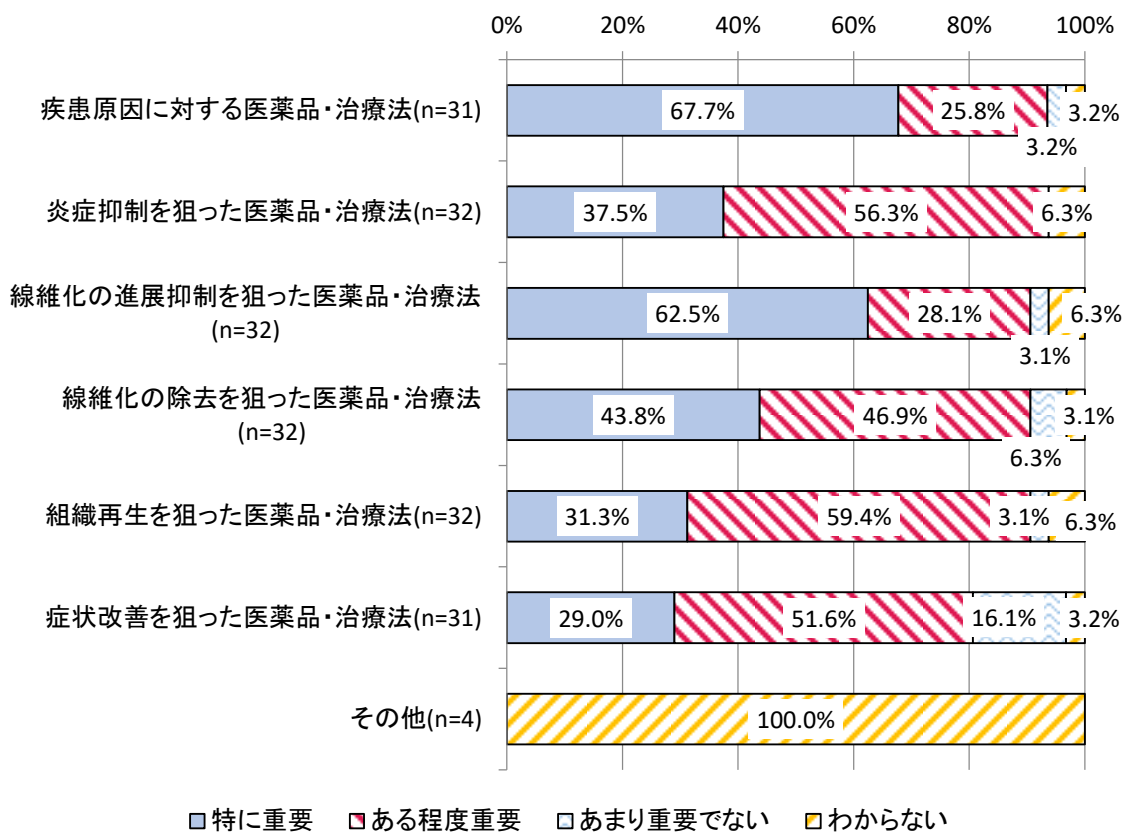
### Q3. 今後期待する医薬品・治療法に関するご質問

- ① 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思われますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。具体的な医薬品や治療法について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「特に重要」の回答が多かったのは、「疾患原因に対する医薬品・治療法」(67.7%)及び「線維化の進展抑制を狙った医薬品・治療法」(62.5%)であった。「線維化の除去を狙った医薬品・治療法」を特に重要とする回答は43.8%であった(図表 3-1-11)。

「組織再生を狙った医薬品・治療法」、「症状改善を狙った医薬品・治療法」について、「特に重要」との回答は各々31.3%、29.0%であった。

図表 3-1-11 線維性疾患の治療において、今後開発が必要と思う医薬品や治療法



### コメント

- ・ まずは炎症抑制による線維化抑制を狙い、人におけるステロイド(プレドニゾロンなど)による大規模な前向き臨床試験をするのはいかがでしょうか。

- 転写因子 forkhead box O の活性化または AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) 活性化を介した機序により、炎症細胞の細胞増殖抑制につながる可能性があると思う。オートファジー活性化を可能にする新薬開発
- TGF の抑制
- 有効な抗酸化剤
- 線維化を抑制すれば組織は自然に再生する。

## (6) 線維化のメカニズム

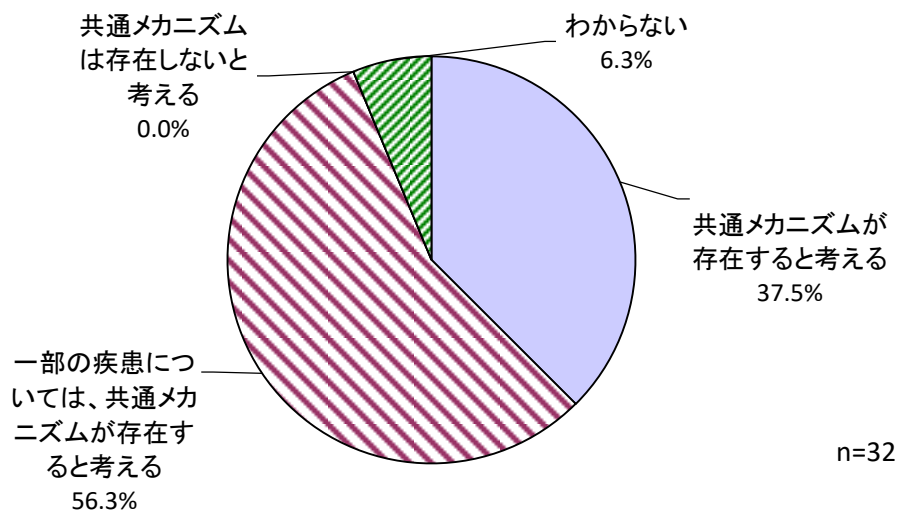
### Q3. 今後期待する医薬品・治療法に関するご質問

- ② 線維性疾患全般、すなわち種々の臓器に共通の線維化メカニズムが存在すると思いますか。該当すると思われる項目を1つ選択してください。共通のメカニズムが存在すると思う場合、どのような作用プロファイルの治療薬が想定されるか、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「線維性疾患に共通のメカニズムが存在すると思う」(37.5%)と、「一部の疾患については、共通のメカニズムが存在すると思う」(56.3%)が回答のほとんどを占め、「共通メカニズムは存在しないと思う」との回答は無かった(図表 3-1-12)。肝臓及び呼吸器領域に比べて、共通のメカニズムが存在すると思う回答率が高い傾向であった。

共通のメカニズムに関する自由意見では、抗炎症、抗酸化及びTGF $\beta$ の回答が複数あった。細胞に着目したアプローチとしては、炎症細胞浸潤の抑制、線維芽細胞への直接作用、間質線維芽細胞の形質転換の抑制、及び線維化の発症機序と進展悪化機序を分けて介入方針を考える必要があること、などが指摘された。具体的な分子標的として、WNT、プロテアソーム及びSemicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) 阻害などが挙げられた。

図表 3-1-12 線維性疾患に、共通のメカニズムがあると思うか



#### コメント

- ・ 炎症を持続させる経路を阻害する、炎症を収束させる経路を増強する。
- ・ 炎症細胞浸潤を抑制する。
- ・ 低酸素及び酸化ストレスに対する防御機能強化
- ・ 抗酸化剤
- ・ 生体内レドックス、低酸素、炎症をターゲットとした薬物
- ・ 線維化に関与する線維芽細胞に直接作用する薬剤などが想定される。
- ・ 間質線維芽細胞の形質転換を阻害する薬剤等
- ・ 線維芽細胞の活動性を制御する薬剤、線維性マトリックス産生の抑制、マトリックス分解・吸収の亢進、それに関与する細胞（マクロファージ）の刺激
- ・ TGF の抑制
- ・ TGF $\beta$  や WNT の阻害
- ・ プロテアソーム阻害や SSAO 阻害など
- ・ 共通するカスケードのブロック
- ・ 人においても、炎症抑制による線維化抑制を狙ってステロイド（プレドニゾンなど）が治療薬として想定されると思いますので、大規模な前向き臨床試験をするのはいかがでしょうか。
- ・ 線維化に至る機序は様々で、腎分野に於いても原因は多様であるが、終末像は臓器の線維化・硬化である。すなわち、発症機序と進展悪化機序を明確化し、それらの機序に介入する必要がある。



## (7) 自由意見

### Q4. 自由意見

線維性疾患の治療薬・治療法開発に向けて、学会、行政、製薬会社、医療機器メーカー、あるいは大学や研究機関等に対するご要望やご意見がございましたらご自由にご記入ください。(例：薬剤の併用療法、適用拡大、現行のガイドラインへのご意見等)

8名が回答し、以下の意見が挙げられた。

- ・ 全身臓器の線維化を評価する、臨床的な指針を明確にして欲しい。
- ・ 薬剤の開発が急務
- ・ 線維化メカニズムの詳細説明が待たれる。
- ・ 分野横断的に議論できる場が必要
- ・ 慢性腎臓病 (Stage 5) においてステロイド (プレドニゾロンなど) を、患者さんの希望によっては保険適応にするのはいかがでしょうか。
- ・ 意欲的な研究室に研究補助を。倫理規定の遵守とともに、臨床研究実施に関する研究者個人の負担を軽減するシステム・ルール・枠組み作りを公的機関を中心をお願いしたい。
- ・ 研究費支援対策を充実して欲しい。
- ・ 再生医療に過剰投入し過ぎている。

### 3-2 ヒアリング調査

#### (1) 調査概要

腎臓領域の線維性疾患に関する専門家 3 名を対象に、アンケート調査で得られた結果についてヒアリングを行った（図表 3-2-1）。得られたご意見を踏まえて、調査班としての考察を行い、(2) ヒアリング結果に記載した。

図表 3-2-1 ヒアリング対象者

氏名（敬称略）	所属機関	所属部門・役職
岡田 浩一	埼玉医科大学	医学部 腎臓内科 教授
南学 正臣	東京大学	大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科 教授
柳田 素子	京都大学	大学院医学研究科 腎臓内科学 教授

（五十音順）

ヒアリング調査に用いた質問票を図表 3-2-2 に示す。

図表 3-2-2 ヒアリング質問票

<p>1. 日常遭遇する頻度の高い線維性疾患について</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ 調査回答では、慢性腎臓病、糖尿病性腎症、腎硬化症が上位に挙げられましたが、先生のお考えをお聞かせください。</li><li>✓ 遭遇頻度の高い疾患上位 2、3 位に慢性心不全、肝硬変、間質性肺炎等も挙げられました。腎臓領域の線維性疾患は、他領域の線維性疾患を合併する頻度は高いでしょうか、他領域の線維性疾患の原因となることはありますか。</li></ul>
<p>2. 現在の診断方法、治療方法とその課題について</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ 調査では、他の線維性疾患に比べ尿検査による診断が高く、血中線維化マーカーの診断が低い回答でした。尿検査及び血液検査の意義についてお聞かせください。CKD の重症度分類から線維化を診断することは可能でしょうか。また、迅速診断キット、正確・簡便な診断マーカーのニーズはありますか</li><li>✓ 腎臓領域では、現在行っている治療として、「原疾患の治療」を優先する回答が非常に多かったことについて、お考えをお聞かせください。</li></ul>
<p>3. 今後の医薬品及び治療法開発について</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ 他の疾患に比べて腎臓領域では、「線維性疾患への薬物治療貢献度が低い」とする意見が多い傾向でした。日常遭遇する疾患上位である、慢性腎臓病、糖尿病性腎症、腎硬化症に対する薬物治療貢献度はいかがでしょうか。</li><li>✓ これら 3 疾患について、患者数は今後増加するでしょうか。</li></ul>

✓ これら 3 疾患の新たな診断法、治療法の展望について、お考えをお聞かせください。

4. 新薬開発に向けて、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、バイオマーカーの設定について

✓ 調査で、腎臓領域ではこれらの重要性を指摘する回答が多かったことについて、お考えをお聞かせください。

5. 線維性疾患の疾患領域間共通のメカニズムの存在について

✓ ほぼ全ての回答で、線維化において「(一部の疾患では) 共通のメカニズムがある」と回答されています。また腎臓領域では、「共通のメカニズムが存在すると考える」回答率が、肝臓及び呼吸器領域より高い特徴がありました (38% vs. 25%、19%)。腎線維症と、他の線維症発症に共通のメカニズムがあるとお考えになりますか、あるとすればどのようなメカニズムでしょうか。

✓ 線維性疾患に共通の診断法や治療法の開発は可能でしょうか。

6. その他腎臓線維性疾患に関する質問

✓ 慢性腎臓病では、どの病態まで線維化は可逆であるとお考えでしょうか。

✓ 創薬の観点から、糸球体硬化と尿細管間質線維化のどちらの抑制が、より重要でしょうか。

## (2) ヒアリング結果

### 1) 日常遭遇する頻度の高い線維性疾患について

慢性腎臓病は独立した疾患単位ではなく、糖尿病性腎症及び腎硬化症も含まれるので、日常遭遇する頻度の高い疾患として上位になることは妥当である。線維性疾患か否かという観点では、病態が進行すると尿細管間質の線維化が重要になるため、すべての慢性腎臓病に関連する線維化が重要という一般の共通理解と思われる。慢性腎臓病が頻度の高い線維性疾患として回答されたのは、原疾患を問わず末期腎不全に至る組織学的所見が線維化であるという捉え方とも理解できる。

糖尿病性腎症と腎硬化症は、慢性腎臓病の中でも特に重要な原疾患として最近注目されており、個別に回答されていると思われる。古典的な糖尿病性腎症は減っており、最近では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。糖尿病性腎症としているものの多くは、DKDであることを理解しておく必要がある。

腎臓疾患が他臓器疾患を引き起こすこと、またその逆は、臓器連関として知られている。腎臓病と心臓病は、相互に関連する腎心連関（心腎連関）があり合併する頻度は高く、特に急激に腎機能が低下する急性腎障害（AKI）が心臓病を引き起こすことがある。レニンアンジオテンシン系の活性化、酸化ストレス、自律神経系等、様々な経路が腎心連関に関与している。一方、肝硬変と間質性肺炎については、腎臓病との関連は現時点で多くは聞かれない。頻度は高くないが、肝硬変あるいは劇症肝炎の患者は腎臓が悪くなることがある（肝腎症候群）。腎臓病が原因となって他臓器疾患が引き起こされ、それが線維化に進展するケースはあるが、腎臓の線維化が他臓器の線維化を直接に引き起こすメカニズムは明らかでない。

### 2) 現在の診断方法、治療方法とその課題について

現在のところ、腎生検以外で腎線維化の程度を適切に評価する検査項目はない。血中線維化マーカーをはじめ尿検査、画像検査も含めて、線維化を正確に診断できる方法は皆無である。線維化を示すマーカーがあれば、ある程度進行したら線維化は戻らないという観点から、積極的な治療から撤退するなど患者にとってもメリットがあり、非侵襲的定量的マーカーのニーズはある。移植腎では、尿中脱落細胞を対象とした遺伝子発現解析が腎生検における腎線維化と関連したという報告がある。

血液検査が全身の状態を反映しうるため、腎臓に特異性がある因子を探索する必要があるのに対して、尿検査は血液検査より腎臓の状態を良く表す可能性がある。尿中パラメーターで、糸球体を通らない分子量である場合は（糸球体のバリアが intact な場合には）腎由来の可能性があり、糸球体を通過する分子量の場合でも腎臓の状態の情報が増幅されていることから、血液より腎臓状態のモニターに適している可能性がある。しかし、尿サンプルは尿の濃縮程度や採尿時間、尿路感染による細菌由来のプロテアーゼの作用などにより、尿中マーカー濃度が変化し不安定であることに留意が必要である。

慢性腎臓病の重症度分類は重要な情報であるが、重症度分類で線維化を診断することは

難しい。糸球体より尿細管間質の状態が腎予後を反映するといわれており、腎機能の低下に線維化の進行が並行することを想定はできるが、原疾患によっても線維化の進行は変わってくるため、どのようなプロセスで G ステージ（慢性腎臓病の重症度分類で、GFR の区分）が進行しているのか等、時間軸を加えた検討も必要である。

線維化の診断について、画像診断が有用かもしれない。特殊な MRI 条件が必要であるが、MRI 画像解析は腎臓の全体像を生きた状態で観察できる方法であり、実用化に近づいている。一例として Functional MRI の一種である Diffusion weighted MRI (DW-MRI) は腎生検の裏づけがあり、かなり定量的非侵襲的に線維化の評価が可能である。DW-MRI は、通常の MRI にソフトウェアを導入すれば診断可能であるが、普及への課題としては、MRI 造影剤が腎機能がある程度以下では処方禁忌であること、また医療現場における放射線科との協力が得られにくいことがある。

現在の治療について、腎疾患の場合、原疾患の活動性を重要視するので「原疾患の治療」が優先される。病態のドライビングフォースがある限り、線維化は結果として生じる。線維化によって病態がさらに悪化することはあるが、線維化を治したら腎臓の病態が治癒されるわけではない。原疾患の治療が優先されるのは、線維化に介入する適切な方法がないことの裏返しでもある。

### 3) 新薬開発に向けて、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、バイオマーカーの設定について

現在、新薬開発では、ハードエンドポイントとして腎死（末期腎不全、あるいは腎臓病に起因する総死亡）が求められており、多数の患者をリクルートし長期にフォローする Phase 3 試験の実施が必要である。莫大な労力と経費がかかるために新薬開発が進まず、日本だけでなく欧米でも非常に問題視されている。

欧米において、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新薬開発ができないか検討されている。これを受けて日本でも研究班を立ち上げ、サロゲートエンドポイントを適切に設定することで、より効率的な臨床試験による新薬開発ができないか検討されている。具体的には日本腎臓学会が、新たなエンドポイントとして、2 年間で eGFR 変化について 30%以内の抑制を検証している<sup>7</sup>。

今後は適切な予後バイオマーカーの設定が重要で、予後が悪化しやすい患者群を対象に臨床試験を実施することが、期間短縮や小規模の効率的な治験につながる可能性がある。

### 4) 今後の医薬品及び治療法開発について

腎臓病の根本治療薬は無く治療満足度は低く、現状では原疾患治療の域を出ていない。

---

<sup>7</sup> 「2～3 年後の推算糸球体濾過量 (eGFR) の 30～40%の減少」が 2017 年 2 月、日本腎臓学会より提案された。

慢性腎臓病はレニンアンジオテンシン系阻害薬等で治療している状況で、特に共通の病態進行経路である線維化に介入できるような治療法が現状では皆無であり薬剤貢献度は低い。糖尿病性腎症や腎硬化症については早期段階の薬が揃ってきているものの、進行病態に対しては有効手段はない。

患者動向について透析導入患者数は、不十分ながらも現行の治療法が奏効して増加速度がやや低下している印象がある。ただし、透析治療自体も向上して患者の寿命が延びており、患者数全体は減っていない。一方、糖尿病性腎症や腎硬化症のような生活習慣病に基づく腎臓病の患者数は増加している。腎硬化症は高血圧管理によってある程度コントロールできるが、加齢変化と切り離せず高齢患者の増加が予想される。

糖尿病性腎症について、これまではアルブミン尿から顕性蛋白尿になり腎機能が低下すると考えられてきたが、腎機能が低下した患者の半数近くは蛋白尿がないか微量アルブミンである。このような患者が糖尿病性腎症の新たな病態なのか、それとも腎硬化症のような他疾患が合併しているとの考え方がある。アルブミン尿に限らない、進展バイオマーカーや予後のバイオマーカーが糖尿病性腎症の層別化には必要と考えられる。

今後の治療薬開発では、腎性貧血を対象とする HIF 刺激薬について、複数の Phase 2～3 臨床試験が進行中で、腎臓の虚血に対し抵抗性にすることで線維化が改善できるか期待されている。また日本で Phase 2 試験が始まった Nrf2 刺激薬は、糖尿病性腎症において eGFR の保全や回復を示しており、酸化ストレスを軽減することにより腎機能を保つのではないかと期待される。

既存の糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬が、大規模 (EMPA-REG) 試験で心血管死に対し早期から効果を示していることは重要な情報であり、血糖降下を介さない新たなメカニズム発見に繋がるかもしれない。

## 5) 線維性疾患の疾患領域間共通のメカニズムの存在について

線維化は線維芽細胞が活性化され細胞の基質を乱す状態なので、線維化の最終段階では共通のメカニズムがある。前段階として、線維芽細胞に刺激が入って筋線維芽細胞に分化し細胞外基質が増生するが、その刺激の入り方が各疾患で異なっている。肝臓や肺も、疾患の入口は様々でも最終的に Common Pathway があり、線維化のプロセスは似ていると考えられる。

腎臓で生じる慢性的な低酸素状態は、心不全でも肝硬変でも起こっていると言われており、一部同じ機序がある。一方で、腎臓における過剰ろ過による刺激は他の臓器ではない。臓器によってすべてに共通するメカニズム、一部共通するメカニズム及び臓器特異的なメカニズムの3種類があると考えられる。

共通の診断法や治療法の開発については、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、すべての疾患に共通する治療法の開発が可能であろう。例えば、虚血に対して細胞を抵抗性にするような治療は心不全や腎不全には有効と考えられる。しかし、実験レベルでは色々な論文が出ているが、どれくらい強い根拠で創薬に結びつく

のかという点で、確固とした新規メカニズムは出ていない。

一方で、線維化修復が腎臓病の治療ではないことを認識すべきである。生体反応としての線維化には意味があり、例えば失われたネフロン欠損部分を構造的に支えるといった正の側面もある。腎臓の線維化は非常にヘテロな現象であり、生体にとって有益と有害双方の面がある。細胞がどの程度変化しているかにより、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異なってくる可能性がある。慢性腎臓病の場合、G ステージ 3b→4→5 と進行するのは尿細管間質の機能変化であり、創薬標的として尿細管間質の線維化は有望ではないか。

## 6) その他腎臓線維性疾患に関する質問

腎臓の線維化には不可逆となる時点 (Point of no return) が存在する可能性がある。線維化は、Point of no return の前では有益で、その後は有害であるなど、意義が異なる可能性があり、そのポイントを見分けるとともに、線維化の意義を検証する必要がある。Point of no return の前までは元に戻す治癒修復を助ける治療であり、越えた後は腎不全保存期治療、あるいは失った機能を代償していく全身的治療になる。腎臓病の本質的治療は、point of no return に至る前にある。

尿細管の point of no return は、比較的遅いと考えられる。欧米での Nrf2 刺激薬の臨床研究において、慢性腎臓病ステージ G3b~4 の被験者で eGFR が上昇し、休薬後も上昇が持続するという結果からも線維化が改善されていると想定され、従来考えているより線維化は可逆的であると思われる。1 型糖尿病患者で臍移植すると、ある程度の線維化は回復することが知られており、特に糸球体硬化は回復し得る。回復については、再生し得るネフロン単位が残っていることが重要だが、慢性腎臓病のどのステージかは対応させた検討事例がないためわからない。Functional MRI は、線維化を DW-MRI で評価するなど定量化できるので、非侵襲的に基礎研究及び臨床情報から point of no return を評価する方法として検討されている。

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ため、創薬研究の対象としてどちらも重要だが、腎臓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であることが予測できる。腎臓病は無症候性のため、ある程度進行した状態で見つかることが多く、有足細胞 (podocyte) を対象した治療の window を越えて発見される可能性がある。尿細管間質の評価は診断力、予後の検出力が高く、より予後に結びつく尿細管保護を目標とした研究が期待される。

### 3-3 腎臓領域のまとめ

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。慢性腎臓病は独立した疾患単位ではなく、糖尿病性腎症及び腎硬化症も含まれるので、日常遭遇する頻度の高い疾患として上位になったと考える。また近年、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ことが指摘された。

腎臓専門医が線維化が関与する疾患を診断する際、必ず実施する診断方法（80%以上が必ず実施と回答）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。一般論として、尿検査は腎臓の状態を良く表すが、患者状態や採尿時間によりマーカーの濃度が変化する問題があり不安定であることに留意する必要がある。定量的非侵襲的に線維化の評価が可能な手段として、解決すべき課題はあるものの、MRI 画像解析は、腎臓の全体像を生きた状態で観察できる方法として今後の研究と実用化が期待される。

最も多く遭遇す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者が多かった一方で、線維化の治療を優先する回答が少なく、半数近くがあまり優先しない、もしくは実施しないと回答された。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、線維化に対する確立した治療法がないことから優先・実施することができないことを示している。線維性疾患治療に対する薬剤貢献度が低い現状が浮かび上がった。

患者動向について透析導入患者数は、不十分ながらも現行の治療法が奏効して増加速度がやや低下している印象がある。一方で、生活習慣病や高齢化に基づく糖尿病性腎症、腎硬化症の患者はこれからも増加することが予想される。

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」の回答で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、臨床試験ではハードエンドポイント（末期腎不全、あるいは腎臓病に起因する総死亡）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。また、既存のアルブミン尿及びクレアチン倍化には問題がありエンドポイントとして適していない。問題の解決策として、本邦含めグローバルに一定期間における eGFR の経過をサロゲートエンドポイントとして新薬開発ができないか検討されており、今後の展開が期待される。

新たな診断・治療法及び新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候として最も多かったのは糖尿病性腎症で、透析移行の可能性が高い疾患であり、合併症が出現しやすく生命予後の悪い疾患であること、医療経済性の面からも解決が必要との意見があった。慢性腎臓病では、根本治療がないこと及び患者数の多いこと、腎硬化症では、高齢化に伴い加齢、高血圧に合併する疾患として、近年患者数が増加傾向にあることが共通の課題認識であった。



「線維性疾患に共通のメカニズムが存在すると考える」と、「一部の疾患については、共通のメカニズムが存在すると考える」で回答のほとんどを占め、「共通メカニズムは存在しないと考える」との回答は無かった。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の認識と考えられた。共通の診断法や治療法の開発については、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、すべての疾患に共通する治療法の開発が可能であろう。炎症抑制、抗酸化、**TGF $\beta$** など既知の標的とともに、ヒアリングでは腎臓領域において現在期待される開発中の薬剤として、**HIF** 刺激薬、**Nrf2** 刺激薬が挙げられた。

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。生体反応として線維化には意味があり、例えば失われたネフロン欠損部分を構造的に支えるといった正の側面もある。細胞がどの程度変化しているかにより、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。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が、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、より予後に結びつく尿細管保護にシフトしてきている。

## 第4章 呼吸器領域

### 4-1 アンケート調査

#### (1) 日常遭遇する線維性疾患

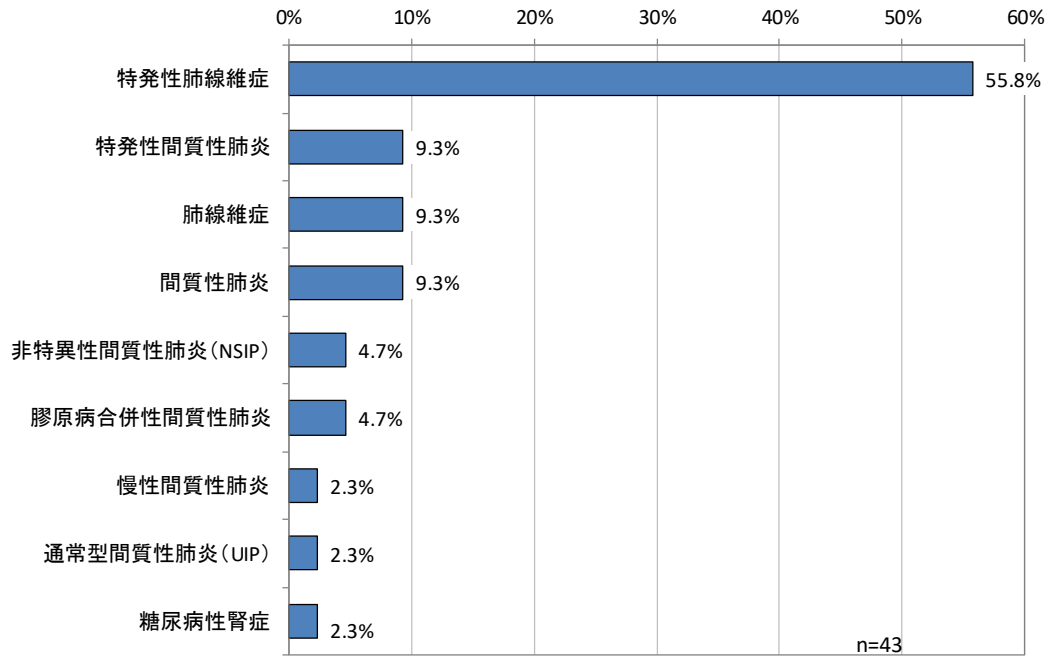
Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

- ① 線維性疾患のうち、先生が日常遭遇する頻度が多い疾患を、最大3つまでご記入ください。

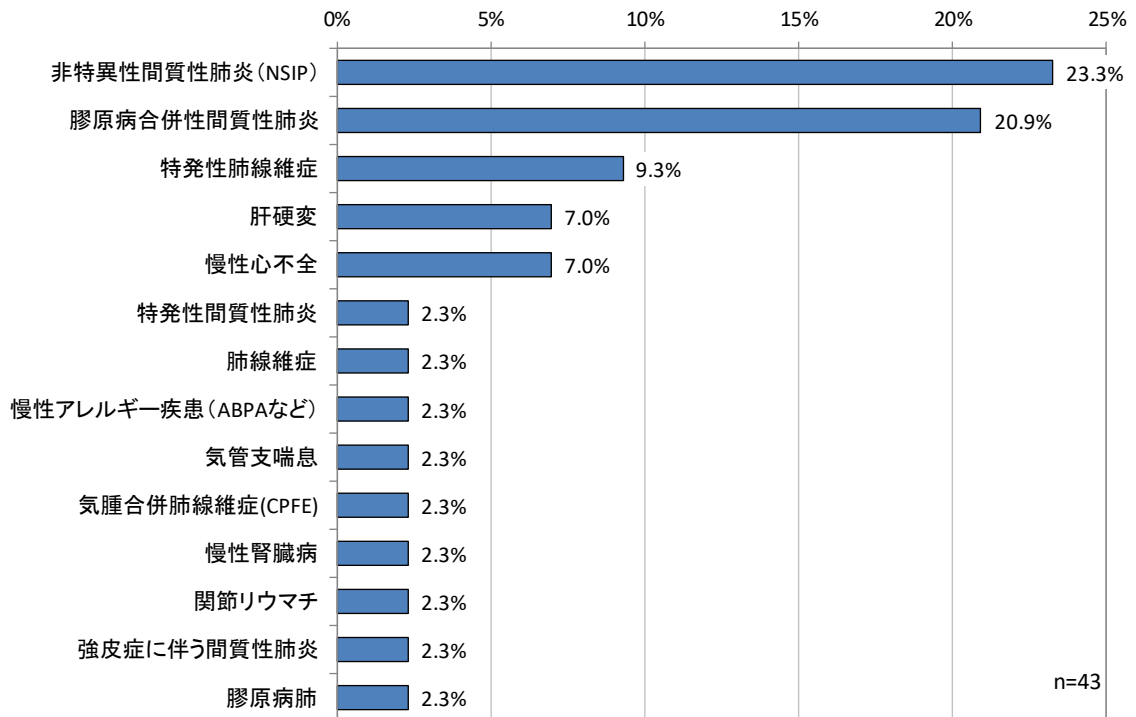
最も多く遭遇する疾患には43件(図表4-1-1)、2番目に多く遭遇する疾患には38件(図表4-1-2)、3番目に多く遭遇する疾患には29件の回答があった(図表4-1-3)。回答結果は、記載された疾患名のまま集計した。ただし、集計値(回答割合)の算出にあたっては、すべて母数を43としている。

「最も多く遭遇する疾患」で最も多かったのは特発性肺線維症( Idiopathic Pulmonary Fibrosis : IPF ) ( 55.8% ) であり、次の特発性間質性肺炎( Idiopathic Interstitial Pneumonia : IIP ) ( 9.3% )、肺線維症( 9.3% )、間質性肺炎( 9.3% ) に対して5倍以上の差があった。一方で、「2番目に多く遭遇する疾患」では、最も多かった疾患は非特異性間質性肺炎( Nonspecific Interstitial Pneumonia : NSIP ) ( 23.3% ) で、次に膠原病合併性間質性肺炎( 20.9% ) であった。「3番目に多く遭遇する疾患」も傾向は同様に、最も多い疾患は膠原病合併性間質性肺炎( 20.9% ) で、次に非特異性間質性肺炎( 16.3% ) であった。

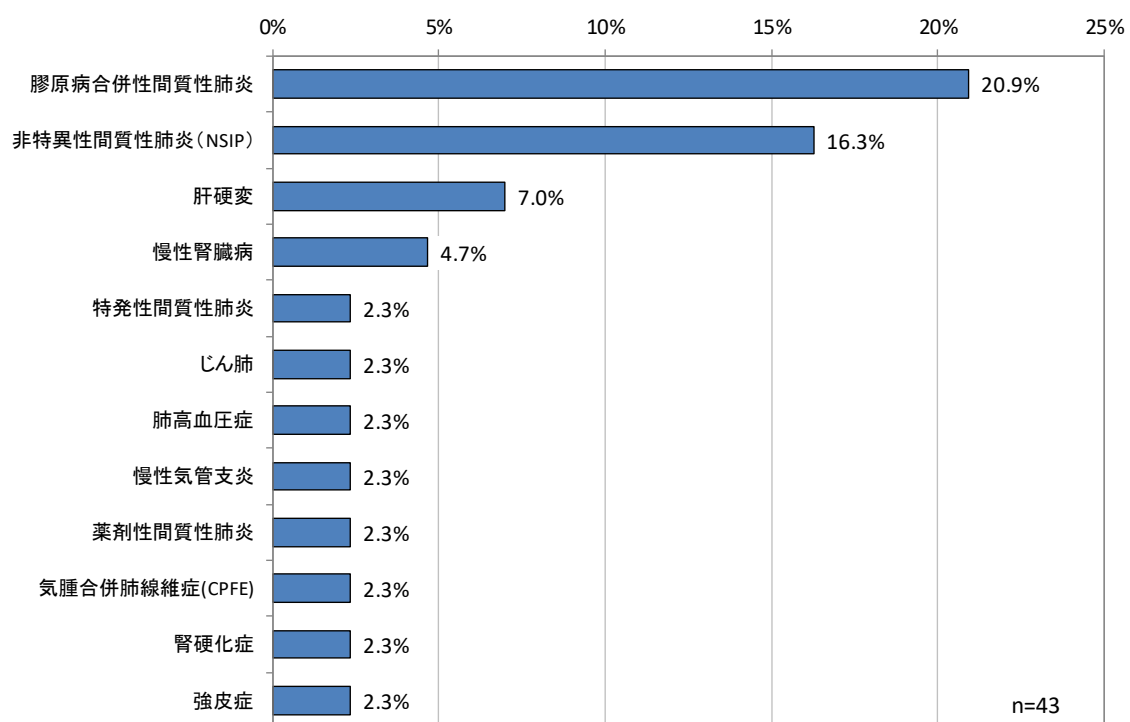
図表 4-1-1 最も多く遭遇する線維性疾患



図表 4-1-2 2番目に多く遭遇する線維性疾患



図表 4-1-3 3番目に多く遭遇する線維性疾患



## (2) 診断

### 1) 診断方法

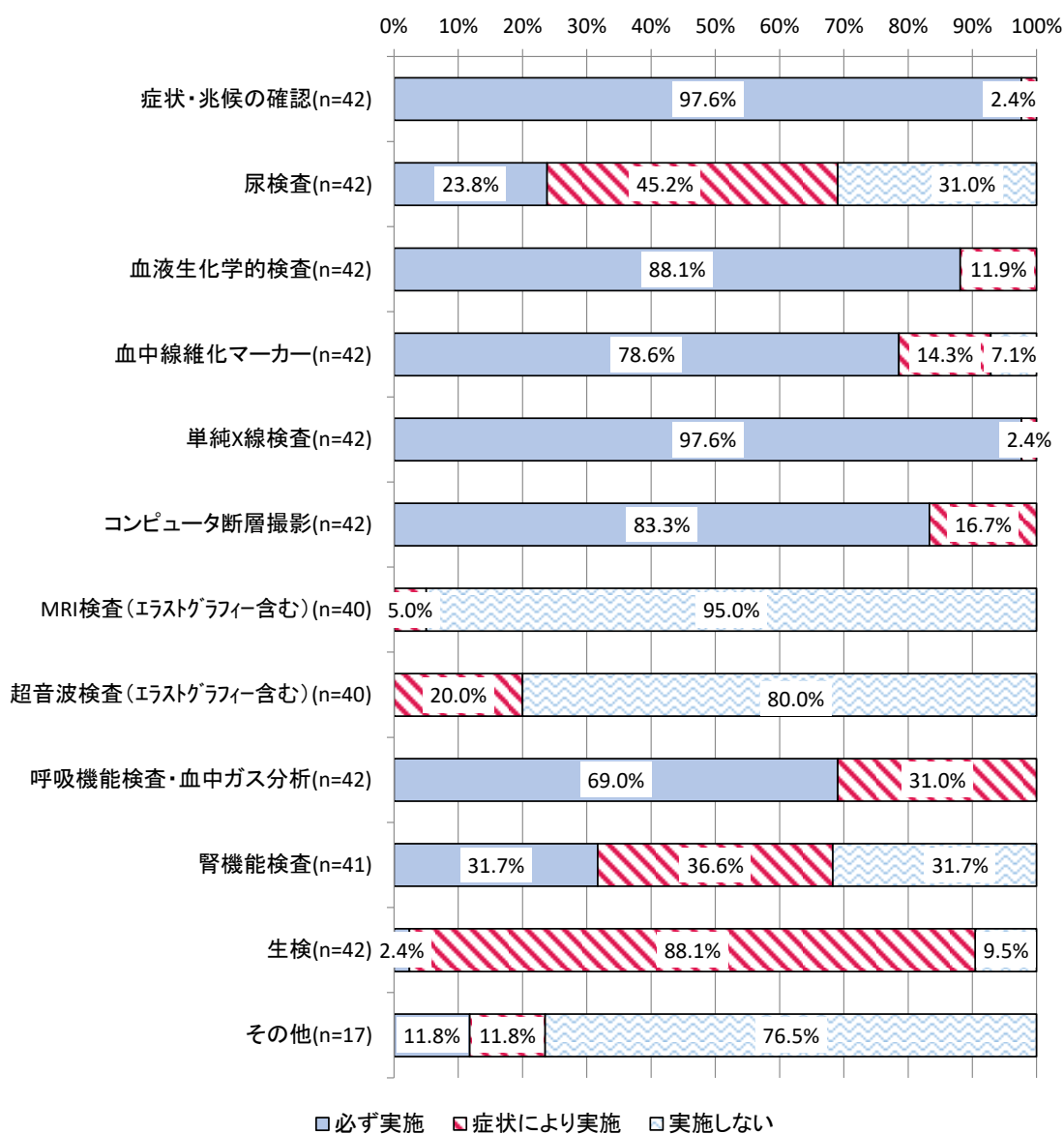
#### Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

- ② Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患を診断する際、また、病態進行をモニタリングする際には、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、診断並びにモニタリングにおける具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見等について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

ア：線維性疾患を診断する際、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。

必ず実施する診断方法として最も回答が多かったのは、「症状・兆候の確認」(97.6%)、「単純 X 線検査」(97.6%)であった。次いで、「血液生化学的検査」(88.1%)、「コンピュータ断層撮影」(83.3%)であった。「血中線維化マーカー」との回答は 78.6%であり、呼吸器領域に特化した検査方法である「呼吸機能検査・血中ガス分析」は 69.0%であった。「その他」を選んだ回答者のうち、具体的な診断法の名称の記載があったのは 3 件で、IPF に対する「6 分間歩行」、「シアル化糖鎖抗原 KL-6」、また NSIP に対する「C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP)」が挙げられた。

図表 4-1-4 線維性疾患の診断方法



「具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見」については、24名から39件の回答があった。そのうち、「外科的生検のリスクや実施の難しさ」に関する意見が10件挙げられた。また、「鑑別診断の難しさ」を指摘する意見が11件あり、そのうち3件で病理診断の難しさが述べられていた。「具体的な検査項目」を挙げる意見は15件で、高分解能コンピュータ断層撮影（high resolution computed tomography：HRCT）等の画像検査、呼吸機能検査、KL-6等の血液検査、気管支鏡検査が挙げられた。具体的には、以下のような記載があった。

#### 【外科的生検のリスクや実施の難しさ】

- ・十分な検体が採取できない。(2件)
- ・肺生検実施の際に急性増悪の可能性がある。(2件)
- ・他の侵襲性の低い、精度の高い確定診断法の確立が必要(2件)
- ・実施できない検査(例:CT、[magnetic resonance imaging : MRI]、経気管支肺生検 [transbronchial lung biopsy : TBLB]、生検)は所定の専門機関に依頼している。(2件)
- ・外科的生検の実施が困難である。
- ・生検診断が侵襲が大きく、必ずしも精度が高くない。

#### 【鑑別診断の難しさ】

- ・年齢や症例に応じては他施設(高次医療機関など)へ依頼している(例:びまん性肺疾患の胸腔鏡下切除 [video-assisted thoracoscopic surgery : VATS] 症例の病理組織診断)。(2件)
- ・組織診断が難しい。呼吸器専門医、専門病理医でも意見が分かれる。(2件)
- ・特発性か否かの鑑別が困難である。
- ・間質性肺炎では、薬剤投与の効果が見込まれるかの鑑別に注意が必要である。
- ・胸部画像の読影に幅があり、線維化か否かの判断が難しい。
- ・画像、生化学的マーカーのいずれも特異性に欠ける。
- ・膠原病関連間質性肺炎は最終的な診断に時間がかかる。
- ・診断における画期的な方法論がないと現状を改善するのは困難である。
- ・肺機能検査の普及率が悪い。

#### 【具体的な検査項目】

- ・画像診断(例:胸部CT、HRCT)(5件)
- ・呼吸機能検査(3件)
- ・病理診断(例:生検)(3件)
- ・血液検査(例:KL-6)(2件)
- ・気管支鏡検査(例:気管支肺胞洗浄 [broncho-alveolar lavage : BAL])
- ・自覚症状

## 2) 病態進行のモニタリング

### Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

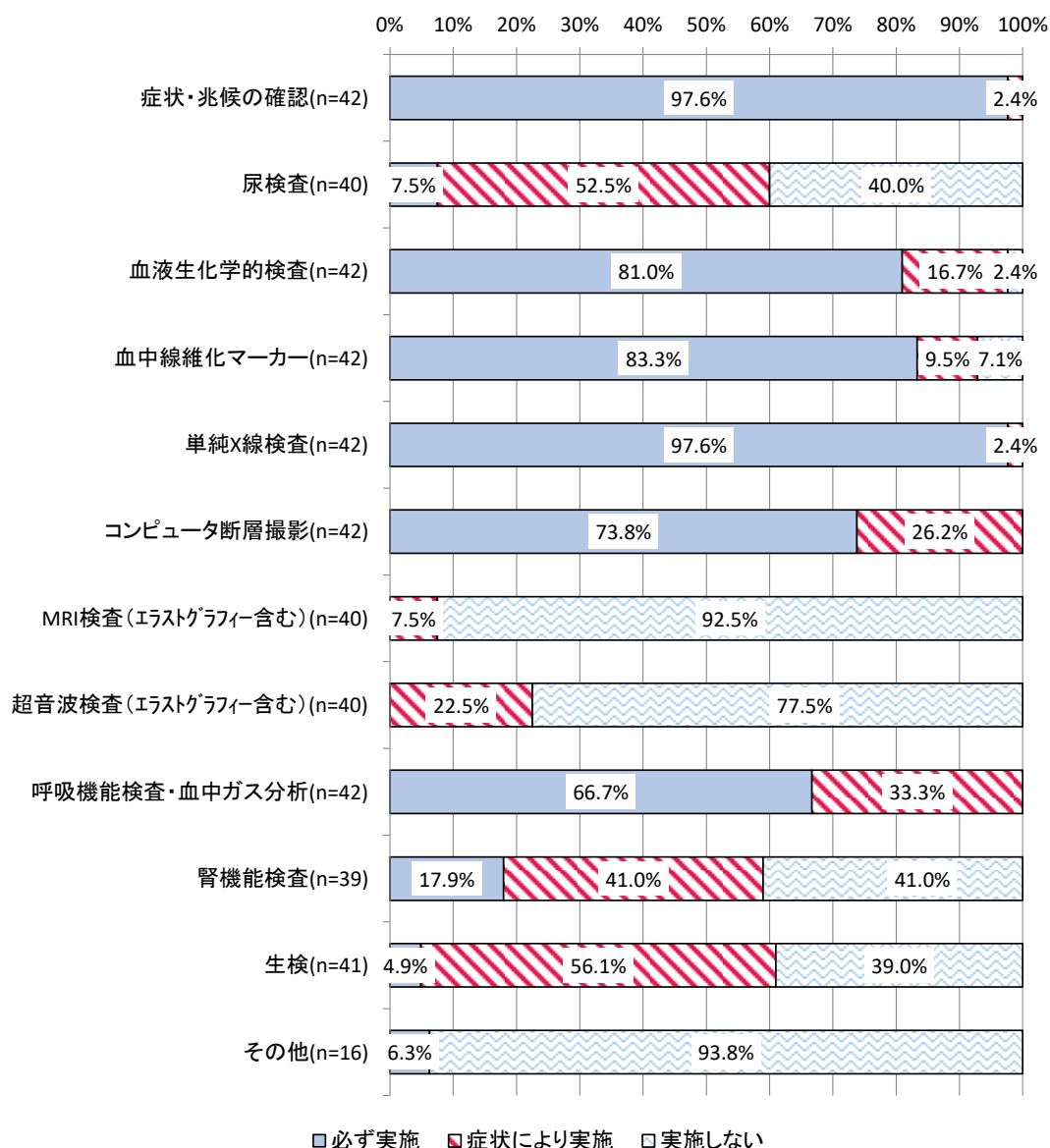
- ② Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患を診断する際、また、病態進行をモニタリングする際には、主にごどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、診断並びにモニタリングにおける具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見等について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

イ：病態進行をモニタリングする際、主にごどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目を1つ選択してください。

必ず実施するモニタリング方法として最も多かったのは、診断時と同様に「症状・兆候の確認」(97.6%)、「単純 X 線検査」(97.6%)であった。次いで、「血中線維化マーカー」(83.3%)、「血液生化学的検査」(81.0%)、「コンピュータ断層撮影」(73.8%)であった。「呼吸機能検査・血中ガス分析」は、診断時とほぼ同様の 66.7%であった。「その他」を選んだ回答者のうち、具体的な診断法の記載があったのは2件で、IPF に対する「6分間歩行」と、NSIP に対する「CRP」であった。診断時の診断法として、難しさが指摘されていた「生検」では、「実施しない」が診断時の 9.5%から病態進行モニタリング時は 39.0%に増加した。



図表 4-1-5 線維性疾患の病態進行のモニタリングにおける診断方法



「具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見」については、24名から40件の回答があった。28件の具体的な検査項目のうち「画像検査」について8件、「呼吸機能検査」について8件、KL-6等の「線維化マーカー」について5件の意見が挙げられた。また、「急性増悪をはじめとした予後の予測が可能な基準への期待」が5件であった。他に、「所属施設の検査設備・技師の技能における制約」について3件の意見が挙げられた。「その他」の意見として、呼吸機能検査については、患者努力に依存しており、その結果信頼性の低下に繋がっているとの指摘もあった。

【具体的な検査項目】

- ・画像所見（例：変化）（8件）

- ・呼吸機能検査（例：努力性肺活量〔forced vital capacity : FVC〕、一酸化炭素肺拡散能〔diffusing capacity of the lung carbon monoxide : DLCO〕、スパイログラム）（8件）
- ・線維化のマーカー（例：KL-6、Sp-D）（5件）
- ・血液ガス分析（例：経皮的動脈血酸素飽和度〔saturation pulsation O<sub>2</sub> : SpO<sub>2</sub>〕、肺泡気一動脈血酸素分圧較差〔alveolar-arterial oxygen difference : A-aDO<sub>2</sub>〕）（3件）
- ・自覚症状（2件）
- ・血液生化学的検査（例：CRP）
- ・他覚症状（例：呼吸苦の程度、チアノーゼの有無、バチ指化の有無）

**【急性増悪をはじめとした予後の予測が可能な基準への期待】**

- ・既存マーカーでは急性増悪の予測が困難である。（3件）
- ・急性増悪を予測するような基準（例：バイオマーカー、臨床像）が欲しい。（2件）

**【所属施設の検査設備・技師の技能における制約】**

- ・6分間歩行は保険適応になっているが、実際は技師に余裕がない。
- ・所属施設では拡散能を検査できない。
- ・胸部画像、特にCTの読影に幅があり、線維化か否かの判断が難しい。

**【その他】**

- ・呼吸機能検査は患者の努力が必要である。
- ・呼吸機能検査は患者の努力次第のため信頼性に欠ける。
- ・明確な基準がない。
- ・線維化マーカー、画像検査、肺機能検査すべて特異度、感度が不足している。

### (3) 線維性疾患の治療

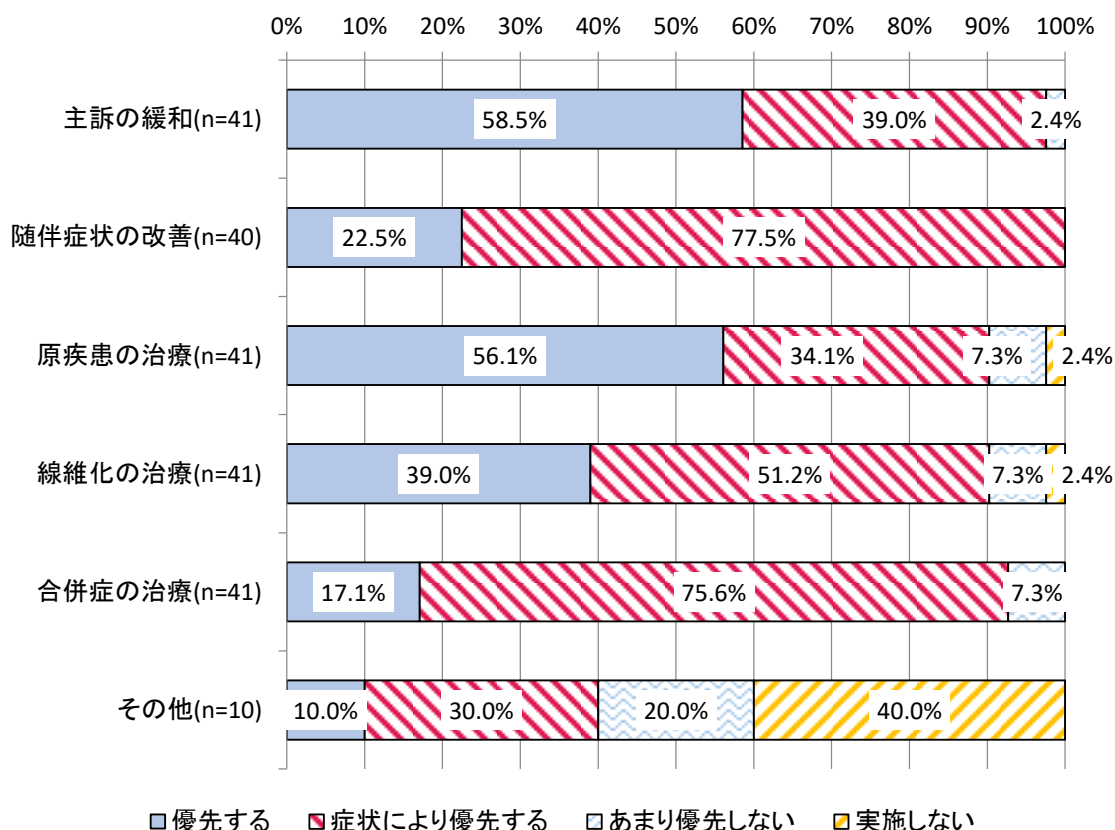
#### 1) 治療方法

Q1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問

③ Q1①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患の治療において、現在どのような治療を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、現在実施されている治療の目標や方針に関して、克服すべき課題（問題点）及び課題の解決方策、ご意見等を必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「優先する」が最も多かった治療法は「主訴の緩和」（58.5%）、「原疾患の治療」（56.1%）であった。次いで、「線維化の治療」が39.0%であった。また、「合併症の治療」を「優先する」との回答は17.1%で他の疾患領域よりも低かった（肝臓：38.6%、腎臓：51.4%）。

図表 4-1-6 線維性疾患の治療方法



「現在実施されている治療について、その目標や治療方針に関して、克服すべき課題（問題点）及び課題の解決方策、ご意見」には 20 名から 25 件の回答があった。最も多かったのが「既存治療の課題」に関する意見で、そのうち「現在の抗線維化薬の有効性の限界・有効性の高い薬剤への期待」についての意見が 9 件、「現在の抗線維化薬の使用上の制約」に関する意見が 4 件であった。また、2 件で「現状の進行度の評価の難しさ」が挙げられ、抗線維化薬の投与対象・タイミングの判断の難しさに繋がっているとの指摘もあった。他に、創薬に向けて「対象薬剤の有効性が高い集団の識別の重要性」についての指摘もみられた。

**【既存治療の課題：現在の抗線維化薬の有効性の限界・有効性の高い薬剤への期待】**

- ・線維化を改善する治療法へ期待する。(3 件)
- ・根治療法がない。(2 件)
- ・現在は進行抑制、症状緩和のための薬剤しかない。(2 件)
- ・抗線維化薬の有効性を高めることが必要である。
- ・IPF で線維化の進行抑制を目的とする治療は困難である。

**【既存治療の課題：現在の抗線維化薬の使用上の制約】**

- ・所属施設で抗線維化薬を使用しにくい（例：高齢患者が多く、安全性の懸念から処方しにくい）。(2 件)
- ・既存の抗線維化薬が有効な患者の選択が困難である。
- ・副作用が多く使いにくい。エビデンスが不十分である。

**【現状の進行度の評価の難しさ】**

- ・非特異性間質性肺炎のうち、線維化を伴うものと伴わないものでは予後が異なりステロイド反応性も異なるが、VATS を行わない範囲で線維化有無の評価が難しい。
- ・抗線維化薬の投与タイミングに関する明確な基準がない。進行する患者の判別ができれば、早いタイミングで治療開始できるが、現時点では困難である。

**【対象薬剤の有効性が高い集団の識別の重要性】**

- ・長期投与による、呼吸機能低下の防止、増悪抑制効果はあるが、生存率改善効果については議論があるため、患者選択が重要である。
- ・オーダーメイド医療も今後必要と思われる。間質性肺炎は疾患が多様であるため臨床試験で有意な結果が出にくい傾向がある。疾患を絞った調査や研究が必要である（例：MUC5 遺伝子型の特定）。

**【その他】**

- ・免疫抑制薬などの保険適応の拡大

- ・肺移植の適応の緩和
- ・肺がんの出現時期予測
- ・抗線維化を期待できる既存薬剤、食物、生活習慣に関する情報提供
- ・急性増悪の対処法
- ・病態の解明と創薬
- ・高額な治療費への対策
- ・アドヒアランスの問題への対処

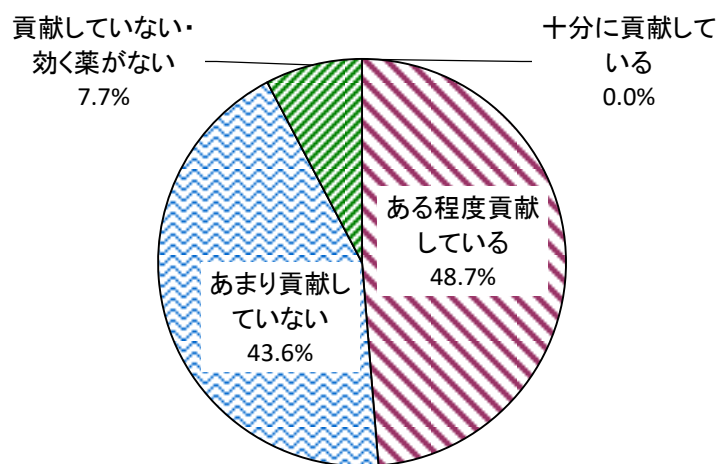
## 2) 薬剤貢献度

Q2. 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に関するご質問

- ① 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」について、該当すると思われる項目を1つ選択してください。

39 件の回答があり（図表 4-1-7）、そのうち「十分に貢献している」は 0.0%であった。肝臓領域・腎臓領域と異なり「ある程度貢献している」（48.7%）と「あまり貢献していない」（43.6%）がほぼ同じ割合であった。「貢献していない・効く薬がない」は 7.7%であった。

図表 4-1-7 薬剤の貢献度



n=39

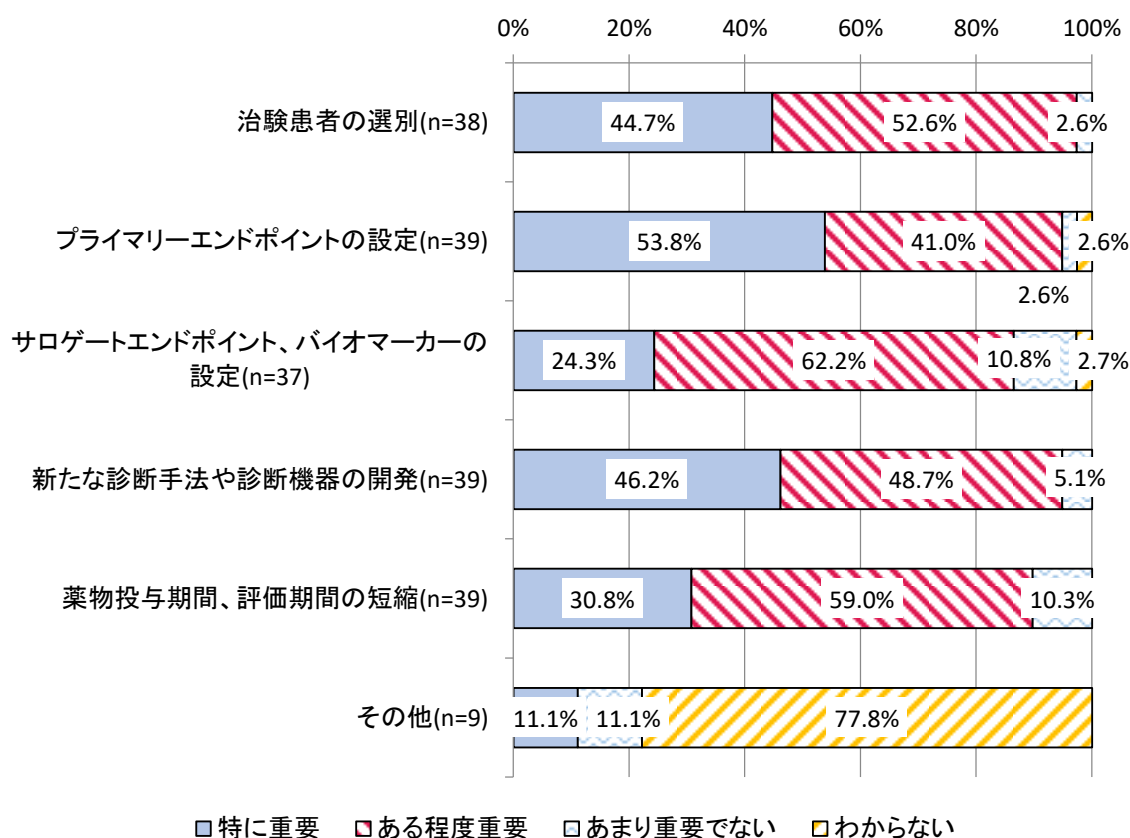
#### (4) 新薬開発

Q2. 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に関するご質問

② 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、解決すべき重要な課題についておたずねします。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。

「特に重要」と「ある程度重要」を合わせた重要度は、「その他」以外の項目でいずれも80%を超えていた。「特に重要」が多かったのは、「プライマリーエンドポイントの設定」（53.8%）で、次いで「新たな診断方法や診断機器の開発」（46.2%）、「治験患者の選別」（44.7%）であった。「その他」においては、11.1%で、具体的な記述として「画像診断（自動化）が診断と経過観察に必要」の1件があった。

図表 4-1-8 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、解決すべき重要な課題



(5) 薬剤や治療法の開発

1) 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候とその理由・エンドポイント

Q2. 現在の薬剤（医薬品）貢献度と今後の医薬品及び治療法に関するご質問

③ 線維性疾患において、新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候を最大 3 つ挙げ、その理由をそれぞれご記入ください。また、これらの疾患について新薬開発（臨床試験）を行う場合、先生がお考えになる承認申請に必要なエンドポイントをご記入ください。

ご回答いただいた疾患の新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発について、その他ご意見がありましたらご記入ください。

疾患名ごとの選択理由とエンドポイントを図表 4-1-9 に示した。

選択理由として、有効な薬剤がない、確定診断が明確でない、予後の悪さなどが挙げられていた。また、エンドポイントでは死亡率、肺機能、急性増悪の頻度、線維化の改善度などであった。

図表 4-1-9 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候とその理由・エンドポイント（呼吸器領域）

疾患名	理由	エンドポイント
特発性 肺線維症 (肺線維症) (18件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・絶対的治療薬の開発</li> <li>・現在の抗線維化薬は疾患の進行速度を遅くするだけで、進行を止めるあるいは改善するものではない。</li> <li>・現在の抗線維化薬から発展させた治療薬が必要（消化器症状や食欲不振など副作用が問題）</li> <li>・現在ある抗線維化薬では治療効果が不十分。ピルフェニドンに至っては、ターゲットとなる生体内分子も不明のまま、作用機序がはっきりしていない。</li> <li>・急性増悪を阻止できる医薬品はほとんどなく、なすすべがない。</li> <li>・病状を改善させる薬剤がない。</li> <li>・現在の治療薬は効果が乏しく、副作用が多い。(2件)</li> <li>・薬がない。</li> <li>・外科的肺生検は侵襲性が高く、病理でも判別できない場合が多い。</li> <li>・死亡率が高く、進行期での QOL 低下が著しい。</li> <li>・外科的肺生検に頼らない確定診断の確立</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率（生存率の改善）(5件)</li> <li>・肺活量（vital capacity : VC）の減少率(3件)</li> <li>・胸部 CT で線維化や容積減少を数値化できれば少ない症例でも、効果判定が可能(2件)</li> <li>・急性増悪の頻度(2件)</li> <li>・呼吸機能(2件)</li> <li>・6カ月での FVC 低下率(量)</li> <li>・通常の日常生活を送ることができる</li> </ul>

疾患名	理由	エンドポイント
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症状に直接起因する。</li> <li>・生命予後の悪さ</li> <li>・過敏性肺臓炎との鑑別が難しいためバイオマーカーの標準化などで過敏性肺臓炎を除外</li> <li>・肺がん合併のリスクが高く、医療費の高騰の要因となる。</li> <li>・現在、予後延長に寄与する有効な治療はほぼない。</li> <li>・死亡率が高い。</li> <li>・侵襲性のより少ない診断機器の開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象 (adverse effect : AE) の予測、予防</li> </ul>
特発性 間質性肺炎 (3件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ほとんどが対症療法に終始しており、線維化の本質的な改善は行われていない。</li> <li>・気管支鏡検査や肺生検などは限られた高次医療機関でしか実施できない。一般病院レベルでも実施できる検査、診断法が開発されたら、治療を導入すべき症例かどうかの判断がしやすくなる。</li> <li>・線維化に対する治療薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・線維化の改善</li> <li>・疾患特異度</li> <li>・VC</li> <li>・呼吸機能</li> </ul>
膠原病性 間質性肺炎 (3件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・合併する膠原病との兼ね合いで予後良好・不良に分かれる。</li> <li>・自己抗体のスクリーニングキット（各主治医の判断で自己抗体提出している場合がある）が必要</li> <li>・ステロイドの効果のない症例がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全生存期間 (overall survival : OS) の改善</li> <li>・急性増悪の頻度</li> <li>・死亡率</li> <li>・疾患進行抑制</li> </ul>
非特異性 間質性肺炎 (2件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・線維化を伴う非特異性間質性肺炎の予後改善が重要</li> <li>・診断基準があいまいであり、呼吸器専門医、専門病理医の間でも診断に関して意見が分かれる事がしばしば</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・予後</li> <li>・肺機能（肺活量）悪化の程度</li> <li>・自覚症状改善の程度</li> <li>・生存期間</li> </ul>
慢性過敏性 肺臓炎 (2件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過敏性肺臓炎の場合、何に対してアレルギーが起きているのか、検体検査法の確立と保険診療での認可</li> <li>・鳥抗原やカビの抗原スクリーニングキットが必要。診断できても転居が難しい場合がある。国や自治体の補助が必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アレルゲンの同定</li> <li>・進行抑制</li> </ul>



疾患名	理由	エンドポイント
強皮症肺	・線維化を伴う肺炎には抗線維化剤の適応拡大をすべき	・生存率
呼吸苦 低酸素血症	・特になし	・低酸素血症の改善 (呼吸苦の緩和、画像所見の改善)
緑膿菌による慢性持続性気道感染症	・より強力な抗菌薬・組織破壊防止薬の開発が急務(菌の侵襲による組織破壊に加えて、アルギネート抗体産生に因る抗原抗体反応の発現による組織傷害が発生し、二重に線維化が進展・拡大する)	
じん肺	・ニンテダニブ等の適応拡大	・OS

アンケートは呼吸器疾患の専門医に行ったが、他領域の 5 疾患についても記載があった(図表 4-1-10)。

図表 4-1-10 新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症状とその理由・エンドポイント(呼吸器領域以外)

疾患名	理由	エンドポイント
慢性心不全	・ほとんど対症療法に終始しており、線維化の本質的な改善は行われていない。	・線維化の改善
肺高血圧症	・血管拡張薬は多く上市されているが血管モデリングを抑制する作用を持った薬剤がはっきり分かっていない点。エンドセリン(endothelin: ET)受容体拮抗薬の上記機序への作用は限定的	・長期での肺動脈圧の変化
慢性腎不全	・ほとんど対症療法に終始しており、線維化の本質的な改善は行われていない。	・線維化の改善
糖尿病性腎症	・透析への移行は医療費の増大にもつながり、生活習慣の改善と共に糖尿病のその合併症の進行を抑制する治療薬が必要	・分からない
肝硬変	・ある程度進行すると治療困難	・分からない

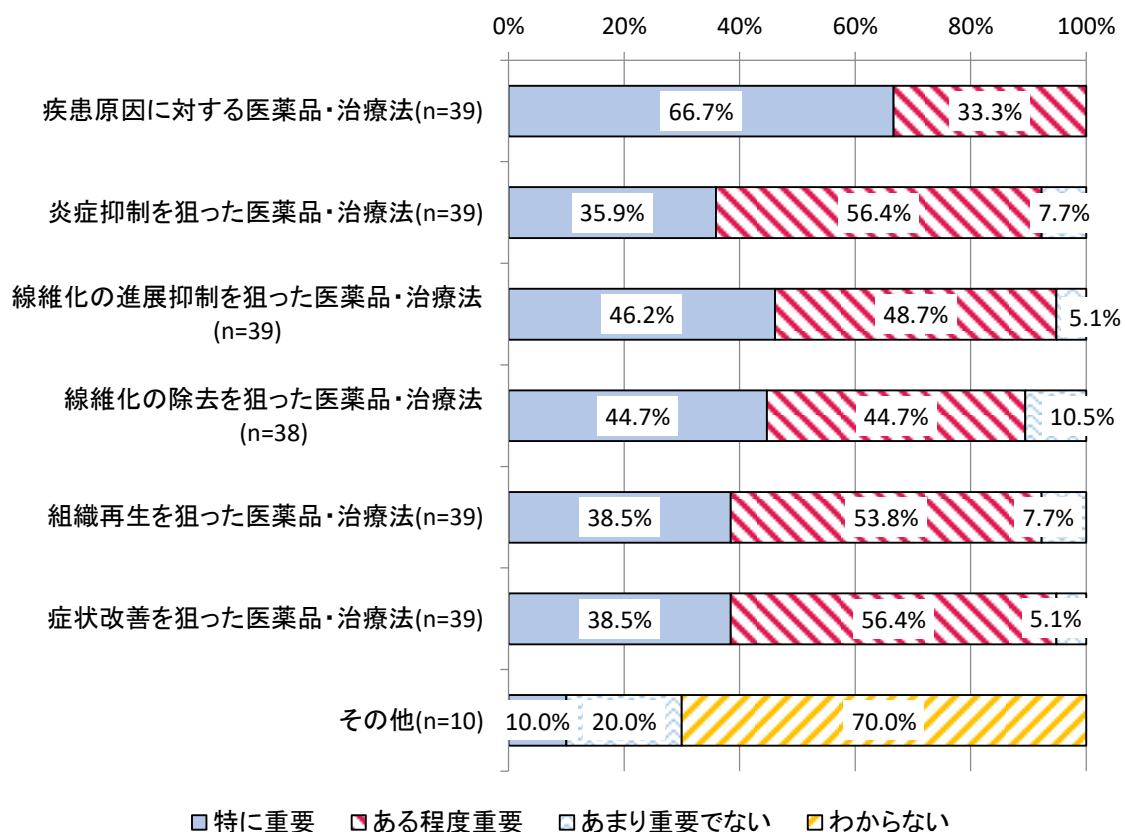
## 2) 線維性疾患の治療において、今後開発が必要と思う医薬品や治療法

### Q3. 今後期待する医薬品・治療法に関するご質問

- ① 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思われますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。具体的な医薬品や治療法について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「疾患原因に対する医薬品・治療法」の項目で、「特に重要」との回答が66.7%であり、他の項目より高かった。線維性疾患に対する有効な治療法や有効な薬剤がないとのアンケート結果（図表4-1-9）を裏付けるものと思われる。また、「特に重要」と「ある程度重要」を合わせた重要度は「その他」以外の項目で80%以上であった。

図表 4-1-11 線維性疾患の治療において、今後開発が必要と思う医薬品や治療



その他の項目におけるコメントでは、以下の記載があった。

- 例えば IPF では MUC5C の発現状況と疾患の進行度が比例するとの報告が出た。それが確かかどうかの検証とそれに対する治療薬が必要である。

- 高次医療機関でなくても用いることができる安全で忍容性の高い薬剤が求められる。
- IPF で使用されるピルフェニドンなど、線維化の進行を抑える薬剤が必要である。
- いずれの疾患も長期間罹患した後に線維化をするので、早期発見、早期介入が必要であるようにも思えるが、果たしてこれが可能なのかは疑問である。

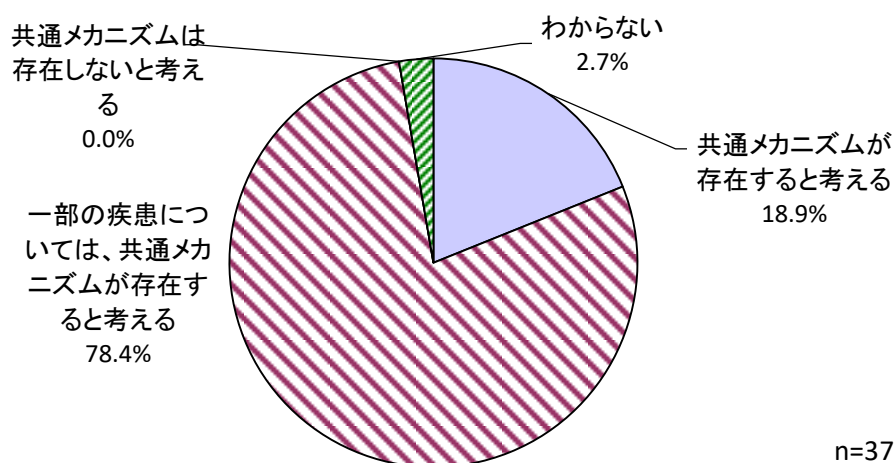
## (6) 線維化のメカニズム

Q3. 今後期待する医薬品・治療法に関するご質問

- ② 線維性疾患全般、すなわち種々の臓器に共通の線維化メカニズムが存在すると思いますか。該当すると思われる項目を1つ選択してください。共通のメカニズムが存在すると思う場合、どのような作用プロファイルの治療薬が想定されるか、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

「共通のメカニズムが存在する」と回答した割合は18.9%、「一部の疾患については、共通メカニズムが存在」と回答した割合は78.4%であった。

図表 4-1-12 線維性疾患に、共通のメカニズムがあると思うか



また自由記載のコメントは以下のとおりである。

- ・線維化は創傷治癒には必須のメカニズムである。過剰刺激や異常修復過程や異常修復が疾患の本質と思われる。iPS細胞からの知見をもとに正常な組織への誘導ができるようにしてはどうか。
- ・膠原線維や線維芽細胞など、線維化に直接関係した部分に作用する薬剤が求められる。
- ・プリン受容体。嚢胞性線維症 (cystic fibrosis : CF) の臨床試験は失敗に終わったが、IPF など他の疾患ではトライされたかどうか。
- ・線維化に関わる、サイトカインや炎症細胞 (細胞内 signal 伝達や炎症細胞表面にあるインテグリンを標的にするなど) を標的とした治療薬が求められる。
- ・血流障害を改善する治療薬が有効かと思う。
- ・線維化に至るメカニズムに関する治療薬が必要と思う。
- ・トランスフォーミング増殖因子ベータ (transforming growth factor beta : TGF  $\beta$ ) 等

- 線維化の除去、再生医療
- 臓器局所に過剰な自己免疫反応を認め、このことによる慢性（～急性）炎症が線維化に陥ることが、線維性疾患の一部分の原因で、共通するメカニズムと思われる。過剰な自己免疫応答を遮断もしくは改善できれば良いと思うが、臓器ごとに作用が異なるため非常に難しいと思う。

## (7) 自由意見

### Q4. 自由意見

線維性疾患の治療薬・治療法開発に向けて、学会、行政、製薬会社、医療機器メーカー、あるいは大学や研究機関等に対するご要望やご意見がございましたらご自由にご記入ください。(例：薬剤の併用療法、適用拡大、現行のガイドラインへのご意見等)

15名が回答し、以下の意見が挙げられた。

- ・ ピルフェニドン、ニンテダニブは長期投与になるため、より低価格の薬剤開発が必要
- ・ 慢性線維性肺炎にはすべての抗線維化薬の適応拡大が必要
- ・ 線維化を抑制する薬剤の開発
- ・ 併用療法の有効性についての情報提供
- ・ 有効性が高い薬剤の開発
- ・ 間質性肺炎の予防に繋がる治療法
- ・ 基礎研究成果に基づく実臨床で使用可能な薬剤の発見
- ・ 再生医療を活用した線維化の解消
- ・ 現時点での知見の整理と情報提供により、研究テーマ設定及び費用配分の適正化への貢献
- ・ 臨床向けの基礎的な研究の現状・成果の発信（講演会等）
- ・ 研究ラインの拡大・充実
- ・ 大規模臨床試験・治験の実施と、特に意味のあるエンドポイント（生存期間）に基づく成果（短期間の結果は望ましくない）
- ・ 研究の本質を評価した倫理審査
- ・ 一般病院や開業医、地域医療を担う勤務医にも届く徹底した情報提供（最新の基礎的な研究、予定される臨床試験なども含む）
- ・ 抗線維化薬の幅広い使用と多くの患者の救済に向けた取り組み（現状で抗線維化薬は専門医中心にしか処方されていない）

## 4-2 ヒアリング調査

### (1) 調査概要

呼吸器領域の線維性疾患に関する3名の専門家を対象に、アンケート調査で得られた結果についてヒアリングを行った(図表4-2-1)。得られたご意見を踏まえて、調査班としての考察を行い、(2)ヒアリング結果に記載した。

図表 4-2-1 ヒアリング対象者

氏名(敬称略)	所属機関	所属部門・役職
吾妻 安良太	日本医科大学	呼吸器内科 教授
小倉 高志	神奈川県立循環器呼吸器病センター	副院長
貫和 敏博	結核予防会	常務理事

(五十音順)

ヒアリング調査に用いた質問を図表4-2-2に示す。

図表 4-2-2 ヒアリング質問

1. 日常遭遇する頻度の高い線維性疾患についてお考えをお聞かせください。また、呼吸器領域の線維性疾患に他領域の線維性疾患が合併することはありますでしょうか。
2. 現在の診断方法とその課題についてお考えをお聞かせください。また、診断結果と治療開始の判断についてもお聞かせください。
3. 現在の治療法やその課題について、アンケート結果から下記のような傾向が得られました。この結果について、どのようにお考えになりますでしょうか。
4. 現在は保存療法<sup>8</sup>が主な治療になると思いますが、生存期間はどの程度でしょうか。また、生存期間延長に向け、どのような機序の治療法が期待できるとお考えでしょうか。
5. 新薬開発に向けて、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、及び薬剤投与期間の設定について、どのようにお考えになりますか。
6. 線維化に対する治療法について、呼吸器領域と他の2つの疾患領域では回答傾向が異なる点と一致する点が見られました。例えば、下記の通りです。これらの結果について、どのようにお考えになりますでしょうか。
7. 線維性疾患には疾患領域間で共通のメカニズムが存在するでしょうか。また、線維性疾患に共通の診断法や治療法の開発は可能とお考えになりますでしょうか。その場合どのような作用機序が有望でしょうか。

<sup>8</sup> ヒアリング対象者から一般的な表現でないとの指摘があったが、ヒアリングに使用した質問票をそのまま掲載した。

## (2) ヒアリング結果

### 1) 日常遭遇する線維性疾患

「特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) が最も高頻度に遭遇する疾患であり、他臓器・組織の線維性疾患を有する患者さんとも遭遇する」という回答結果については、基本的には妥当であるとの捉え方をしている。実際、関節リウマチと強皮症を併発する患者や、IPF と診断されつつも後追いで関節リウマチ症状を発症する患者の存在が指摘されており、こういった患者には共通のメカニズムが存在し、それが異なる疾患として表れていると考えられる。例えば膠原病などは、膠原病性間質性肺炎や関節リウマチとして表れるものであり、膠原病を持つ患者では複数の疾患が併発する可能性が想定される。

### 2) 診断

確定診断として行われる肺生検についてはリスクの大きな診断方法であり、「必ずしも必須としない」との回答が多かったのは現状をよく表している。実際、肺生検を「必須」としているのは国内でも 1~2 施設に限られている。肺生検は肝臓や腎臓の生検と異なり限られた施設でしか対応できないことや、外科の協力が必要であること、また外科的処置による急性増悪がクローズアップされたことが、実施を躊躇させている要因と考えられる。さらに、肺生検サンプルの病理診断そのものについても、ようやく 2000 年の国際ガイドラインで国内外のコンセンサスが得られたレベルであり、依然として診断者によるばらつきもあるため、腎臓の病理診断のように進んだものとはなっていない。

こういった肺生検の現状から、最近是非外科的な画像診断 (特に薄層スライスコンピュータ断層撮影 [computed tomography : CT]) が診断の参考にされており、それはアンケート結果からも読み取れる (「単純 X 線検査」及び「コンピュータ断層撮影」で「必ず実施」が高い)。またこれには国ごとの保険制度の違いの影響も大きいかもしれない。例えば、X 線や CT 診断は医療点数が高いため診断手法として高頻度で活用されているとも読み取れる。一方で米国などは診断を確定しないと治療が行われなかったといった国状から肺生検が重視されている。とはいえ、最近では欧米でも薄層スライス CT 所見を重視するなど、世の中として画像診断を重視する流れになってきている。ただし、CT 画像からは肺機能まで推し量ることは困難であり、予後を読み込むことが難しいのが現状である。

肺機能を推し量る上で最も重要なパラメーターは努力性肺活量 (forced vital capacity : FVC) である。最大の呼吸機能を測るという観点でも FVC でないと真の肺機能はわからない。FVC は臨床上のエンドポイントとしても重要であり、最も予後に関わるパラメーターでもある。ただし、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia : IIP) で気腫が合併するような場合には、FVC は下がらないなど留意点もある。FVC の測定においては、測定値のばらつきを防ぐためにトレーニングされた測定者による評価が必須であり、そういった医師や技師がいないような病院では実施が困難な場合がある。FVC は重要なパラメーターではあるものの、線維化初期段階では変化を捉えることが困難であること、重度の患者では肺内空気を吐ききることが難しく測定が困難であることなど課題もある。



疾患絞込みのための除外診断については、例えば、血液生化学検査、尿検査や超音波検査などは肺線維症の除外診断として実施している（それぞれ肺炎、腎臓病、肺性高血圧の除外）。肺疾患において最も使用されている血中線維化マーカーは KL-6 であるが、主に間質性肺炎の診断に使われている。

### 3) 治療

線維性疾患の治療において、「優先する」の回答が最も多かった「主訴の緩和」については、見かけの症状緩和が必ずしも良い結果に繋がるとはいえない点に注意が必要である。特にステロイド治療などは患者に対して効いたという実感を与える場合があるが、一方で易感染症により結果として生存期間には悪影響を与えているとする報告がある（PANTHER-IPF 研究）。実際、2015 年に改訂された IPF の治療に関する国際ガイドライン（An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline）でもステロイドの不使用が推奨された。次に「原疾患の治療」を「優先する」との回答が多いことについては、線維化に対する薬剤の登場が影響した結果と考えられる。

「線維化の治療」を「優先する」が 39%というアンケート結果は、少ない印象を受ける。線維化は回復することがなく進行抑制が前提である。肺線維症においては、発見された段階では咳以外にそれほど目立った自覚症状はないが、その後 5~6 年かけて進行し、咳に加えて息切れが出るようになると 3 年くらいで肺機能が致命的に低下してしまう。早期発見・早期治療が重要であり、抗線維化薬についても早期に使用すべきである。

抗線維化薬の早期使用が十分に進んでおらず、例えば自由記載で「現在承認されている抗線維化薬（ピルフェニドン、ニンテダニブ）の使用が難しい」といった意見が見られた理由としては、「使用に対する啓発が不十分」あるいは「医師の認識の問題」などが考えられる。現時点では抗線維化薬 2 剤のいずれの使用についても、ガイドラインでは「強い推奨」はされていないため、薬剤使用の際は患者との相談が必要となる。また、患者は「症状の改善」まで期待するため、これら 2 剤については効果の実感が薄い、あるいは経済的負担が大きい等の理由で使用を中断する場合がある。そのため、医師は改善ではなく「症状の維持」、「進行抑制」の重要性を訴えていく必要がある。医師においても「進行を止められない」という現実から積極的な薬剤使用を躊躇している可能性もある。あるいは、専門のトレーニングを受けていない一般の医師では FVC の評価が困難であるため、専門医がいない施設では抗線維化薬の使用が制限されているのかもしれない。ガイドラインでは、最初は専門医が扱い、一般内科医が使用する場合には 3 カ月に 1 度の FVC 評価を専門医が担うなど、医療者間あるいは医療施設間の連携を想定したものとなっているが、現実的には薬剤使用の難しさが残るのかもしれない。

使用可能薬剤が 2 剤となったことで、例えば初めの薬剤で FVC の悪化抑制が難しくなる、あるいは副作用が出るなどした場合にもう 1 つの薬剤に切り替えるなど、使い分けが行われている。また、2016 年欧州呼吸器学会での報告では、現行の抗線維化薬の治験の

統合解析の結果、呼吸機能改善にとどまらず、線維化進行を抑制していくことにより生存率延長に寄与するという結果も明らかになっている。

なお、光線過敏症や消化器症状などの副作用については、適正に使用すれば日常生活に問題はない。

#### 4) 薬剤など治療法の開発

##### 新薬開発に向けた課題

新薬開発にあたりバイオマーカーの開発が期待されている。理想的にはどの施設でも使用可能な血中マーカーが望ましいが、現状では有望なバイオマーカーがないことが新薬開発の制約となっている。間質性肺炎の存在を判定するマーカーとして血中 SP-D や KL-6 が使われるが、予後予測マーカーとしては不十分である。サーファクタントやムチンの測定は、日本のみである。

新薬のエンドポイントとして本来見るべきは全生存期間 (overall survival : OS) の改善である。現状、適切なサロゲートマーカーがなく、FVC が使用されている。FVC は最大の呼吸機能を測るという観点で優れた肺機能評価指標であり、OS の見積りに重要な予後予測因子である。しかしながら線維化初期段階では FVC の変化を検出できないことや、治験のエンドポイントとして FVC を設定した場合、FVC の変動範囲でしか臨床試験を設定できないため、治験期間の長期化 (1~1.5 年) により患者ベネフィットが損失されている。今後は、FVC が OS の重要な予後予測因子であることを Named Patient Program として確認していくことや、製薬企業主導での市販後の前向き調査の実施が期待される。

2015 年に改定された IPF の治療に関する国際ガイドラインにおいて、ニンテダニブ、ピルフェニドンの 2 剤が conditional recommendation (条件付き推奨) と推奨程度が改定されている。しかし、2 剤が承認される以前では治験時にプラセボ群を設定することができたが、確定診断後の生存率が低い IPF においては、条件付きながら推奨薬剤がある現在ではプラセボ群を設定しにくい課題がある。現在は Phase 3 の評価期間として 52 週で治験を実施することが多いが、今後はプラセボ投与患者への薬剤投与を可能にして 26 週のクロスオーバー試験を実施する可能性や、副作用の少ない薬剤であれば、比較的早期の患者層に対してプラセボ群を設定する可能性が考えられる。

##### 今後期待される薬剤像

IPF は確定診断後の生存率が低い疾患であり、生存期間延長に繋がる薬剤の開発が最終目標となる。この観点では、致命率の高い急性増悪発症時に症状を抑制する薬剤の開発が期待される。

現在、抗線維化薬として承認されている 2 剤は、高薬価であることも患者負担になっている。今後は低薬価で、さらに副作用が少ない薬剤が求められている。

また、大規模試験によって薬効エビデンスが得られるだけでなく、処方する医師、患者

にとって明確な効果が実感できる薬剤が求められている。今後の抗線維化薬の使い方として、線維化抑制によって IPF に合併する肺癌を抑制するという側面も着目されている。

肺線維症のメカニズムに着目すると、肺胞が壊れることを防ぐ目的で、肺胞上皮細胞を保護するような薬剤も期待される。肺の線維化過程においては肺小葉の辺縁から線維化していく病理像がみられるが、同部位に存在する幹細胞の分化を促す分化サポート薬のような薬剤も期待される。

## 5) 線維化のメカニズム

基本的に線維化は組織の異常修復、つまり過度なリモデリングであり、年齢と共に組織修復が正常になされなくなり、線維化に至る。修復には幹細胞の正常な分化が必要であるが、線維化が見られる肺小葉の辺縁部の幹細胞には年齢も関与すると考えられ、実際にテロメアの長短と幹細胞の若さとの関連性も報告されている。間質性肺炎の発症要因には喫煙や高齢という背景があり、喫煙者の 8%が間質性肺炎という報告もある。

線維化メカニズムとして、肺胞と血管の間にある間質における炎症と線維化が関わっている。IPF の中でも非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia : NSIP) では炎症関与が強くステロイドが有効である。ただし IPF ではステロイドの有効性に乏しい。IPF に対しては現状、単一シグナルを抑制して病態改善が認められた例がなく、ニンテダニブのように複数のシグナルを抑制しなければならないかもしれない。

抗酸化剤である N-アセチルシステイン (N-acetyl cysteine : NAC) の例では遺伝子多型により効き方が違うという報告もある。このような例では、プレジジョンメディシンのように有効患者層を特定して患者層を絞る方法もある。

線維化は様々な臓器、疾患発症に関与しており、気道リモデリングが進行する難治性喘息や、血管がリモデリングする肺高血圧症では、抗線維化薬が効くことも考えられる。肺と皮膚の線維化が起こる強皮症に対してニンテダニブが有効であるとする報告もある。肺と肝臓の臓器としての機能上の共通性が指摘される例もあり、臓器横断的な共通部分はあると考えられる。

### 4-3 呼吸器領域のまとめ

日常遭遇する疾患として最も多いのは、IPFであった。また、膠原病や強皮症の患者では、呼吸器の線維化が現れる場合があり、その結果呼吸器領域の医師も呼吸器以外の臓器・組織の線維性疾患に遭遇していると考えられた。

診断については、肺生検は、肝臓や腎臓の生検とは異なり、高リスクで実施可能な医療施設も少ないことから、症状により実施されるに留まっていた。その代わり、非外科的な画像診断が診断及びモニタリング時に幅広く使用されていた。ただし、画像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。病態の悪化度を測定可能な呼吸機能検査はやや実施率が低い傾向が見られた。特に、FVCは予後との関連が強く臨床上のエンドポイントとしても重要だが、必ずしも全ての医療施設で測定可能な体制が整っていないこと、初期の変化の把握には不適であること、重度の患者では測定が困難であること、といった課題が指摘された。この他、血液生化学的検査や血中線維化マーカーが広く使用されていた。ただし、鑑別診断は難しいと感じられているようであった。

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ち、線維化の治療を優先するとの回答も少ない印象であった。その背景として、患者は症状の改善を期待するため、既存の抗線維化薬の効果を実感しにくい可能性や、その結果患者が服用を中断する、あるいは医師が積極使用しない可能性、FVCの評価体制が整っていない施設では使用に制約を感じている可能性が考えられた。しかし、早期治療・早期進行抑制は重要であり、抗線維化薬の早期使用が望ましい。肺線維症の初期は自覚症状が少ないが、息切れが出るようになると約3年で肺機能が失われるためである。

新薬開発に向けて最大の課題は予後予測マーカーであった。特に、どの線維性疾患についても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り、それに対するの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だが、初期段階ではFVCの変化は現れないことや、エンドポイントをFVCとすると追跡期間を長期に設定する必要があることが制約になっている。また、抗線維化薬2剤が上市されたことで、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になっている。

今後の治療法としては、最終目標は生存期間の延長であるが、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、患者負担の低い安価な薬剤が求められていた。幅広い使用に向けて、適正使用に向けた啓発も意義がある。

線維化の共通メカニズムについては、「一部の疾患については共通」と考える回答者が多く、臓器・疾患横断的な抗線維化薬への期待が伺える結果となった。基本的に線維化は組織の過度なりモデリングであり、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、また NSIP では炎症との関連性も注目されている。

今後の治療薬、治療法の開発に向けて、製薬会社・医療機器メーカー及び大学や医療機関に対して、有効性の高い薬剤開発や、臨床現場に向けた最新・有用な情報の提供が求められていた。

## 第5章 まとめと考察

2015年度の医療ニーズ調査「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズⅡ【分析編】」において、新たな医療ニーズを探る目的で医薬品・医療機器の開発が急務な疾患を調査した結果、従来の 60 疾患に含まれない特発性間質性肺炎などの難病の回答が目立った。そこで、2016 年度は呼吸器だけでなく肝臓、腎臓、心臓、皮膚等多くの臓器で問題となっている「線維性疾患」を取り上げることとし、そのうち肝臓、腎臓、呼吸器を対象に調査を行った。

日本肝臓学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会の各専門医へ Web アンケートを実施した。しかし、アンケート回収率は 3.2%と低かった。その理由として、線維性疾患の診断・治療方法が確立されていないことが一因と考えられる。今後は、診断・治療方法の確立とともに、線維性疾患に関する臨床医への啓発も重要と考えられる。

アンケート結果について、肝臓、腎臓、呼吸器の線維性疾患の専門家にヒアリングを行い、肝臓、腎臓、呼吸器それぞれの診断と治療の現状と課題を明らかにし、新薬の開発につなげられないか分析検討した。

日常の診療で「最も多く遭遇する線維性疾患」は、肝臓では肝硬変、腎臓では慢性腎臓病、呼吸器では特発性肺線維症であった。

診断に関して、肝臓及び腎臓では、各々肝生検、腎生検が確定診断に有用であるが、症状・症候の確認及び血液生化学的検査、血液学的検査、線維化マーカーと画像検査を組み合わせ、総合的に確定診断や進行度の判定が行われていた。呼吸器においては、単純 X 線、コンピュータ断層撮影 (CT)、薄層スライス CT 等の画像検査が多用されており、肺生検が実施可能な施設は限られていた。

治療方法は、肝臓では「原疾患の治療」が優先され、疾患原因ごとに HCV 治療、アルコール摂取禁止、カロリーコントロール等の個別治療が行われていた。同様に腎臓でも「原疾患の治療」を優先する回答が多く、腎臓病の根本治療薬がない現状が反映された。呼吸器では「主訴の緩和」を優先して治療が行われていた。また、呼吸器で抗線維化薬 2 剤が使用可能であるにもかかわらず「線維化の治療」を優先する回答が少なかった印象があるが、この背景として「使用に対する啓発が不十分」あるいは「医師の認識の問題」などがあると考えられる。

薬剤の貢献度は、「十分に貢献している」及び「ある程度貢献している」の割合が、肝臓及び呼吸器では 40%前後あったが、腎臓では 20%に満たなかった。理由として、肝臓では完治に近い奏効率の C 型肝炎抗ウイルス薬が複数上市されたこと、呼吸器では抗線維化薬が 2 剤上市されたこと、腎臓では治療に介入できる薬剤が無いことが反映されたと考えられる。

新薬開発の課題は、プライマリーエンドポイントの設定が重要課題として挙げられた。加えて、腎臓のように、適切なサロゲートエンドポイントの設定の取り組みも重要である。今後開発が期待される薬剤として、肝臓では活性化星細胞を静止状態に戻すか、または減

小させる薬剤の開発が求められている。また、オベチコール酸、CC ケモカイン受容体拮抗薬が現在、開発中である。さらに、ARB、DPP-4 阻害剤等の既存薬の肝線維化抑制が期待されている。腎臓では現在、腎性貧血を対象として HIF 刺激薬、糖尿病性腎症を対象として Nrf2 刺激薬が開発中であり、その動向が期待されている。呼吸器では、線維化の初期は進行しても自覚症状が少なく、症状が出てからは予後が悪く、治療の効果を実感しづらいため、医師や患者に明確な治療効果が実感できる薬剤が求められている。さらに安全かつ安価な薬剤の開発が望まれている。

線維性疾患のメカニズムについては、線維化は、線維芽細胞が活性化され、細胞の基質を乱す状態であり、炎症から線維芽細胞増殖、そして線維化の最終的病状に至るまでの過程には、「共通のメカニズム」または「一部の疾患で共通のメカニズム」が存在していると考えられていた。腎臓の線維化は細胞ごとに不可逆となる時点（Point of no return）があり、その前後では線維化の意義が異なる可能性があり、そのポイントを見分けるとともに意義の検証が重要である。また、腎臓容積の大半は尿細管間質であることから、尿細管間質の線維化抑制は治療のターゲットとして適切であり、ネフロン維持に繋がると考えられる。呼吸器においては、線維化は組織の異常修復、すなわち過度なリモデリングであり、加齢や喫煙等の危険因子や炎症が注目されている。

現状において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、バイオマーカー等の治療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、例えば世界に先駆けて我が国で肺線維症治療薬ピルフェニドンが、当時の厚生労働省「びまん性肺疾患研究班」と製薬企業の共同臨床治験及び医薬品医療機器総合機構からのアドバイスにより、2008年10月に承認されたように、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。また、慢性腎不全に至る腎臓病に求められていた、腎死等のハードエンドポイントに代替しうるサロゲートエンドポイントを、日本腎臓学会主導で検討中である。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。

今後期待される研究は、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である。そのためには、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。

#### 【謝辞】

ご多用中にもかかわらず、アンケート調査にご協力いただいた先生方、およびヒアリング調査にご協力いただき、ご指導賜りました先生方に心より感謝申し上げます。今回の調

査結果が、今後の行政の施策、アカデミアや企業での研究開発に活用され、日本の医療の発展に繋がることを期待しています。



## 附 属 資 料

附属資料－ 1 : アンケート集計結果

附属資料－ 2 : アンケート調査票

附属資料1 アンケート集計結果

附属資料 1-1 遭遇する頻度の高い疾患

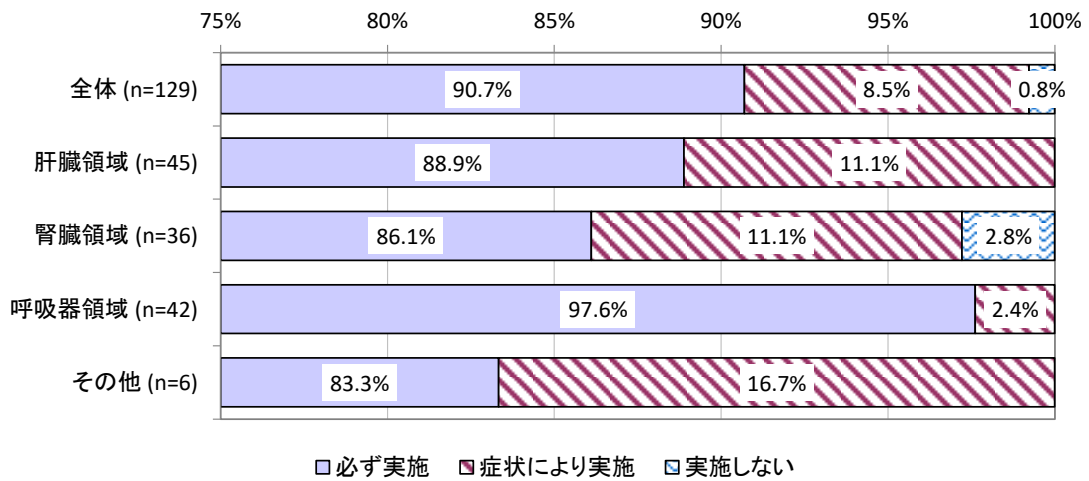
肝臓領域:n=47	肝硬変	慢性肝炎	NASH	炎症性腸疾患	間質性肺炎	肺線維症	慢性腎臓病	糖尿病性腎症	アルコール性肝障害	ウイルス性肝炎
最も遭遇する疾患	38 ( 80.9%)	4 ( 8.5%)	3 ( 6.4%)	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)					
2番目に多く遭遇する疾患	8 ( 17.0%)		19 ( 40.4%)		2 ( 4.3%)	3 ( 6.4%)	2 ( 4.3%)	2 ( 4.3%)	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)
3番目に多く遭遇する疾患	1 ( 2.1%)		6 ( 12.8%)	3 ( 6.4%)	3 ( 6.4%)		2 ( 4.3%)	2 ( 4.3%)		
	肝線維症	膠原病合併性間質性肺炎	慢性心不全	炎症性腸疾患	クローン病	腎硬化症	特発性肺線維症	慢性膵炎	骨髄線維症	脂肪性肝炎
最も遭遇する疾患										
2番目に多く遭遇する疾患	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)						
3番目に多く遭遇する疾患			1 ( 2.1%)		4 ( 8.5%)	4 ( 8.5%)	2 ( 4.3%)	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)	1 ( 2.1%)

腎臓領域:n=39	慢性腎臓病	糖尿病性腎症	腎硬化症	慢性腎不全	慢性腎臓病 (腎間質の線維化)	糖尿病性腎症を含む慢性腎臓病 (腎硬化・腎線維化をきたす)	肝硬変	慢性糸球体腎炎	慢性心不全	クローン病
最も遭遇する疾患	22 ( 56.4%)	7 ( 17.9%)	5 ( 12.8%)	3 ( 7.7%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)				
2番目に多く遭遇する疾患	3 ( 7.7%)	17 ( 43.6%)	9 ( 23.1%)				1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)
3番目に多く遭遇する疾患	1 ( 2.6%)	5 ( 12.8%)	14 ( 35.9%)				3 ( 7.7%)	1 ( 2.6%)	4 ( 10.3%)	
	顕微病的多発血管炎 (肺線維症をきたす)	特発性間質性肺炎	非特異性間質性肺炎 (NSIP)	肺線維症	間質性肺炎	特発性肺線維症	膠原病合併性間質性肺炎	慢性腎炎	尿細管間質性腎炎 (腎線維化をきたす)	高血圧症
最も遭遇する疾患										
2番目に多く遭遇する疾患	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)						
3番目に多く遭遇する疾患					2 ( 5.1%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)	1 ( 2.6%)

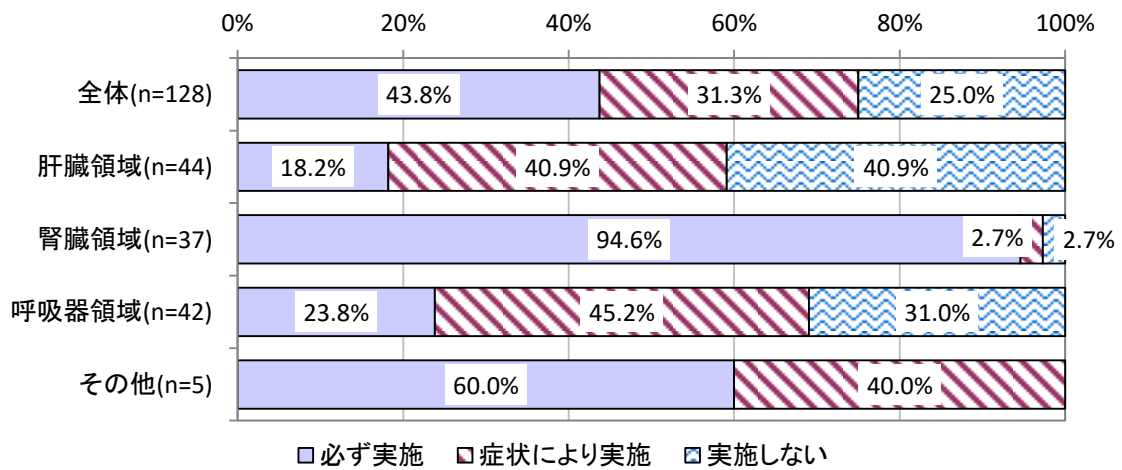
呼吸器領域:n=43	特発性肺線維症	特発性間質性肺炎	肺線維症	間質性肺炎	非特異性間質性肺炎(NSIP)	膠原病合併性間質性肺炎	慢性間質性肺炎	通常型間質性肺炎(UIP)	糖尿病性腎症	肝硬変	慢性心不全	気管支喘息
最も遭遇する疾患	24 (55.8%)	4 (9.3%)	4 (9.3%)	4 (9.3%)	2 (4.7%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)			
2番目に多く遭遇する疾患	4 (9.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)		10 (23.3%)	9 (20.9%)				3 (7.0%)	3 (7.0%)	1 (2.3%)
3番目に多く遭遇する疾患	1 (2.3%)				7 (16.3%)	9 (20.9%)				3 (7.0%)		
	気腫合併肺線維症(CPFE)	強皮症に伴う間質性肺炎	膠原病肺	慢性アレルギー疾患(ABPAなど)	慢性腎臓病	関節リウマチ	薬剤性間質性肺炎	慢性気管支炎	じん肺	肺高血圧症	強皮症	腎硬化症
最も遭遇する疾患												
2番目に多く遭遇する疾患	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)						
3番目に多く遭遇する疾患	1 (2.3%)				2 (4.7%)		1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)

その他:n=7	肝硬変	強皮症	慢性心不全	線維筋痛症	炎症性腸疾患	慢性腎臓病	間質性肺炎	膠原病合併性間質性肺炎	関節リウマチ	糖尿病性腎症	非アルコール性脂肪性肝炎	間質性腎炎	慢性疲労症候群
最も遭遇する疾患	2 (28.6%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)								
2番目に多く遭遇する疾患			1 (14.3%)			2 (28.6%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)				
3番目に多く遭遇する疾患	1 (14.3%)					1 (14.3%)				2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)

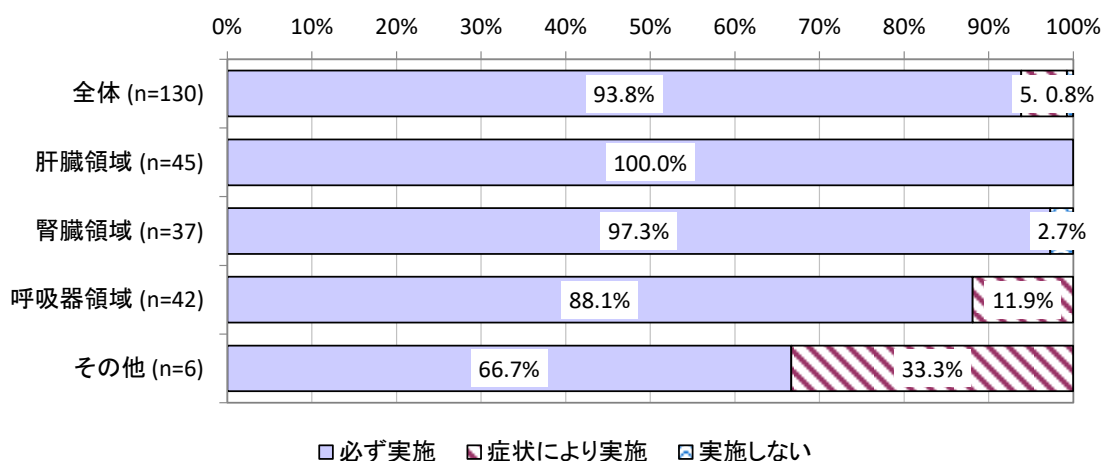
附属資料 1-2 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<症状・兆候の確認>



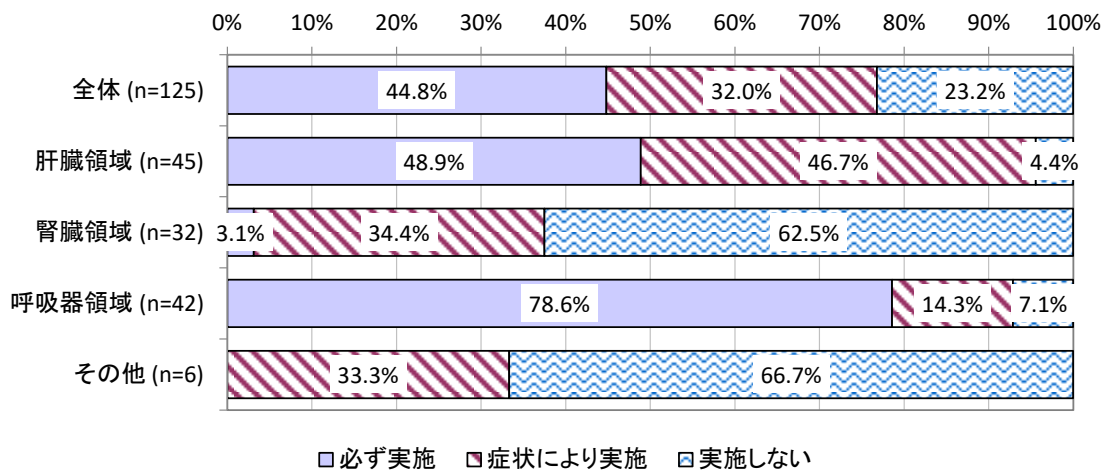
附属資料 1-3 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<尿検査>



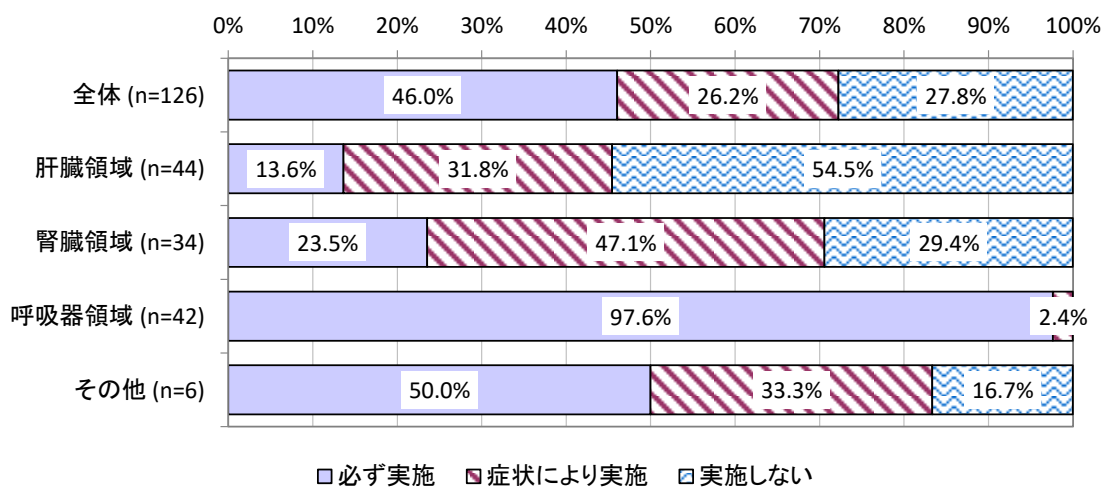
附属資料 1-4 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<血液生化学的検査>



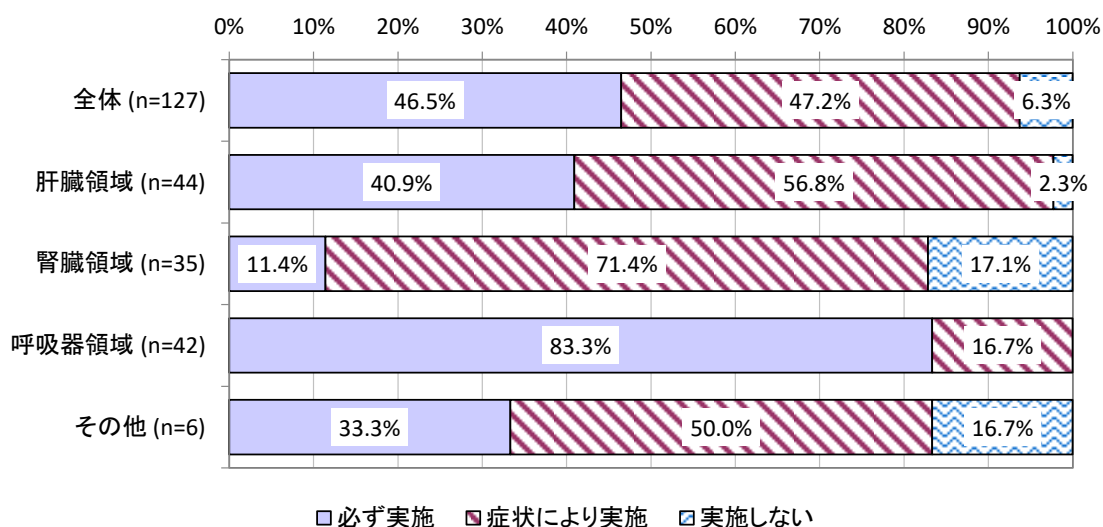
附属資料 1-5 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<血中線維化マーカー>



附属資料 1-6 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<単純X線検査>

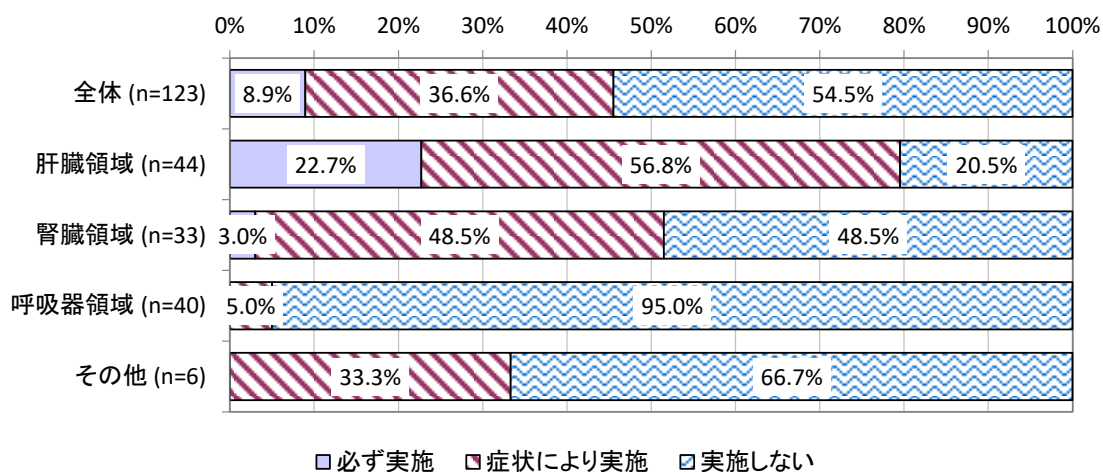


附属資料 1-7 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<コンピュータ断層撮影>



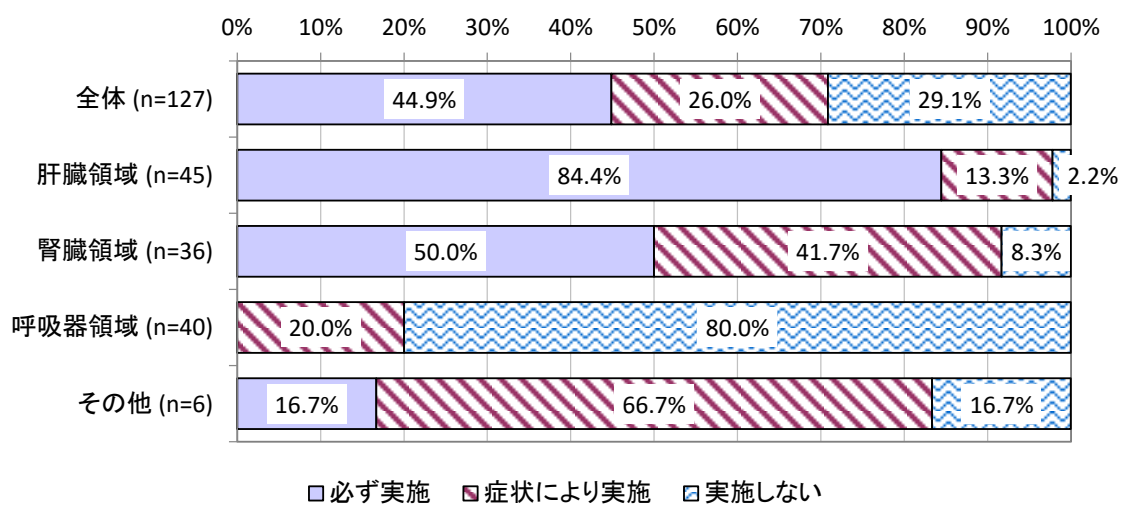
附属資料 1-8 線維性疾患を診断する際の主な診断方法

<MRI 検査 (エラストグラフィ含む)>



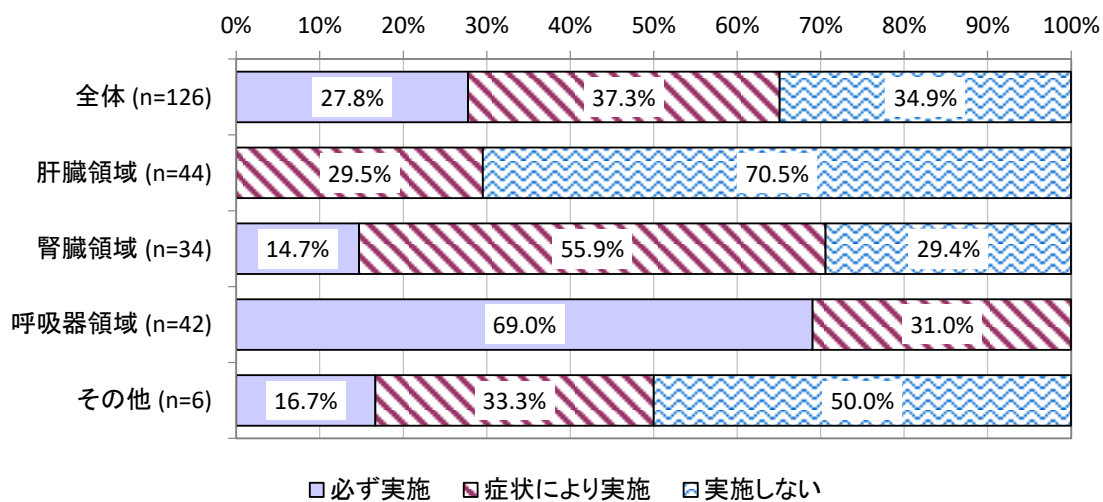
附属資料 1-9 線維性疾患を診断する際の主な診断方法

<超音波検査（エラストグラフィ含む）>



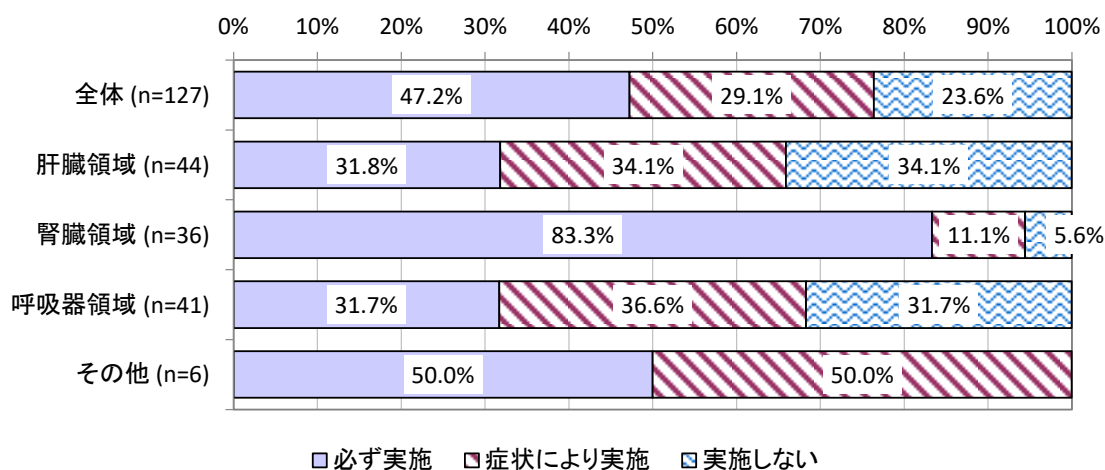
附属資料 1-10 線維性疾患を診断する際の主な診断方法

<呼吸機能検査・血中ガス分析>

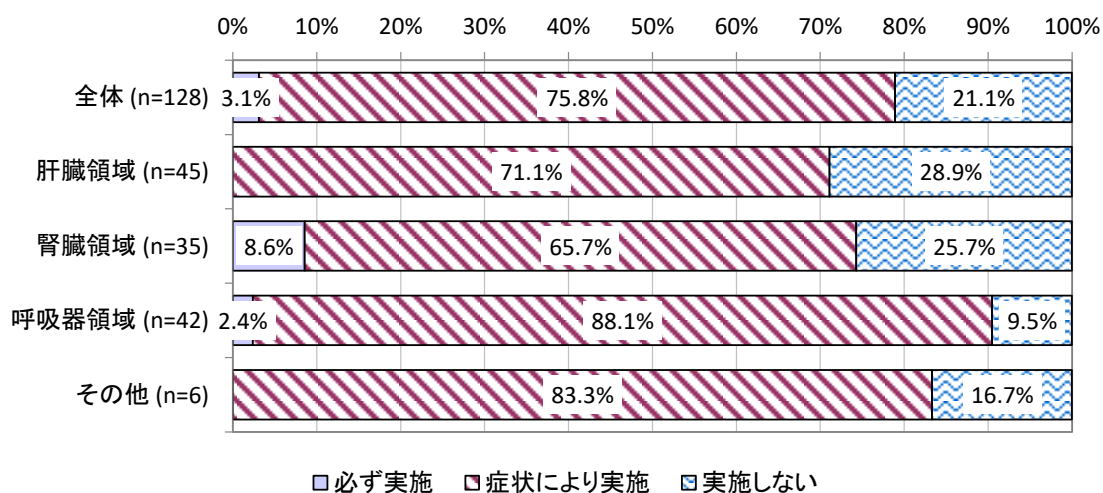




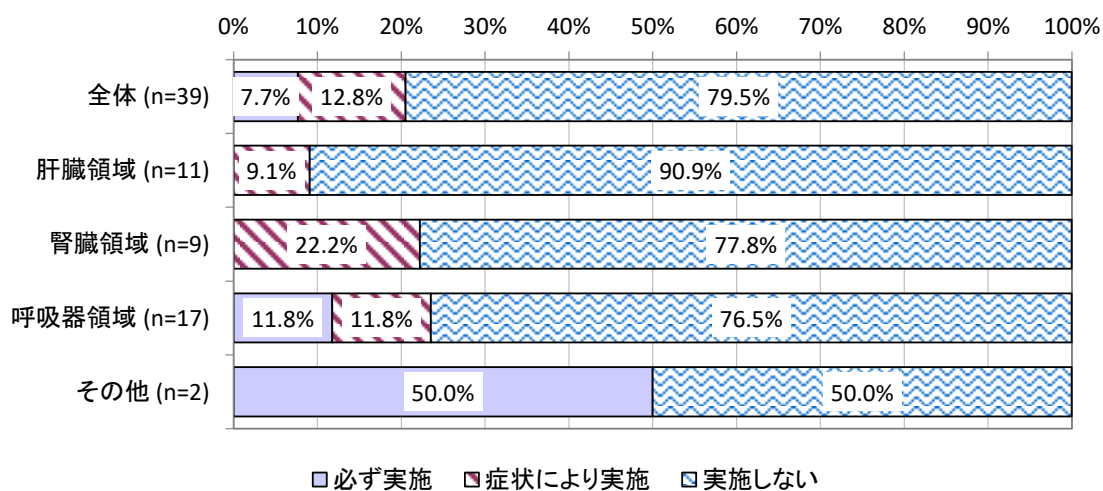
附属資料 1-1-1 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<腎機能検査>



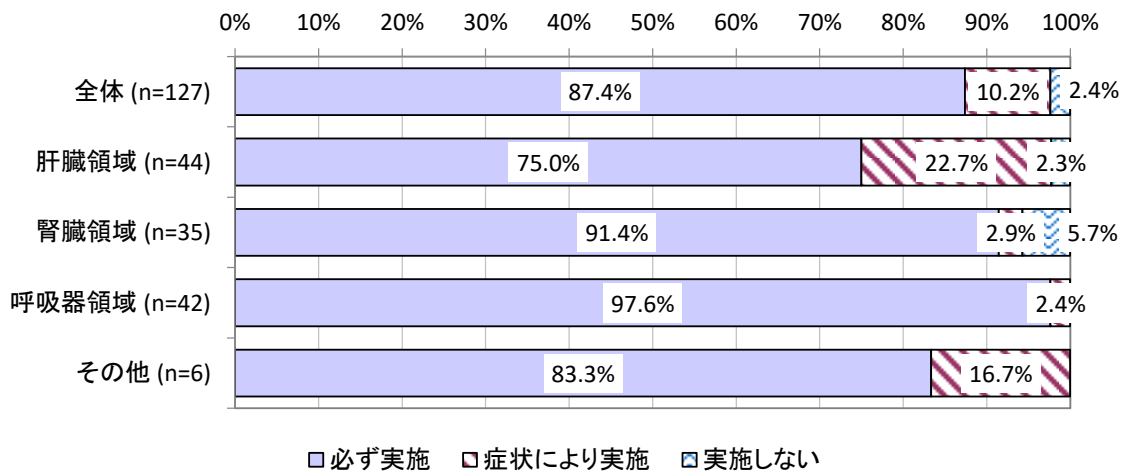
附属資料 1-1-2 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<生検>



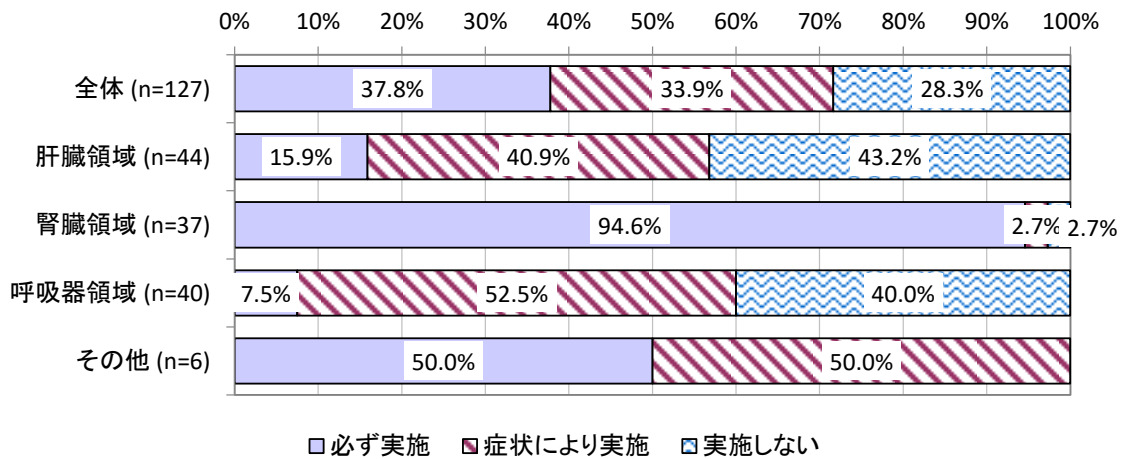
附属資料 1-1-3 線維性疾患を診断する際の主な診断方法<その他>



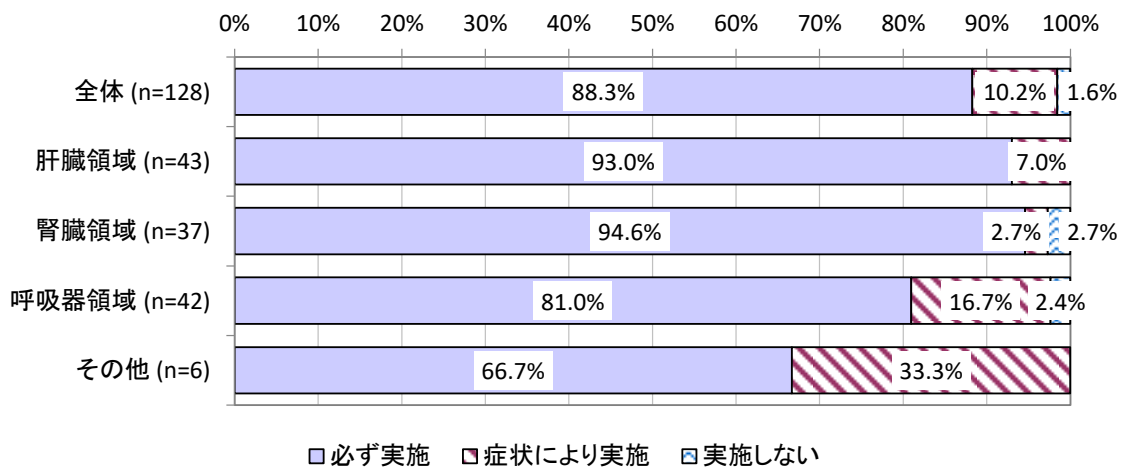
附属資料 1-14 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法<症状・兆候の確認>



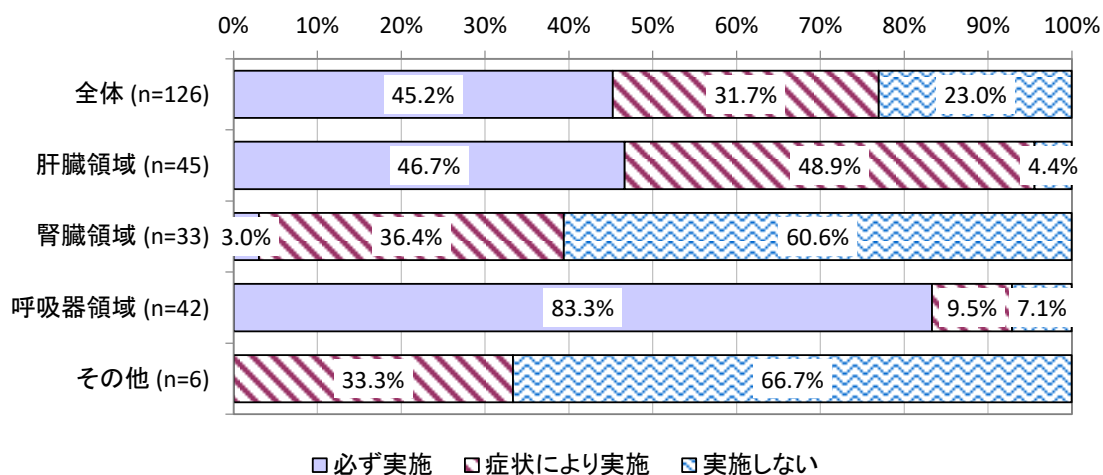
附属資料 1-15 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法<尿検査>



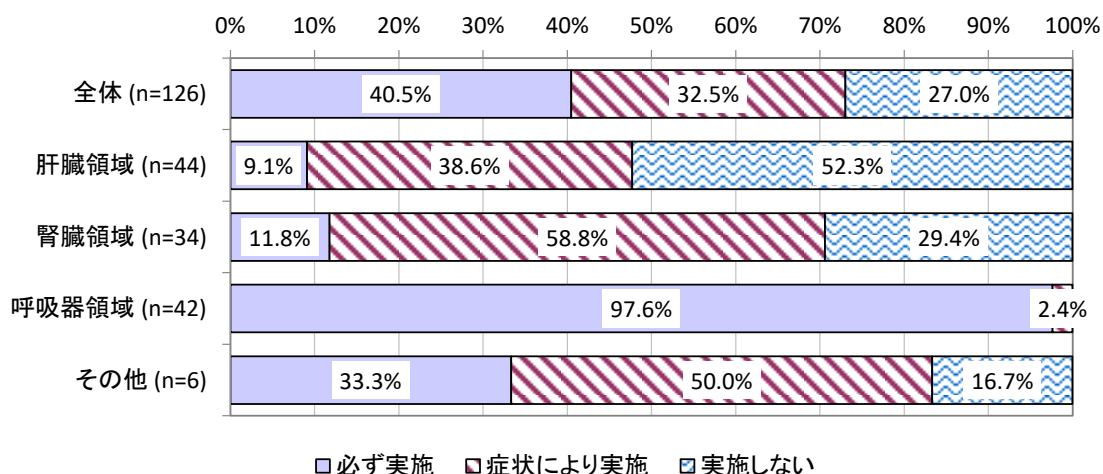
附属資料 1-16 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法<血液生化学的検査>



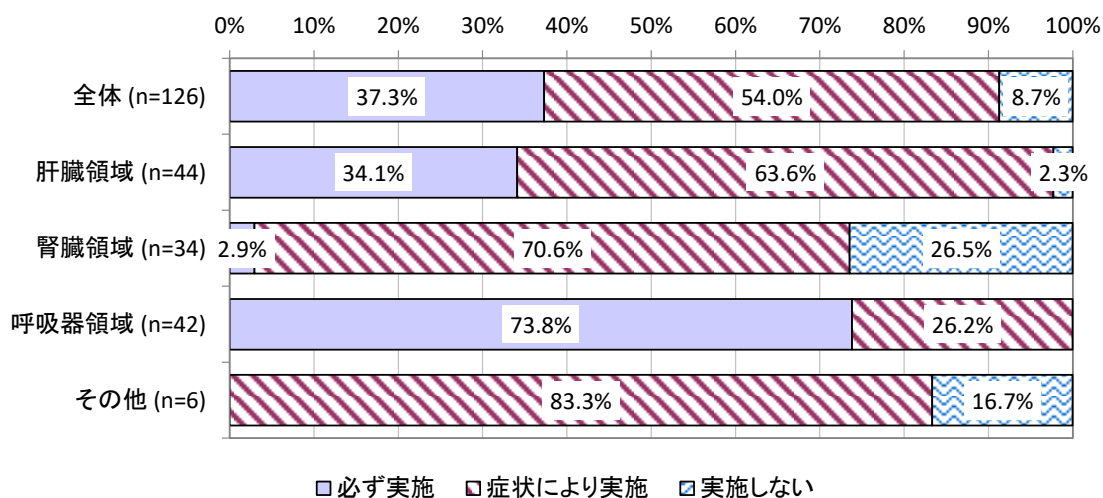
附属資料 1-17 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法<血中線維化マーカー>



附属資料 1-18 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法<単純 X 線検査>

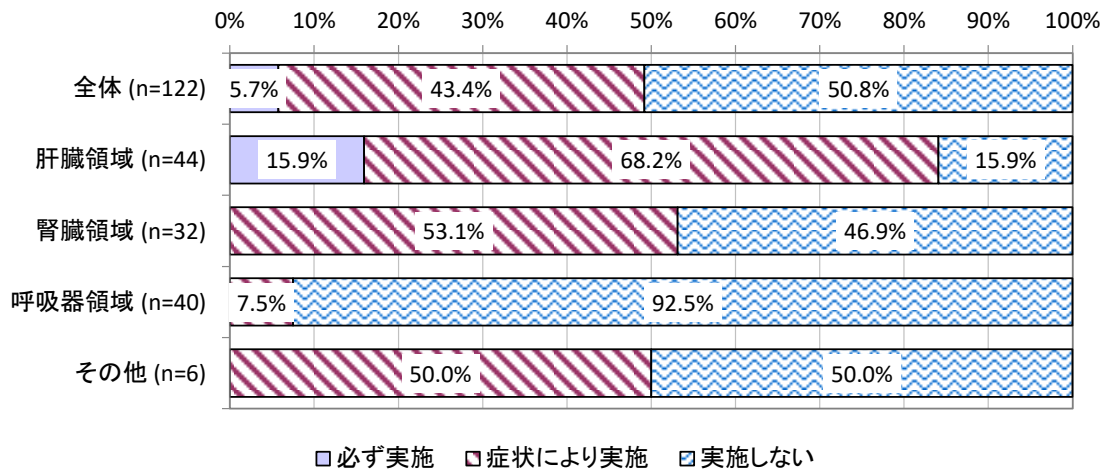


附属資料 1-19 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法  
<コンピュータ断層撮影>



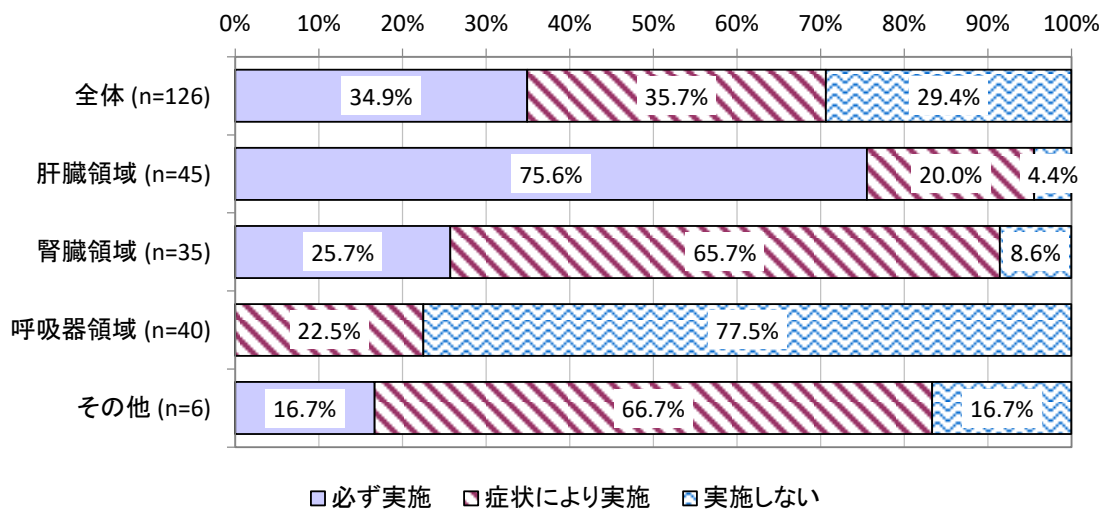
附属資料 1-20 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法

<MRI 検査（エラストグラフィー含む）>



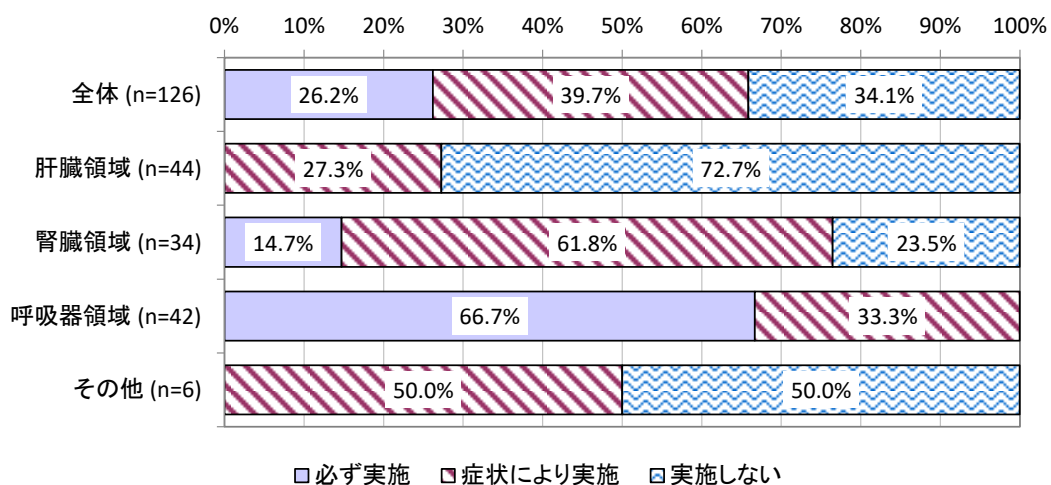
附属資料 1-21 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法

<超音波検査（エラストグラフィー含む）>



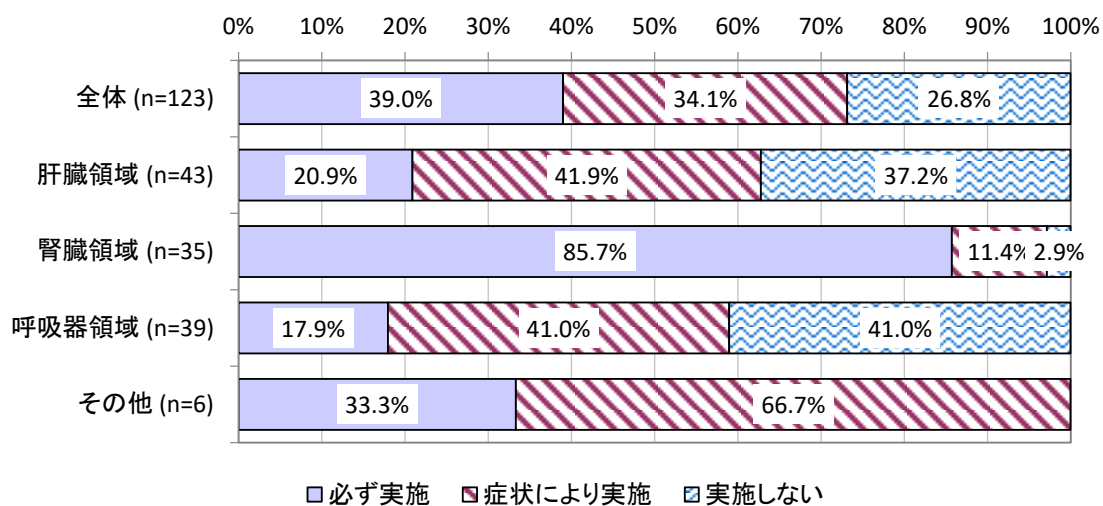
附属資料 1-22 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法

<呼吸機能検査・血中ガス分析>



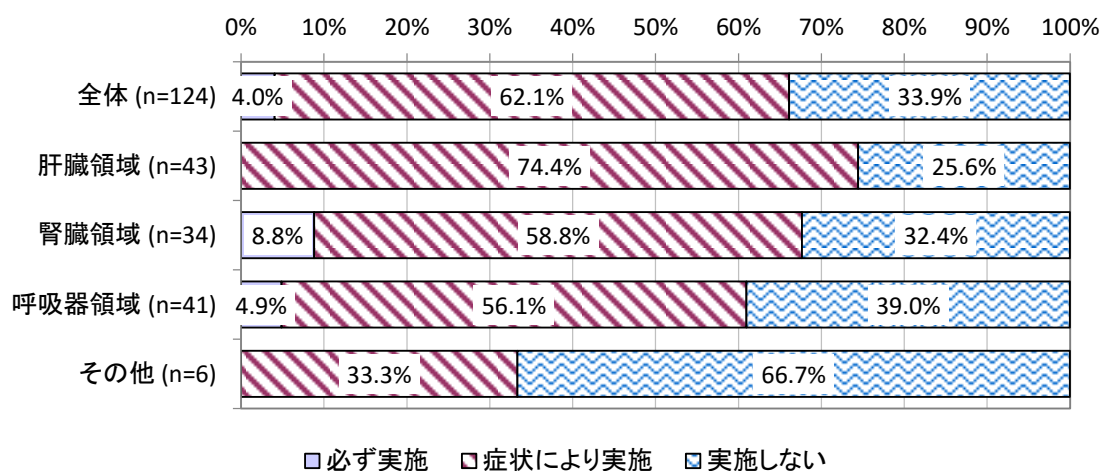
附属資料 1-23 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法

<腎機能検査>



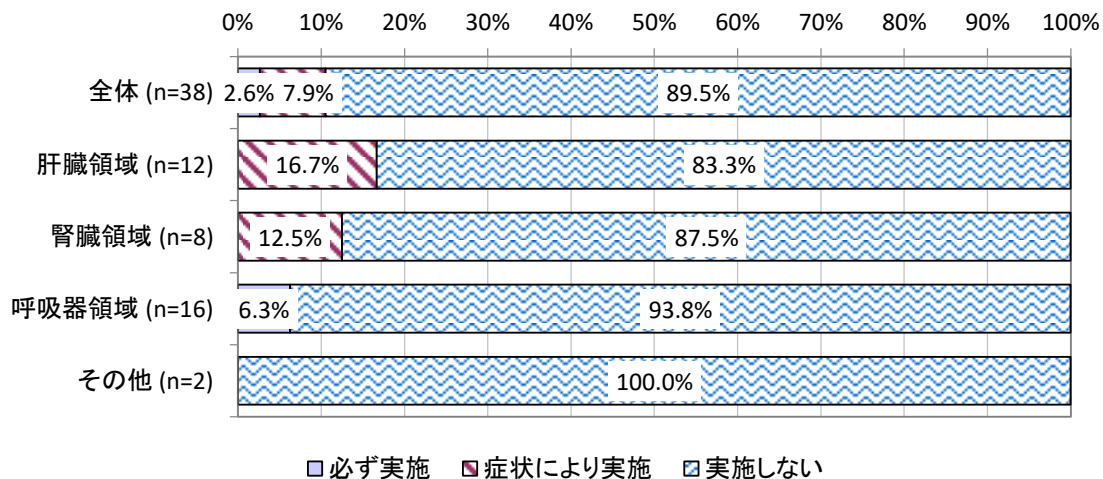
附属資料 1-24 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法

<生検>

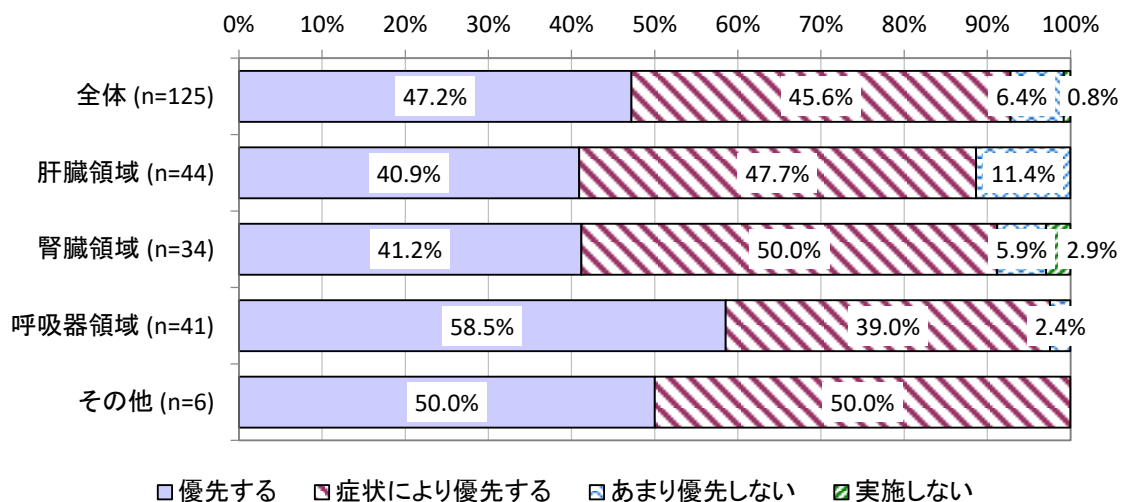


附属資料 1-25 病態進行をモニタリングする際の主な診断方法

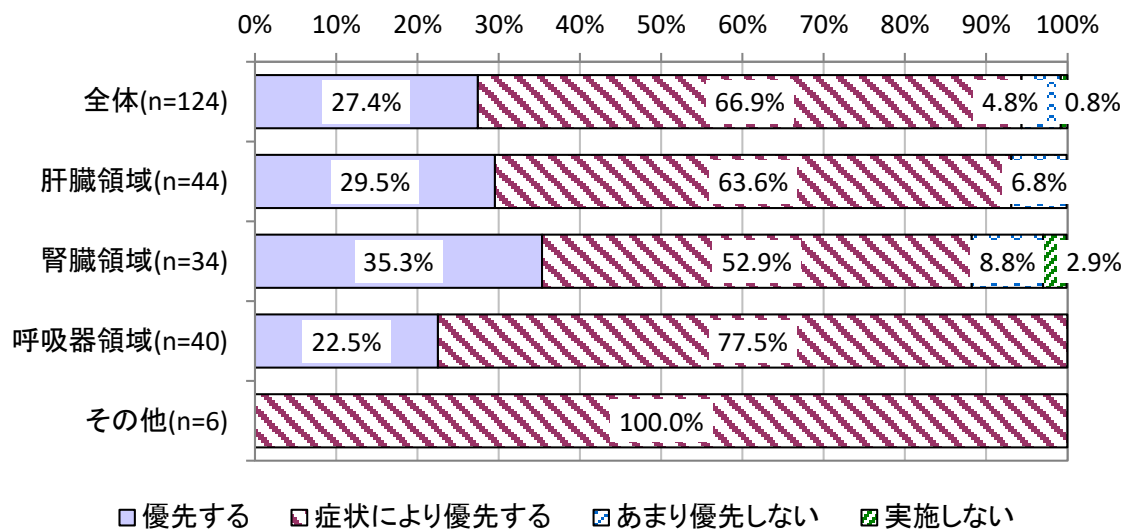
<その他>



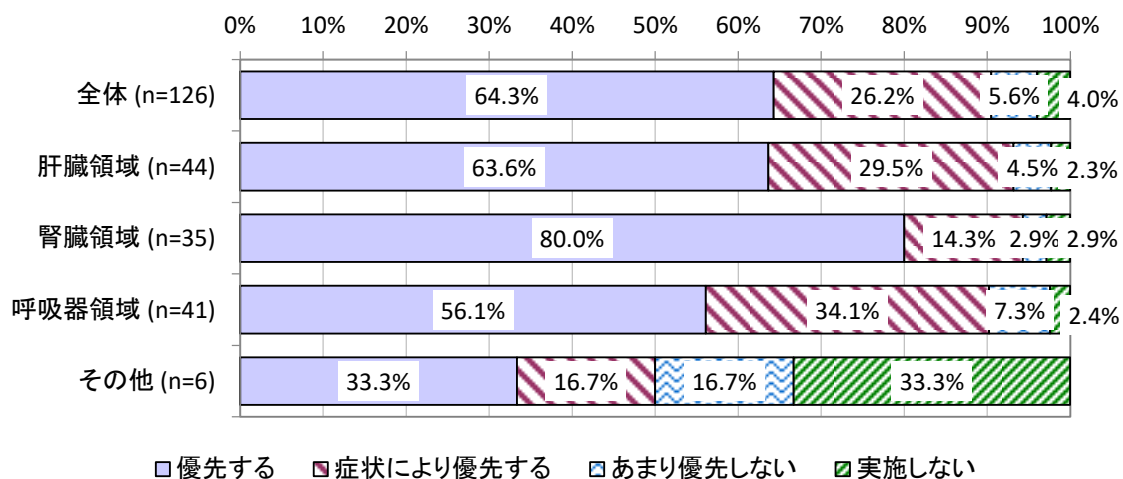
附属資料 1-26 現在行っている治療<主訴の緩和>



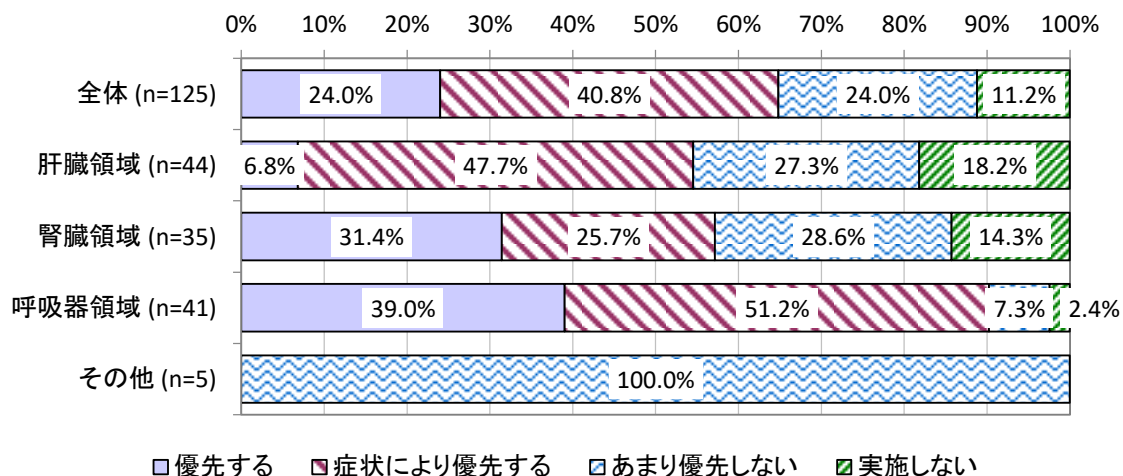
附属資料 1-27 現在行っている治療<随伴症状の改善>



附属資料 1-28 現在行っている治療<原疾患の治療>

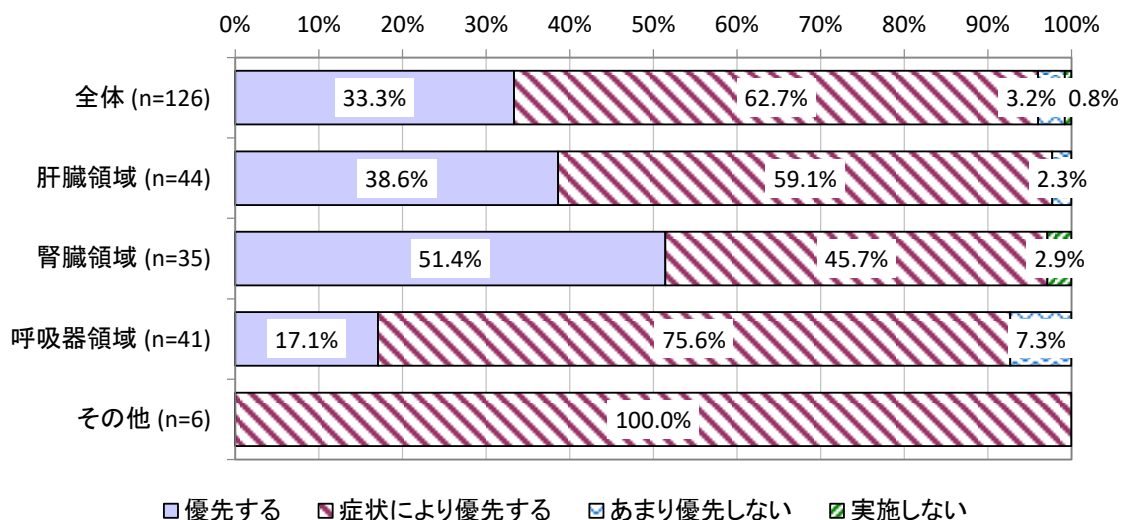


附属資料 1-29 現在行っている治療<線維化の治療>

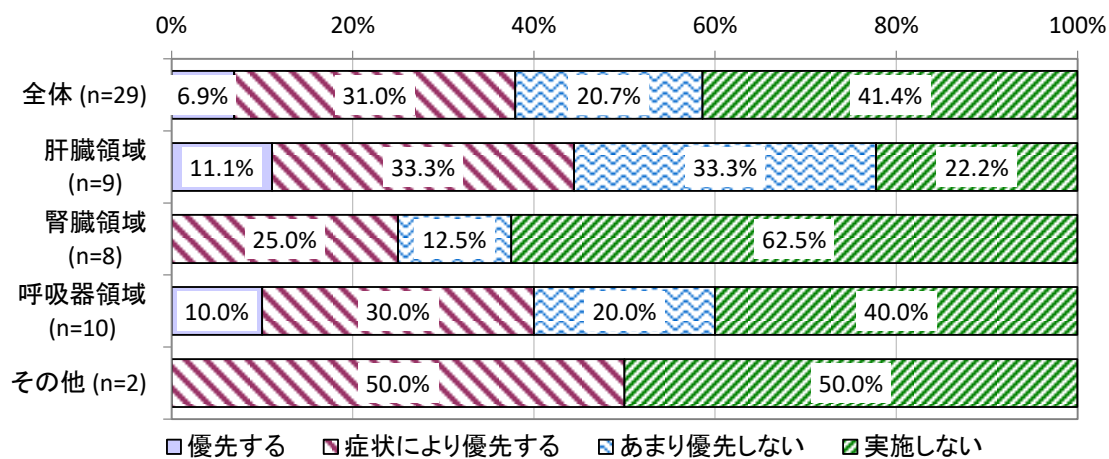




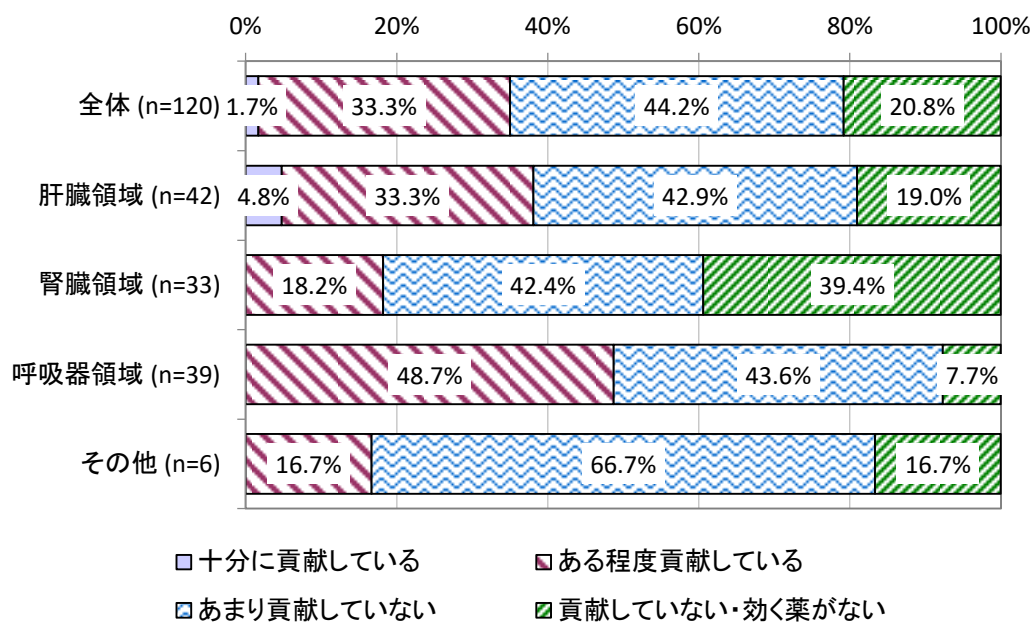
附属資料 1-30 現在行っている治療<合併症の治療>



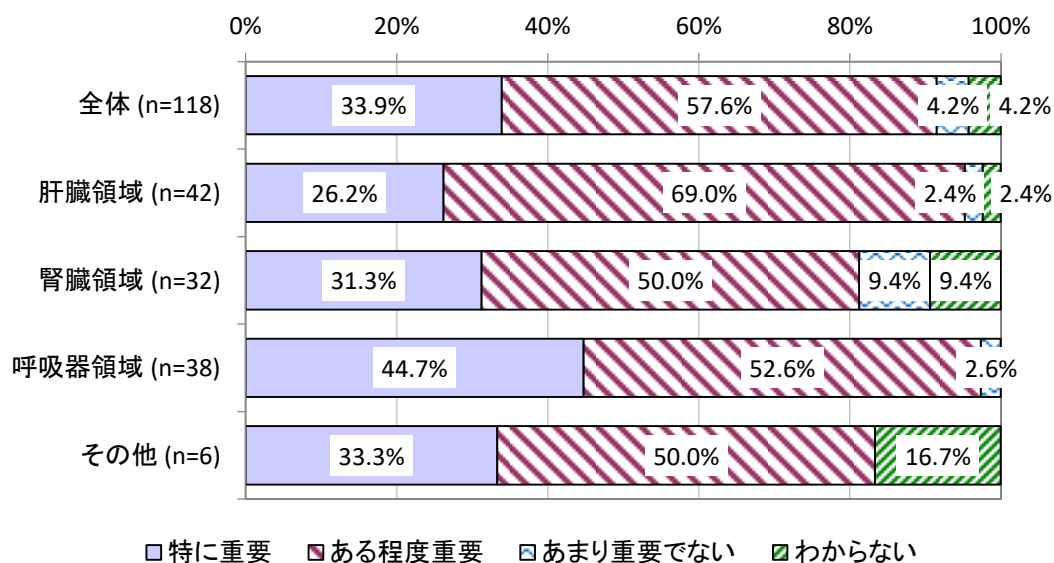
附属資料 1-31 現在行っている治療<その他>



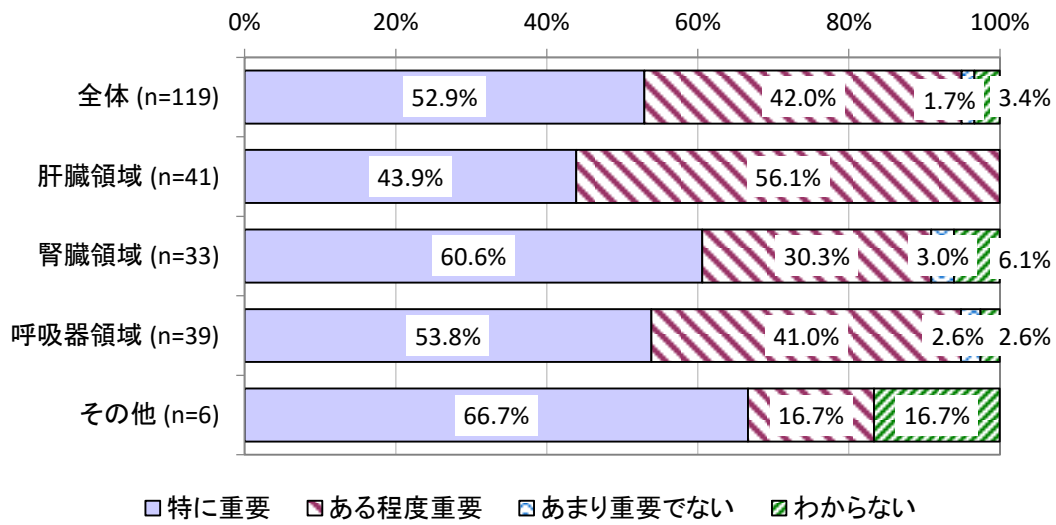
附属資料 1-32 我が国における、線維性疾患全般に対する  
「薬剤（医薬品）の治療への貢献度」



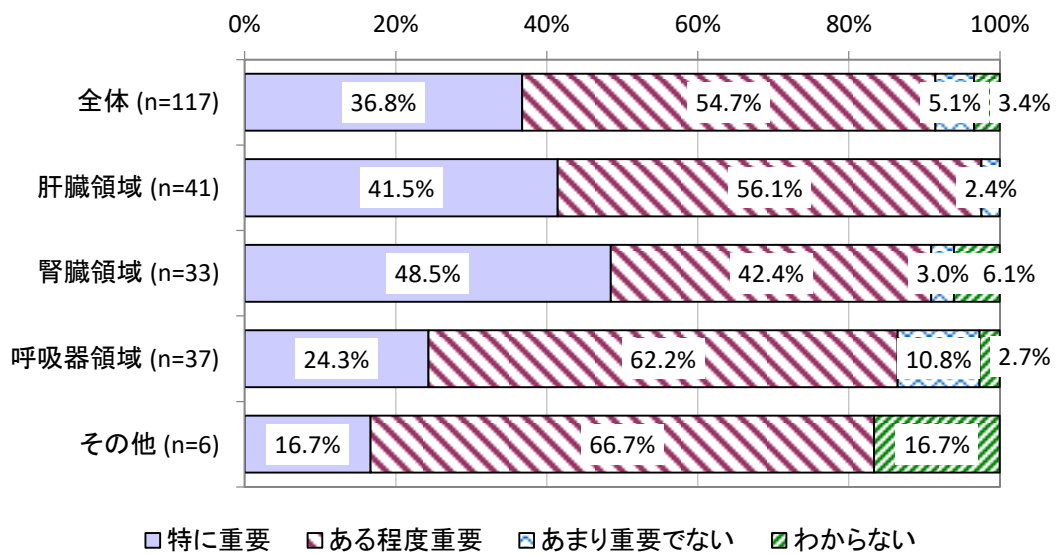
附属資料 1-33 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、  
解決すべき重要な課題＜治験患者の選別＞



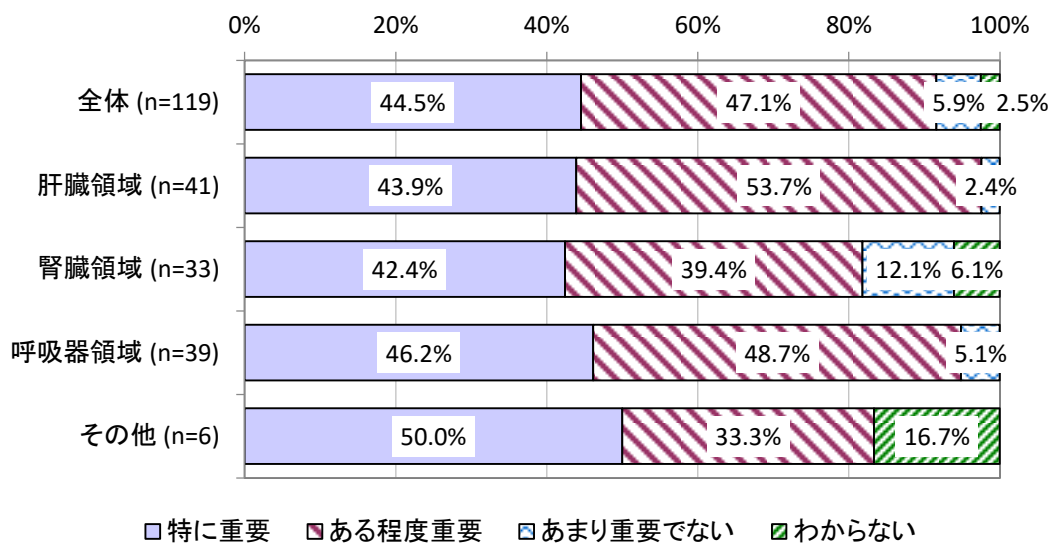
附属資料 1-34 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、  
解決すべき重要な課題＜プライマリーエンドポイントの設定＞



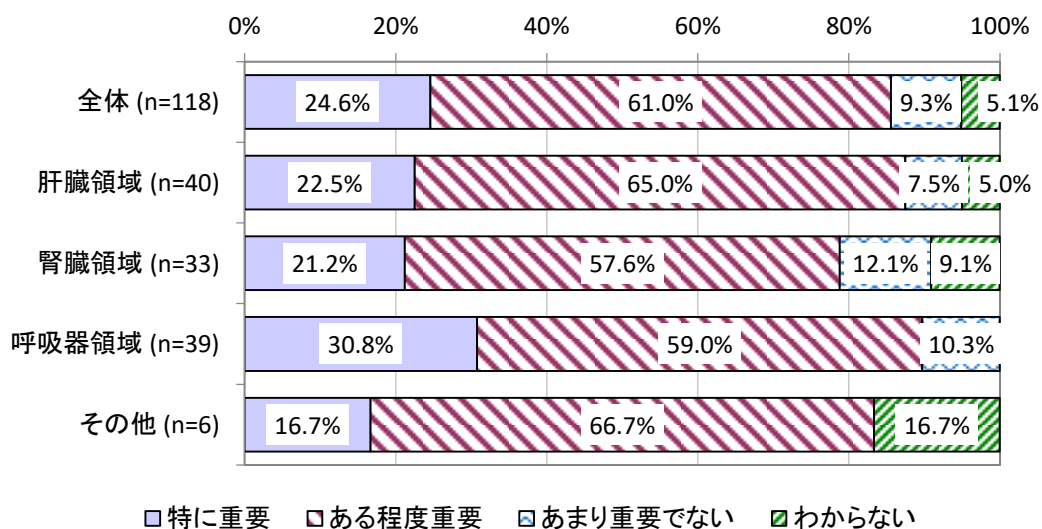
附属資料 1-35 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、  
解決すべき重要な課題＜サロゲートエンドポイント、バイオマーカーの設定＞



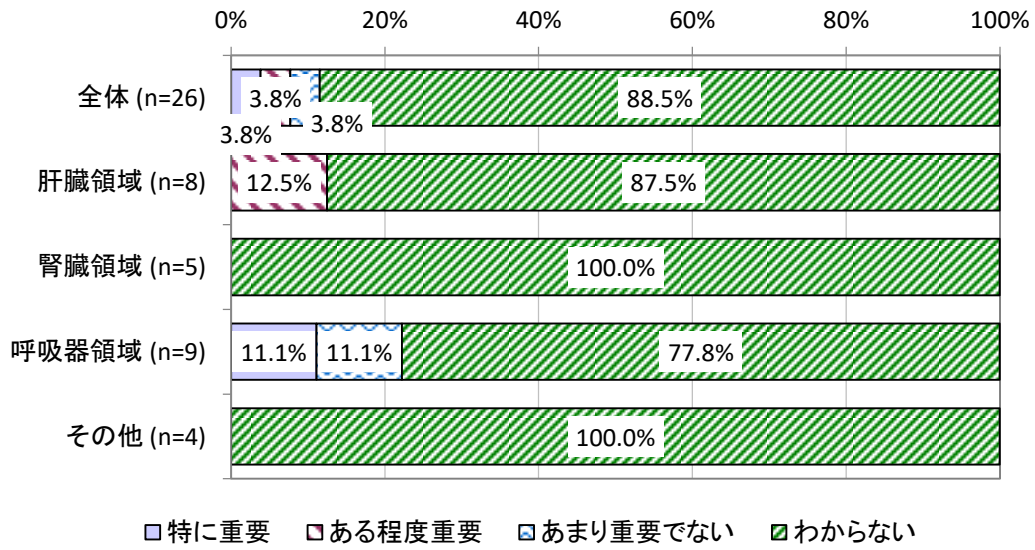
附属資料 1-36 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、  
解決すべき重要な課題＜新たな診断手法、診断機器の開発＞



附属資料 1-37 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、  
解決すべき重要な課題＜薬剤投与期間、評価期間の短縮＞

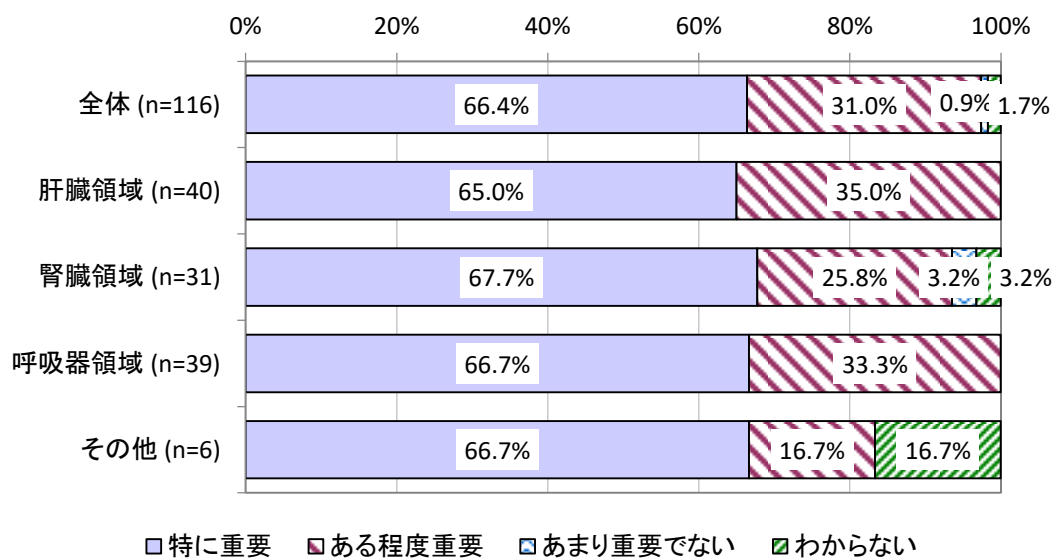


附属資料 1-38 線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、  
解決すべき重要な課題＜その他＞

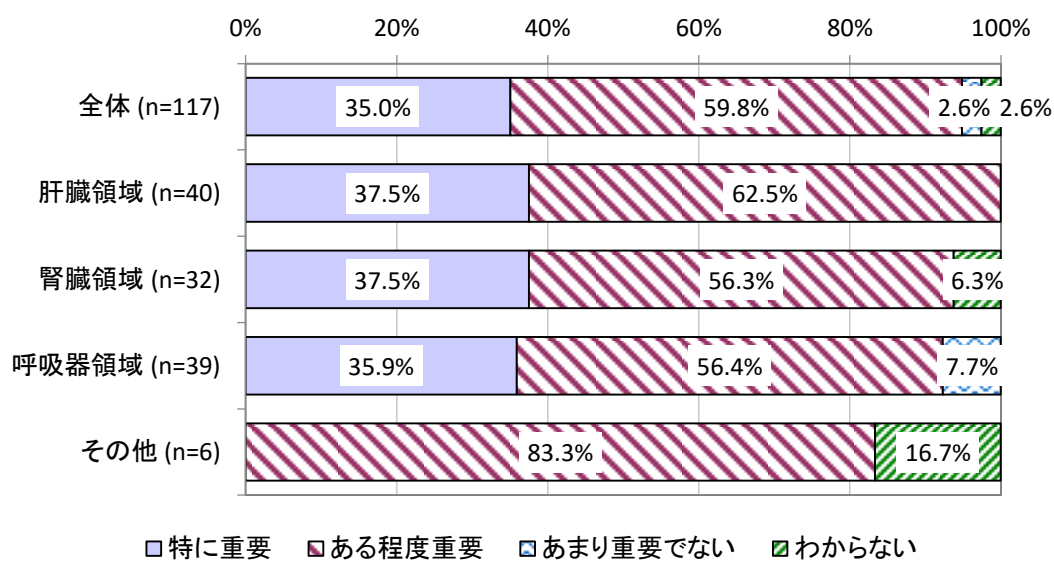


<具体的記述> 「画像診断（自動化）が診断と経過観察に必要」（呼吸器）

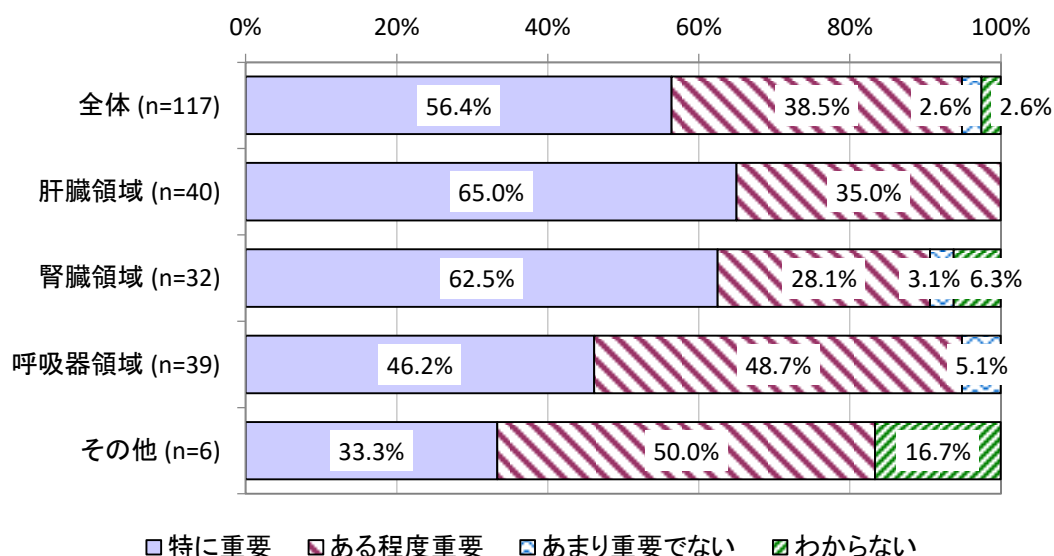
附属資料 1-39 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか<疾患原因に対する医薬品・治療法>



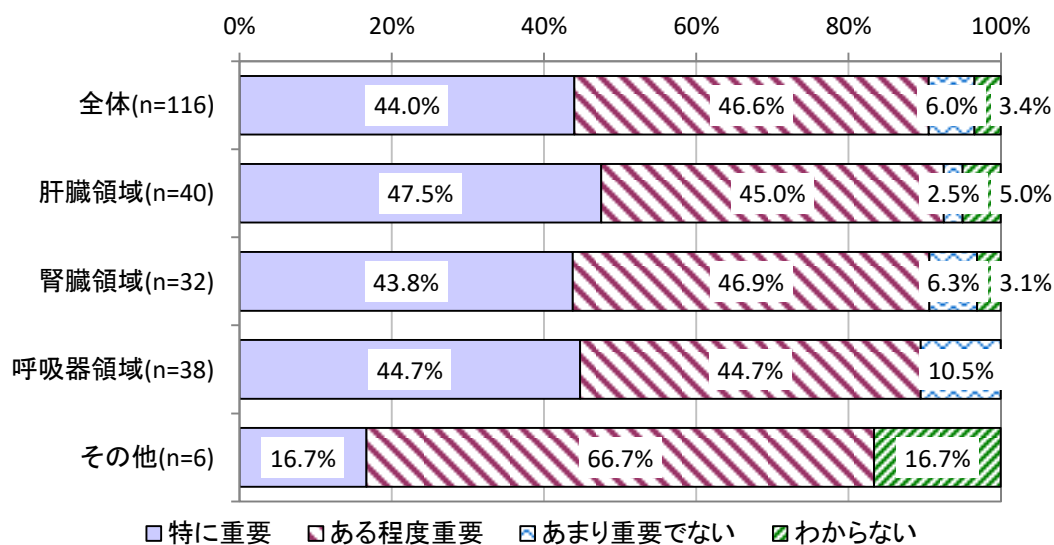
附属資料 1-40 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか<炎症抑制を狙った医薬品・治療法>



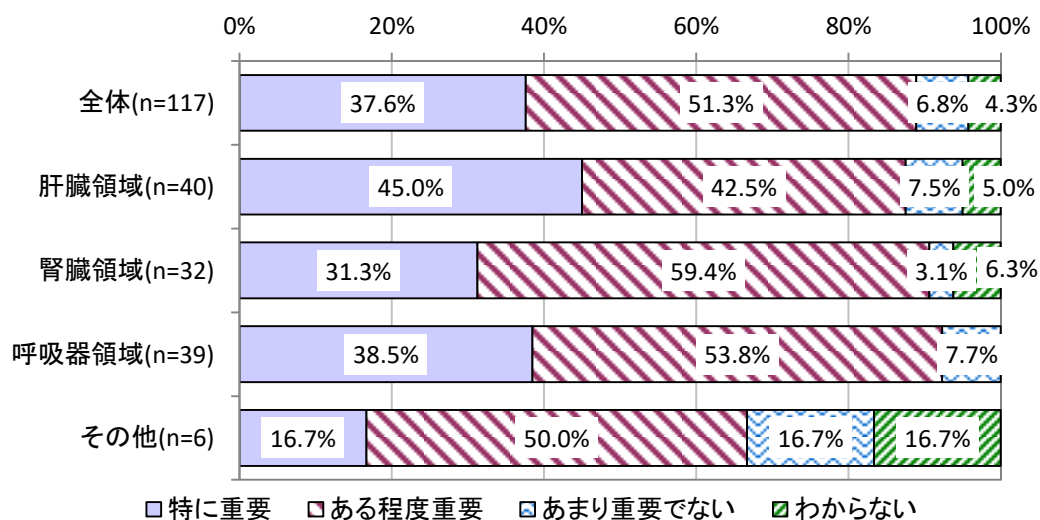
附属資料 1-4-1 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか＜線維化の進展抑制を狙った医薬品・治療法＞



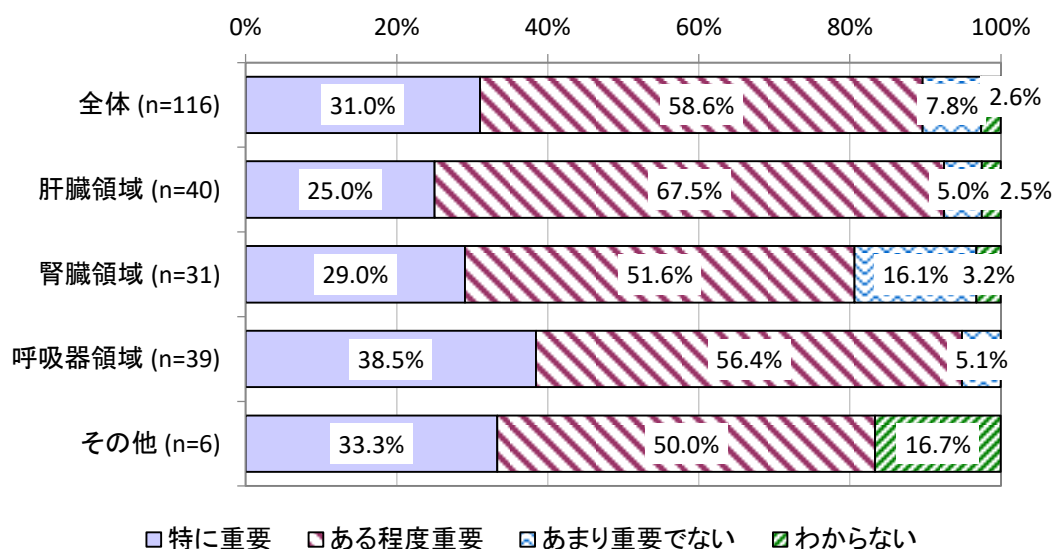
附属資料 1-4-2 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか＜線維化の除去を狙った医薬品・治療法＞



附属資料 1-43 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか<組織再生を狙った医薬品・治療法>

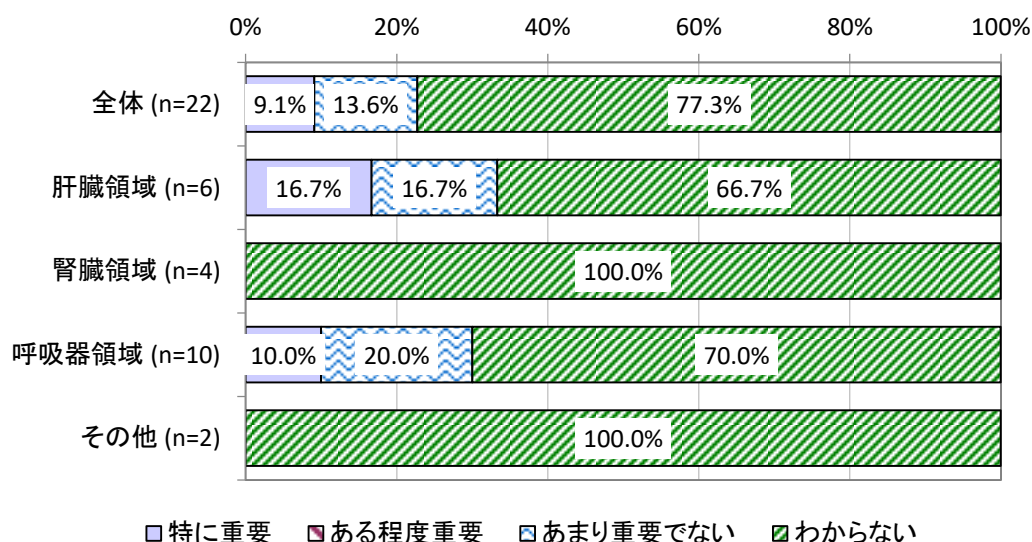


附属資料 1-44 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか<症状改善を狙った医薬品・治療法>

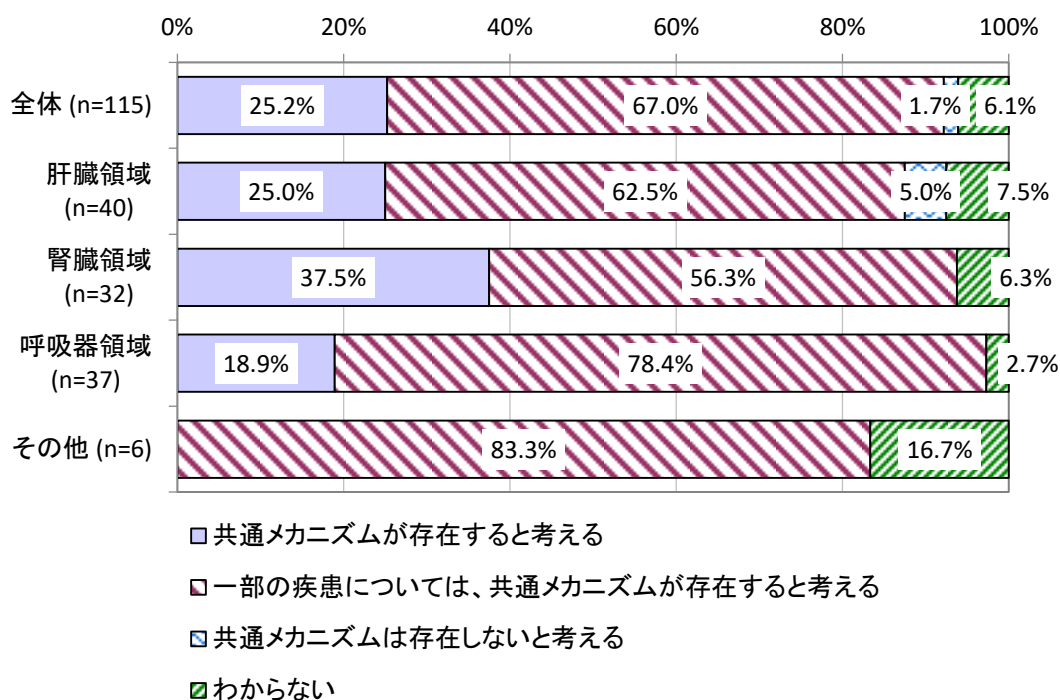




附属資料 1-45 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか<その他>



附属資料 1-46 線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思うか<線維化の共通メカニズムがあるか>



## 附属資料2 アンケート調査票

### 【はじめに】

本調査は、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（HS 財団、<http://www.jhsf.or.jp/>）が実施する「国内基盤技術調査（医療ニーズ調査）」です。

HS 財団では、日本医療研究開発機構研究費の交付を受けて創薬基盤推進研究事業を実施しており、本調査はこの一環として実施するものです。

本調査では、医療技術、治療法・治療薬等の開発における産学官のマッチングを政策的に加速させることを目指して、臓器の線維化に関連した疾患についておたずねいたします。

ご回答いただいた内容は統計的に処理されます。先生個人のご所属やお名前が公表されることはありません。また、先生のメールアドレスを HS 財団が知ることもありません。調査結果は報告書としてまとめ、HS 財団のホームページで公開する予定です。

### 【ご回答にあたって】

本調査のご回答の要領は以下のとおりです。

なお、ご回答に要する時間は 15 分程度を想定しています。

#### ◆設問内容

- ・フェイスシート（回答必須項目）
- ・日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問
- ・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に関するご質問
- ・今後期待する医薬品・治療法に関するご質問
- ・自由意見

#### ◆ご回答要領

・「前へ」のボタンで前ページに戻り、ご回答を修正・追加することができます。「前へ」のボタンで前のページに戻らない場合、ブラウザの「戻る」ボタンを押してください。

・回答を中断したい場合は、そのまま画面を閉じてください。回答内容は保存されます。再度画面を開いたときに、最初にパスワードをご入力いただくと終了時の画面が表示され、引き続きご回答いただけます。

なお、回答を進めない状態で一定時間経過するとページが最初の画面に戻ることがありますが、ご回答くださった内容は保存されております。

- ・ご回答がすべて終わりましたら「完了」ボタンを押してください。

**F 1. 所属機関**

ご所属先について、該当する項目を1つ選択してください。

国公立大学病院	<input type="checkbox"/>
私立大学病院	<input type="checkbox"/>
国立病院	<input type="checkbox"/>
公立病院	<input type="checkbox"/>
民間病院	<input type="checkbox"/>
診療所	<input type="checkbox"/>
基礎研究機関・講座	<input type="checkbox"/>
その他 ( )	<input type="checkbox"/>

**F 2. 病床数**

ご所属先の病床数について、該当する項目を1つ選択してください。

病床 500 床以上	<input type="checkbox"/>
病床 200-499 床	<input type="checkbox"/>
病床 20-199 床	<input type="checkbox"/>
病床 1-19 床	<input type="checkbox"/>
病床なし	<input type="checkbox"/>
病床なし (基礎研究機関・講座所属)	<input type="checkbox"/>

**F 3. 専門領域**

ご専門の領域について、最も該当する項目を1つ選択してください。

肝臓領域	<input type="checkbox"/>
腎臓領域	<input type="checkbox"/>
呼吸器領域	<input type="checkbox"/>
その他 ( )	<input type="checkbox"/>

**【報告書の送付を希望される方に】**

ご希望の方に調査結果をまとめた報告書を送付致します。

ご希望の方は、お手数ですが貴機関名及び御氏名を下記の欄にご記入下さい。

なお、頂きました個人情報(公財)ヒューマンサイエンス振興財団が個人情報保護法に従って適切に管理致します。

貴機関名	
御氏名	

**Q 1. 日常遭遇する線維性疾患と診断・治療に関するご質問**

①線維性疾患のうち、先生が日常遭遇する頻度が多い疾患を、最大3つまでご記入ください。

最も多い疾患名：

2番目に多い疾患名：

3番目に多い疾患名：

※線維性疾患の例（あいうえお順）

炎症性腸疾患（クローン病）、肝硬変、膠原病合併性間質性肺炎、強皮症、腎硬化症、  
脾嚢胞線維症、特発性肺線維症、糖尿病性腎症、非アルコール生脂肪性肝炎、  
非特異性間質性肺炎、慢性腎臓病、慢性心不全 等

② ①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患を診断する際、また、病態進行をモニタリングする際には、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、診断並びにモニタリングにおける具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）、方針・方策、ご意見等について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

ア：線維性疾患を診断する際、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。

イ：病態進行をモニタリングする際、主にどのような診断方法を実施されていますか。該当する項目を1つ選択してください。

方 法	ア：診 断			イ：病態進行をモニタリングする際の診断		
	必ず実施	症状により実施	実施しない	必ず実施	症状により実施	実施しない
頻 度						
症状・兆候	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
尿検査	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血液生化学的検査	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血中線維化マーカー	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
単純 X 線検査	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
コンピュータ断層撮影	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MRI 検査（エラストグラフィ含む）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
超音波検査（エラストグラフィ含む）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
呼吸機能検査・血中ガス分析	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
腎機能検査	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
生検	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他（ ）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

自由記入欄

<上掲の診断法における具体的な検査項目、克服すべき課題（問題点）及びその課題に対する方策、ご意見等をご記入ください>

「診断」について：

「病態進行をモニタリングする際の診断」について：

③ ①で「最も多い疾患名」としてご記載いただいた疾患についておたずねします。線維性疾患の治療において、現在どのような治療を実施されていますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。また、現在実施されている治療の目標や方針に関して、克服すべき課題（問題点）及び課題の解決方策、ご意見等を必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

優先度 治療対象・目的	優先する	症状により 優先する	あまり優先 しない	実施しない
主訴の緩和	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
随伴症状の改善	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
原疾患の治療	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
線維化の治療	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
合併症の治療	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他（ ）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

自由記入欄

<現在実施されている治療について、その目標や治療方針に照らして、克服すべき課題（問題点）及びその解決方策、ご意見等をご記入ください>

**Q 2. 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に関するご質問**

①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」について、該当すると思われる項目を1つ選択してください。

十分に貢献している	<input type="checkbox"/>
ある程度貢献している	<input type="checkbox"/>
あまり貢献していない	<input type="checkbox"/>
貢献していない・効く薬がない	<input type="checkbox"/>

②線維性疾患に対する新薬開発（臨床試験）において、解決すべき重要な課題についておたずねします。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。必要に応じて、選択の理由やご意見等を自由記入欄にご記入ください。

	特に重要	ある程度重要	あまり重要でない	わからない
治験患者の選別	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
プライマリーエンドポイント*1の設定	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
サロゲートエンドポイント*2、バイオマーカーの設定	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
新たな診断手法や診断機器の開発	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
薬物投与期間、評価期間の短縮	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他（ ）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*1：プライマリーエンドポイント：臨床的及び生物学的に意味のある効果を反映し客観的評価が可能な項目

\*2：サロゲートエンドポイント：真のエンドポイントの検証には一般に長期にわたって多数の被験者が必要となるため、その代替として設定されるエンドポイント

自由記入欄

<上記のようにご回答いただいた理由やご意見等をご記入ください>

③線維性疾患において、新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる疾患・症候を最大3つ挙げ、その理由をそれぞれご記入ください。また、これらの疾患について新薬開発（臨床試験）を行う場合、先生のお考えになる承認申請に必要なエンドポイントをご記入ください。

疾患名 1 :

新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる理由

エンドポイント

疾患名 2 :

新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる理由

エンドポイント

疾患名 3 :

新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発が急務と思われる理由

エンドポイント

自由記入欄

<ご回答いただいた疾患の新たな診断・治療法や新たな医薬品・医療機器の開発について、その他ご意見がありましたらご記入ください。>



**Q 3. 今後期待する医薬品・治療法に関するご質問**

①線維性疾患の治療において、今後どのような医薬品や治療法の開発が重要と思われますか。該当する項目をそれぞれ1つ選択してください。具体的な医薬品や治療法について、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

	特に重要	ある程度重要	あまり重要でない	わからない
疾患原因に対する医薬品・治療法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
炎症抑制を狙った医薬品・治療法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
線維化の進展抑制を狙った医薬品・治療法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
線維化の除去を狙った医薬品・治療法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
組織再生を狙った医薬品・治療法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
症状改善を狙った医薬品・治療法	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他 ( )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

自由記入欄

<具体的な医薬品や治療法についてご記入ください>

--

②線維性疾患全般、すなわち種々の臓器に共通の線維化メカニズムが存在すると思いますか。該当すると思われる項目を1つ選択してください。共通のメカニズムが存在すると思われる場合、どのような作用プロファイルの治療薬が想定されるか、必要に応じて自由記入欄にご記入ください。

共通メカニズムが存在すると思う	<input type="checkbox"/>
一部の疾患については、共通メカニズムが存在すると思う	<input type="checkbox"/>
共通メカニズムは存在しないと考える	<input type="checkbox"/>
わからない	<input type="checkbox"/>

自由記入欄

<どのような作用プロファイルの治療薬が想定されるか、ご意見等をご記入ください>

--

**Q 4. 自由意見**

線維性疾患の治療薬・治療法開発に向けて、学会、行政、製薬会社、医療機器メーカー、あるいは大学や研究機関等に対するご要望やご意見がございましたらご自由にご記入ください。

(例：薬剤の併用療法、適用拡大、現行のガイドラインへのご意見等)

ご質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

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

発行日：平成 29 年 3 月 21 日

発行：公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
〒101-0032  
東京都千代田区岩本町 2-11-1  
ハーブ神田ビル  
電話 03 (5823) 0361 / FAX 03 (5823) 0363  
(財団事務局 担当 山下 剛一)

印刷：タナカ印刷株式会社  
〒135-0023  
東京都江東区平野 2-2-39

発売元の許可なくして転載・複製を禁じます。