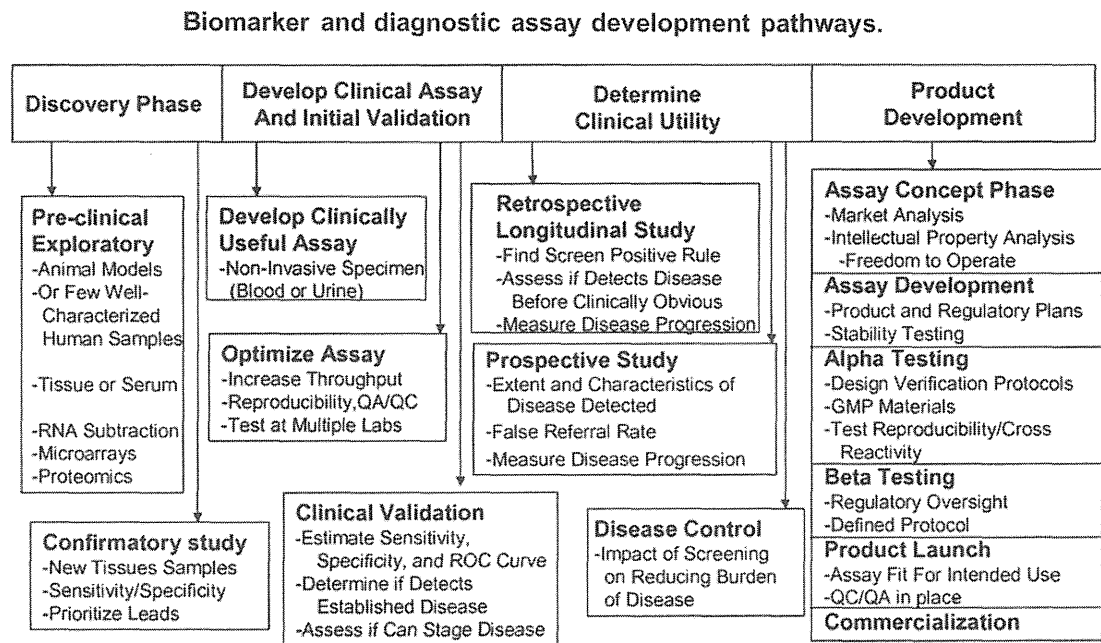


ら後に適切なバイオバンクの選択や、コホートスタディ、GCP（Good Clinical Practice）の体制を取る等の様々なステップが続くということを認識しなければならない。

図表 2－3－3



Hewitt S M et al. JASN 2004;15:1677-1689

一般の臨床医に有用なバイオマーカーとして認められるためには、そのバイオマーカーによってどのような治療上のメリットが得られるかが重要である。そして、如何にして効率よく短期間で開発するかという戦略と、企業との協働可能性を早期から探っていくことが必要である。一方、バイオマーカーの研究はバイオバンクの構築や臨床検体を用いる研究など、網羅的な探索方法を取る場合は相当な研究費が必要であり、バイオマーカー探索研究についても官民両面での支援が望まれる。

2) 費用対効果の課題

臨床的な意義について明確なエビデンスが示されているバイオマーカーでなければ、費用対効果の点から保険収載されても使用頻度は低くなる。

一方で、透析患者を減らしていくことは国の医療費抑制のために重要である。腎機能が悪化する前に障害を検出できるバイオマーカーがあれば、eGFR が低下する前に治療を開始することによって透析患者を減少させることが可能となり、費用対効果が高いことを示せるはずである。世の中に広く認知させることも必要と考える。

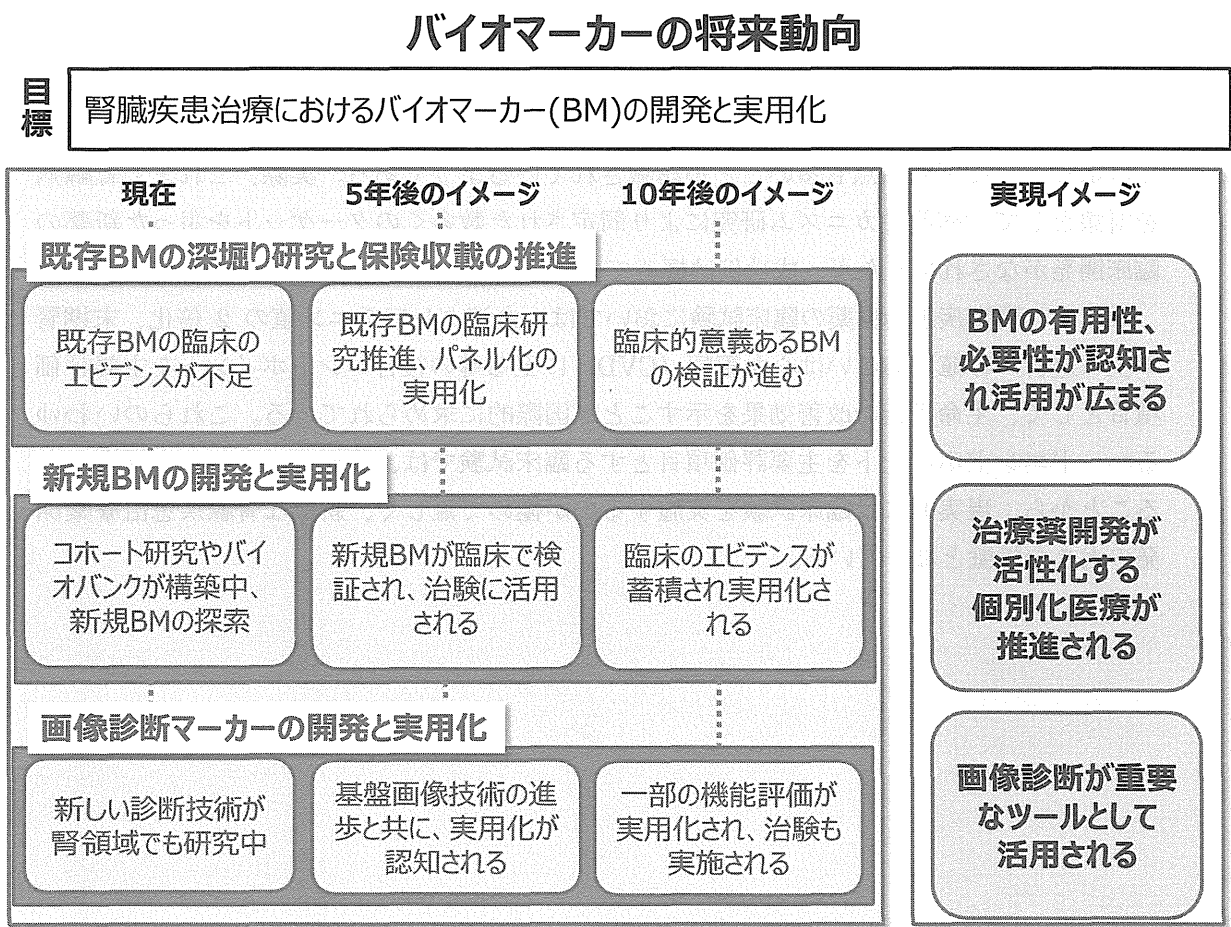
2-4 第2章のまとめ

腎臓専門医に対するアンケートの回答および専門家のヒアリングから、バイオマーカーの将来動向について実現イメージを作成した（図表 2-4-1）。

今回のアンケートおよび専門家へのインタビューの結果から、改めて腎臓疾患治療の向上のためにバイオマーカーの必要性・重要性が認識されていることが分かり、解決すべき課題についても貴重な意見をいただいた。様々な意見を基に、真に有用なバイオマーカーを確立するために、先ず実施すべきこととして、尿中アルブミンのような既存バイオマーカーを見つめ直すことが必要であると思われる。基礎と臨床の両面から深掘り研究を進め、臨床におけるエビデンスを蓄積することで、バイオマーカーの意義が検証されるだろう。

一方、長期的な視点から新規バイオマーカーの探索も重要である。新規バイオマーカー探索はバイオバンクなどの活用を推進することが望ましい。また、現在はまだ不十分だがこれから発展が期待される画像診断マーカーの研究を推し進めるなど、よりチャレンジングな研究に着手することが必要と考えられる。

図表 2-4-1 バイオマーカーの将来動向



第3章 創薬

3-1 腎臓病治療薬における研究開発の現状

昨年度の将来動向調査では、腎臓病治療薬における研究開発の課題を抽出するとともに、研究機関、大学、学会、医療機関に対する意見、将来動向に関する意見などについて専門家へのアンケート調査を実施した。その結果、慢性腎臓疾患に対する新規薬物の開発への期待度は極めて高いことがうかがわれた。しかし、研究開発ではこれまで病態メカニズム研究により同定された数多くのターゲットについて新薬の臨床開発がなされてきたが、成功例は極めて少ないのが現状である。現行治療法に対する専門医の満足度は低く、真の意味で腎臓の病態進行を阻止できる医薬品の開発が、切実に望まれていることが改めて浮き彫りとなった。そこで、本年度の調査における「創薬」の章では「CKDの進展を阻止ないしは改善する新薬・新規治療法の開発」の現状と今後について専門家へのアンケート調査およびヒアリング等を実施し、腎臓病治療薬の研究開発推進のための対策について深掘り調査を実施した。

昨年度のアンケート結果から、これまでのCKDの基礎研究と臨床研究を通して、疾患発症および増悪のメカニズム解析についても一定の進展があったと認識されている。動物モデルを用いた疾患メカニズムの解析に基づいて、治療アプローチは種々考案されているとの意見が多く挙げられていた。一方、基礎研究から開発段階に進んだ治療法の多くが、期待されていたような成果には到っていないことから、疾患の発症・進展メカニズムについては依然として不明な点も多いことが認識されているようである。実際、これまで腎臓病を対象として、病態メカニズム研究により同定された数多くのターゲットを狙った新薬の臨床開発がなされてきたが、成功例は極めて少ない。

加えて、腎臓疾患治療薬の臨床試験においては、血清クレアチニン値の2倍化、末期腎不全（透析／移植）あるいは心血管病（CVD）に至る等の複合エンドポイントを主要評価項目として、生命予後の改善効果を示すことが国際的に求められている。これらのいわゆるハードエンドポイントを主要評価項目とする臨床試験では、開発が長期かつ大規模となることから、現実的には臨床試験を実施するのが極めて難しく、新たな腎臓疾患治療薬開発の大きな障壁となっている。

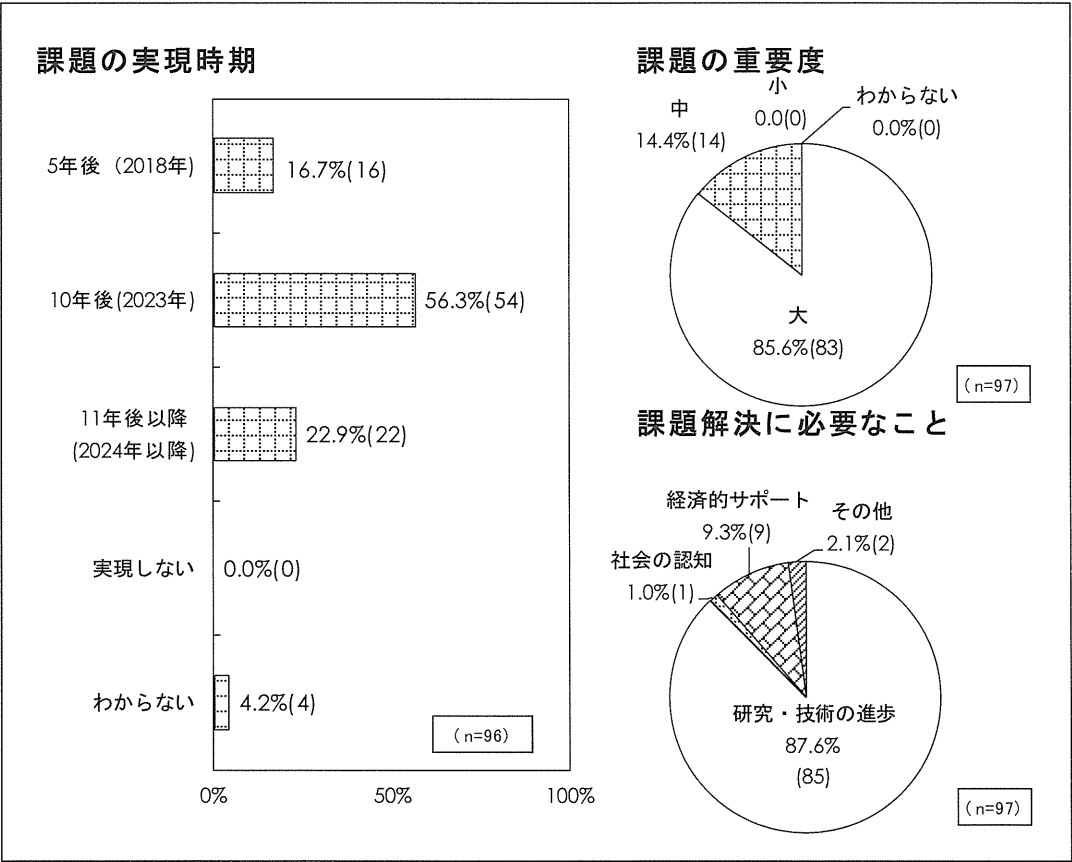
3-2 創薬に関するアンケート結果

【課題2-1】薬物ターゲットとなりうる腎臓疾患の成因（転機）・進展メカニズムが
解明される。

【集計結果概要】

課題の実現時期は、10年後とする回答が半数を占めた（56.3%）。また、重要な課題であり（85.6%）、その実現には研究・技術の進歩が重要なプロセスとなることは、8割を超える意見が集中したことからもうかがえる（87.6%）。

図表 3-2-1 【課題2-1】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

自由記述に記載された意見について、それぞれ回答者が課題の実現時期をどの年代に回答したかによって分類し、記載した。回答者が選択された重要度、課題解決に必要なことについては、括弧内に示した。

5年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 今後も腎臓疾患の原因遺伝子や成因に関して新たな知見が蓄積されていくので、ターゲットは見つかっていくと思われる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 治療手段の開発が期待される<大／研究・技術の進歩>
- ・ いくつかの候補分子が既に報告されている<大／研究・技術の進歩>
- ・ 各腎臓疾患の成因や進展メカニズムについては既に多くの報告があり、創薬が重要であるが、臨床試験を行う際には血清 Cr の 2 倍化や ESRD といったアウトカムに到達するまで長期間の観察が必要となることが創薬を阻む主な原因の一つとなっている。最近 FDA が eGFR 30%の低下をアウトカムとして認める方向で協議が進んでおり、大いに期待したい<大／その他>
- ・ 治療薬の新規開発には、研究の発達によるそのメカニズムの開発が必須だと思われる<中／研究・技術の進歩>

10年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 成因・進展メカニズムの解明なしには、根本的な薬物開発は望めないと思われる<大／研究・技術の進歩>（同様意見 3 件）
- ・ 最重要課題である。日本は代々、基礎研究が比較的強いと目されていたが、少なくとも腎臓分野での基盤研究力が弱体化していることを危惧している。1999 年をピークとして JASN、Kidney International 等の国際誌に掲載される基礎研究論文は減少の一途を辿っている<大／研究・技術の進歩>
- ・ ここ 10 年間で、CKD に対する治療法に大きな変化はなく、新規の治療法の開発が望まれる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 薬物治療による腎臓疾患の進展阻止が期待できる<中／研究・技術の進歩>
- ・ 完治治療にかかわる内容なので、重要である<大／研究・技術の進歩>
- ・ 腎臓特異的であるとより良い<大／研究・技術の進歩>
- ・ 一人の透析医療に毎年 400 万円以上支出されており、医療費を圧迫している。透析を 1 年間遅らせる治療法が見つかれば、革命的な医療費軽減につながる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 患者数や医療コストと比較して、研究費があまりにも少ない<大／経済的サポート>

11年以降に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 日本人のゲノムに基づくゲノム創薬は非常に重要である<大／研究・技術の進歩>
- ・ 腎臓疾患はその原因が多岐にわたるので、それぞれに対する薬物の開発は時間がかかりそう。IgA 腎症だけは早いだろう<大／研究・技術の進歩>
- ・ 重要だが困難。腎臓疾患の成因は単一ではない<大／研究・技術の進歩>
- ・ メカニズムの解明により、よりの確な病態評価による治療方針決定に期待したい<大／

研究・技術の進歩＞

- ・ 現状でも多くのメカニズムが解明されているが、ヒト・薬物ターゲットという点で足踏みされているように見えるから、時間の問題とした＜大／研究・技術の進歩＞
- ・ 尿検査によるスクリーニングシステムが存在する我が国では特に重要であるが、まだ研究の進歩が必要であり時間はかかると思われる＜大／研究・技術の進歩＞
- ・ 腎障害において、関連する因子の組織局所での発現量の変化等が腎障害の発症・進展に関与していることが明らかにされれば、CKD 治療の水準が向上すると期待される＜大／経済的サポート＞
- ・ 腎不全に対しては代替療法が成立しており、この代替療法が世界トップレベルであるがゆえに研究が進まない、早期発見にいそしまない、そういう流れを臨床で感じます。末期腎不全を回避できるような治療は確立されていますが、根治できるケースはまだまだ少なく、各疾患群における実態解明、新規治療法開発は非常に重要と考えます＜大／その他＞

実現しないとされた回答者からの意見

- ・ 難しいと思う＜大／研究・技術の進歩＞

【考察・まとめ】

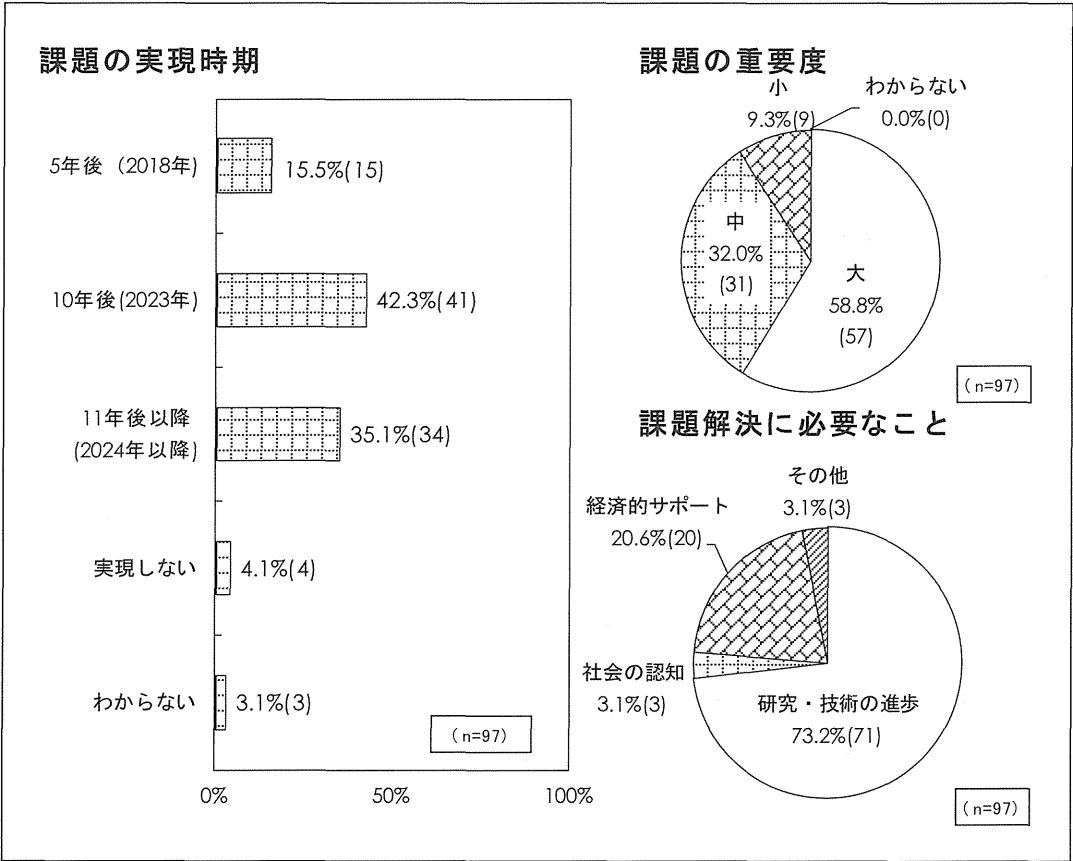
半数を超える回答者から、薬物ターゲットとなりうる腎臓疾患の成因（転機）・進展メカニズムが解明されることは、CKD の治療薬創出に重要であり、実現時期については、10年後が目途となるとの意見が寄せられた。また、本課題の達成には、研究・技術の進歩が不可欠であるとの意見が大半を占めた。

課題の実現時期について「5年後に実現」を選択した回答者の中には、現在進められている研究に期待する候補があることや、腎臓疾患の原因遺伝子や成因に関して新たな知見が蓄積されていくことに期待するとの意見がみられた。「10年後に実現」との回答者からは、各々の腎臓疾患に対する根治療法の確立には10年程度の時間が必要であるといった考えが読み取れる。一方で、「11年以降に実現」とする回答者からは、CKD は病態が多様であり、一元的に効果を期待できるメカニズムを見出すことに難しさがあるとする意見が多く寄せられた。また、遺伝的な素因を解析するゲノム解析や現在運用されている CKD 患者のレジストリー研究、介入試験からのエビデンスや評価基準の確立に期待する意見も寄せられている。

【課題 2－2】腎不全まで進展する臨床病態を反映したモデル動物が構築され、CKD の進展を阻止ないしは改善する画期的な新規治療薬の非臨床試験が終了している。

【集計結果概要】
課題の実現時期は、10 年後とする回答が多く (42.3%)、次いで 11 年以降とされた (35.1%)。また、課題の重要度は大きく (58.8%)、その実現には研究・技術の進歩が重要なプロセスとなる (73.2%)。

図表 3－2－2 【課題 2－2】集計結果



【自由記述 (回答の理由、自由意見)】
自由記述に記載された意見について、それぞれ回答者が課題の実現時期をどの年代に回答したかによって分類し、記載した。回答者が選択された重要度、課題解決に必要なことについては、括弧内に示した。

5年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 腎不全の適切なモデル動物の確立は、画期的な新規治療薬開発に絶対に必要だと考えられる<大・中／研究・技術の進歩>（同様意見 3 件）
- ・ 様々な CKD モデルが報告されており、それらの短所や長所を踏まえた慎重な動物実験が求められる<大／その他>
- ・ アカデミアでは、論文を発表することが最終目標になっている場合が多く、重症腎不全モデルを作ってメカニズム解明や治療法開発を目指しているハイリスクな研究をするラボは世界中を見ても、あまり見あたらない。試み自体を評価し、経済的サポートをする仕組みがないと、アカデミアの研究材料となりにくい<大／研究・技術の進歩>

10年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ アカデミアの研究では、病気の予防、メカニズム、論文のインパクトのみが重視され、臨床アウトカムを本当に変える研究は進みづらい。産学官連携の出資により、CKD 進展を抑制する物質の探索を、精力的に進める必要がある。現在、研究に使われている CKD モデル動物は、概して腎機能低下・蛋白尿ともに軽症すぎて、臨床治験の病態とかけ離れている<大／社会の認知>
- ・ モデル動物の構築よりも、新規治療薬の開発の方が重要。既存の治療では限界を感じている<大・中／研究・技術の進歩>（同様意見 2 件）
- ・ モデル動物が実際の CKD に対応するかどうかのヒト側からの判定に、10 年以上かかるのでは<大／経済的サポート>
- ・ 限られた病態に対しては有用で、臨床につながる可能性がある<中・小／研究・技術の進歩>（同様意見 2 件）
- ・ 患者数や医療コストと比較して、研究費があまりにも少ない<大／経済的サポート>

11年以降に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 疾患モデルの確立が最も重要だと考えられる<大／研究・技術の進歩>（同様意見 3 件）
- ・ CKD の進展には多くの因子が関与しており、これまでの研究結果からしても実現には困難が伴うと思うが、非常に重要な課題である<大／研究・技術の進歩>（同様意見 2 件）
- ・ 実験腎炎モデルとヒトは明らかに違っている。疾患モデルの確立されていない現状ではこの目標も長期的と思う<大・小／研究・技術の進歩><中／経済的サポート>（同様意見 4 件）
- ・ モデルの構築は研究者が少ない<中／研究・技術の進歩>

わからないとされた回答者からの意見

- ・ 一部の疾患では不完全ながら既に実用化されている。また、腎不全モデル動物も存在している。ただ、CKD ではなく、各種病態を反映したモデル動物の開発、実験研究が必要なのかもしれない。また、実験動物モデルとヒトとを同一に扱うことには問題がある。命を奪うことなく腎生検で得られた検体を十分に活用し、検討を行っていくことも重要と考える<小／研究・技術の進歩>
- ・ 現在存在する動物モデルで、ある程度対応できると考えられる<小／その他>

【考察・まとめ】

腎不全の適切なモデル動物の確立は、画期的な新規治療法開発に必要不可欠だとの意見が寄せられた。一方で、既存のモデル動物は腎機能低下・蛋白尿ともに軽症であり、臨床の病態とかけ離れているとの意見もみられた。更に、重症腎不全モデルを作ってメカニズム解明や治療法開発を目指す研究者は、世界的に見ても少なく、試み自体を評価し、経済的サポートをする仕組みがないと、アカデミアの研究対象となりにくいことが指摘された。

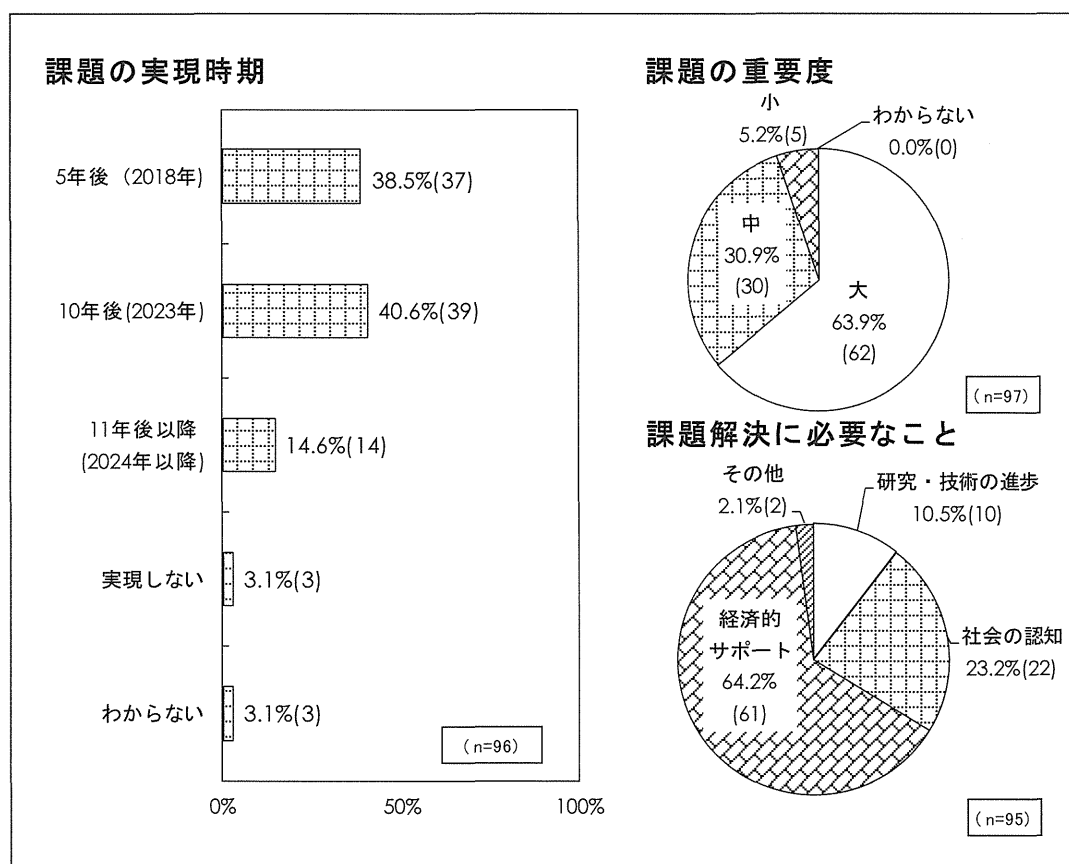
専門家へのインタビューでは、新たな研究・技術の進歩を象徴する例として、iPS 細胞研究からは CKD の原疾患の一つである遺伝性多発性嚢胞腎の原因遺伝子を持つ幹細胞から病態モデルを作製するといったイノベーションも見られているとのことである。こういった知見を積み重ねながら、臨床病態を反映した新たな動物モデルへ発展することが望まれる。

【課題 2－3】研究デザイン、データマネジメント、統計等の臨床試験実施のテクニカルな支援体制が欧米のように整備され、レギュラトリーサイエンスの研究機能を充実することでトランスレーショナルリサーチの効率化が図られる。

【集計結果概要】

課題の実現時期は、比較的早期に実現可能と回答されており、5年後（38.5%）、10年後（40.6%）との回答が同率であった。また、課題の重要度は大きく（63.9%）、その実現には経済的なサポートが必要である（64.2%）。

図表 3－2－3 【課題 2－3】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

自由記述に記載された意見について、それぞれ回答者が課題の実現時期をどの年代に回答したかによって分類し、記載した。回答者が選択された重要度、課題解決に必要なことについては、括弧内に示した。

5年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 非常に重要だが、「欧米のように」を目標として、周回遅れを一部挽回する程度までしか到達できないのではないか。一方で中国等がより大規模なコホートを準備し体制を整備し、より安価な開発環境を準備することで、日本の比較優位性を確立することは困難ではないかと思われる。日本の医学研究の資源（人材、研究開発費）をこの分野に大きく配分することで、逆にこれまで優位であった基盤研究力が弱体化することを憂慮している<大／経済的サポート>
- ・ 日本で行われた臨床研究のデータが、欧米に蓄積されてしまう現状は問題であり、日本にも実施されたすべての臨床データを蓄積したデータセンターを構築する必要性がある<大／経済的サポート>
- ・ もっと臨床試験を推進すべきである。政府主導で、その体制を整えるべきである。欧米諸国の後塵を拝しており、国力低下につながる<大／経済的サポート・社会の認知>（同様意見 2 件）
- ・ 我が国においては、大規模な臨床研究が行われにくい環境にあると考えられるため、課題文のような支援体制が望まれる<大／経済的サポート>（同様意見 2 件）
- ・ 実現によって効率的な治療手段が開発されることが期待される<大／研究・技術の進歩>（同様意見 3 件）
- ・ 日本腎臓学会のレジストリー事業のように、大規模かつ詳細な前向き観察研究、生体試料取得、それらを組み合わせた研究が求められている。まずは新たに選定された治験中核病院が中心となり、これらの事業・研究を実践するが、そのための経済的サポートが重要である<大／経済的サポート>
- ・ 実現可能な問題と思うが、統計手法等、近年非常に煩雑化している。健全なデータ取り扱いや専門的な解析を行うために、第三者の統計専門家にデータマネージメント・解析を依頼できるような臨床研究体制がとれるようになれば良い。ただ、それには十分な経済的サポートが必要と考えられる<中／経済的サポート>（同様意見 2 件）
- ・ 研究に関する国民の理解、積極的な参加（ボランティア精神を有して）等がなければ成り立たない<大／社会の認知>

10年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ これも大いに戦略的に必要である<大／研究・技術の進歩>
- ・ 本件の重要性は近年認知されてきているように思われるため、本邦においてもそのような流れになると思われるが、臨床試験を遂行していくためには、社会の認知の向上が必要と考える<大／社会の認知>
- ・ 研究機関の連携がシステム化されること、支援体制が得られることが重要である<大・中／経済的サポート>（同様意見 3 件）
- ・ 現在米国では NIH が主導して、CKD 患者を含めて高齢高血圧患者の降圧目標を検討す

るための大規模介入試験（SPRINT 研究）が進行中である。このように CKD や高リスク高血圧における降圧目標や降圧薬選択に関する大規模な臨床試験を公的機関が中心となって推進することは意義が大きく重要であると考える＜大／経済的サポート＞

1 1 年以降に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 課題そのものを肯定する立場とすれば、経済的サポートがこれを保証し、これをする前提としては社会の認知（欧米並みの科学の文化醸成を含む）には時間がかかるのではない＜大／経済的サポート＞
- ・ レギュラトリーサイエンスを主として扱う研究者・臨床医の終身身分・収入を安定させ、雇用を増やす必要がある。拠点となる大学にまず手厚く整備するところから開始するべき＜中／経済的サポート＞

実現しないとされた回答者からの意見

- ・ 透析は緊急性がないため、がんなどが優先されてしまう＜小／社会の認知＞

わからないとされた回答者からの意見

- ・ 国を挙げての臨床試験体制をとるためには患者教育が重要である＜大／社会の認知＞
- ・ 今の腎臓病学にはヒトで有効なシーズが全くなく、臨床研究デザインや統計のレベルに到達していない＜小／選択なし＞

【考察・まとめ】

トランスレーショナルリサーチについては、既に取り組みが開始されていることから、課題の実現時期がより早期との回答が大勢を占めた。また、この課題については、経済的なサポートが重要である。

自由意見からは、欧米のように臨床研究をコントロールする機関を設立するといった政府主導の取り組み（トップダウン）が必要であり、その整備には時間と費用がかかるといった意見とともに、レギュラトリーサイエンスや医療統計の専門家の確保、基盤整備に携わるリソースの確保、人材の地位向上、臨床研究者の職務分担を明確化するといった各研究施設における体制づくり（ボトムアップ）が重要とした双方向の意見が見られた。課題の実現時期を 10 年後とした意見には、トップダウンが重要との意見が多い。一方で、5 年後とした意見では、より具体性を持った取り組みを挙げられており、ボトムアップからの実現を考えていることがうかがえる。

現在、文部科学省・厚生労働省が主管する 3 期目の治験活性化 5 カ年計画（2012）が進行中であり、各拠点病院においては、治験中核病院・拠点医療機関の採択を目指した環境整備が行われている。これらの取り組みへの期待を寄せる意見もあった。

更に、国内で実施された臨床試験データを管理蓄積するデータセンターの設立への産業

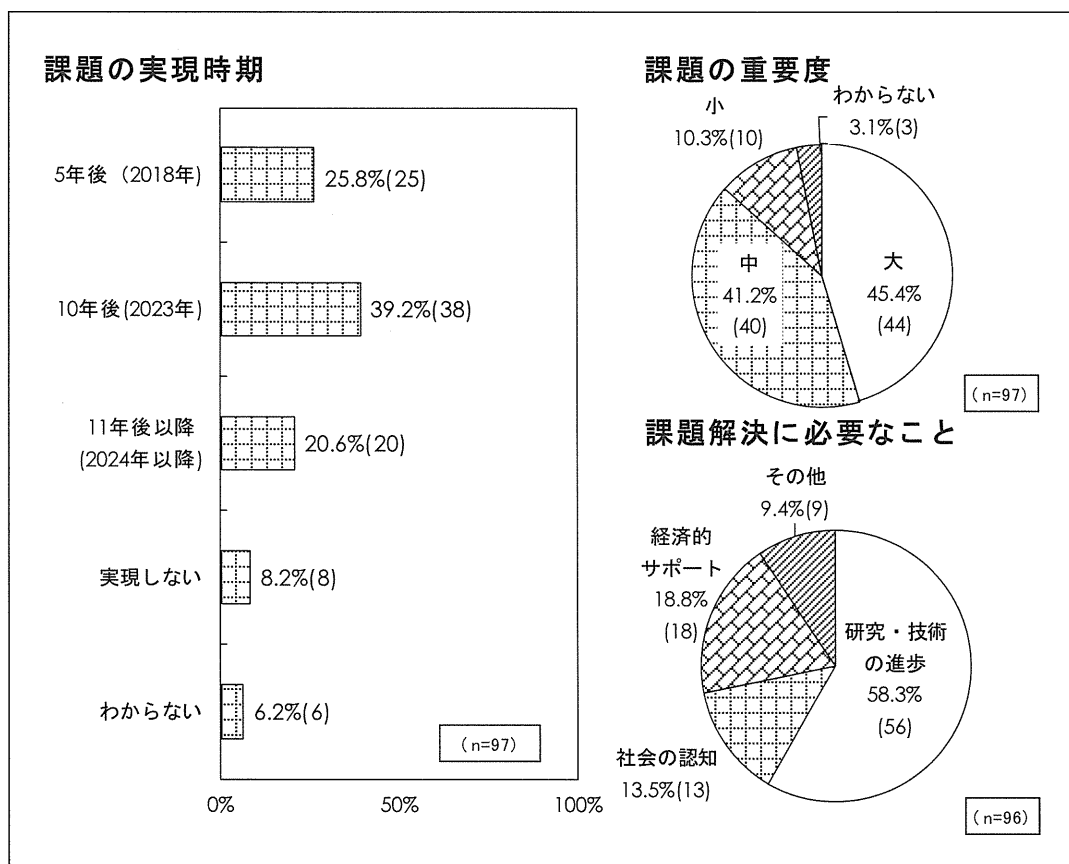
(製薬企業)側の協力を求める意見も見られた。2004 年の医学雑誌編集者国際委員会声明、2005 年の WHO のネットワーク整備事業、2008 年の世界医師会によるヘルシンキ宣言の修正に、研究の一般公表の義務があることが盛り込まれたことから、近年、海外の製薬企業を中心に、治験データを公開する方向に転換している。英国 GSK 社が先駆けとなり、治験情報を治験登録者に向けて公表した。その後、ロシュ社(スイス)、アストラゼネカ社(英)、ファイザー社(米)、サノフィ社(仏)が同様のサービスを展開している。治験の成否に関わらない情報の開示により、新しい医薬品・治療法の開発が促進されと考えられる。

【課題 2－4】臨床試験のハードエンドポイント（末期腎不全（透析／移植）あるいは心血管死（CVD）に至る）を反映する新規バイオマーカーが開発され、そのサロゲートマーカーによる臨床エンドポイント評価が実用化され、CKD の新薬・新規治療法の開発期間が短縮されている。

【集計結果概要】

課題の実現時期は、10 年後とする回答が多い（39.2%）。また、課題の重要度については、中～大とする回答が同率となった（各々45.4%、41.2%）。課題の実現には研究・技術の進歩が重要なプロセスとなる（58.3%）。

図表 3－2－4 【課題 2－4】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

自由記述に記載された意見について、それぞれ回答者が課題の実現時期をどの年代に回答したかによって分類し、記載した。回答者が選択された重要度、課題解決に必要なことについては、括弧内に示した。

5年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ FDA や厚生労働省が生命予後を変えなくても透析導入を遅らせる医療を高く評価し、社会への認知を含めて、血清クレアチニンや蛋白尿とは独立したサロゲートマーカーの開発に十分な予算が回るよう世の中の仕組みを作っていく必要がある。糸球体濾過量を予測する技術を進化させても、全く役に立たない<大／研究・技術の進歩>
- ・ バイオマーカーの開発により、臨床研究観察期間中のイベント数が増加するため、サンプルサイズや観察期間のハードルが低くなり、臨床研究がしやすくなる<中／研究・技術の進歩>（同様意見 2 件）
- ・ 末期腎不全による心血管疾患を抑制することは今後最重要課題のひとつとして考えられ、それを反映する新規バイオマーカーの開発には、研究・技術の進歩が必須と考えられるため<中／研究・技術の進歩>
- ・ CKD よりも CKD を起こしている病態そのものの解明、治療法開発に力を入れるべきである。CKD 期間を延長しても合併症は進行する。合併症を治療するよりは大元の原疾患を治療すべきである<中／経済的サポート>（同様意見 2 件）

10年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 疾患活動性マーカーが見つかることに期待する<大／研究・技術の進歩>
- ・ 血清クレアチニンの値は変化が小さく、遅いので、それを克服できる新規尿中バイオマーカーが臨床応用され、多彩な疾患群での有用性を評価される必要がある<大／社会の認知>
- ・ クレアチニン（シスタチン C）、蛋白尿（アルブミン尿）以外にも有用なサロゲートマーカーはあった方がよい<中／研究・技術の進歩>
- ・ 重要だが実現は難しいと捉えている<中／研究・技術の進歩>
- ・ 行政の認識により、新薬と新規治療法の開発は影響をうける<中／その他>
- ・ 既存の臨床パラメータで十分と思われる<小／研究・技術の進歩>

11年以上に実現するとされた回答者からの意見

- ・ これまでの治験では、新規治療薬の臨床的効果は血清 Cr 値の改善の有無により判定されている。腎障害実験動物と異なり、ヒトの腎機能は数年あるいは十数年の単位で悪化していくため、血清クレアチニン値による判定では新規治療薬の臨床治験への導入を困難にしている<大／研究・技術の進歩>
- ・ 新薬開発期間を短縮することの重要性は近年見直されてきており、有望ではあるものの、有用な新規バイオマーカーの開発には時間がかかると思われる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 大変重要な課題である。しかし、臨床試験のハードエンドポイントとして確信をもって使用できる新規マーカーの開発がなされていない現状で、短期的に解決できるものではない。信頼をおけるバイオマーカーの確立は何十年かかると思われる。アルブミン尿

がハードエンドポイントとして用いられないというのが前提で新規バイオマーカーが必要なのであれば、まずアルブミン尿を超えるマーカーの探索に莫大な時間が必要と思われる<大／社会の認知>

- ・ 最近の介入試験の結果では、従来のサロゲートマーカーとされた診察室血圧、アルブミン尿・蛋白尿の減少や改善が必ずしも心血管イベントや腎イベントの減少に結びついておらず、診察室血圧、アルブミン尿・蛋白尿のマーカーとしての位置付けに疑問符がついている状況である。今後は診察室血圧、血中・尿中マーカーのみならず、因子の組織局所での発現量、および診察室外血圧測定により評価可能な血圧日内変動指標のサロゲートマーカーとしての意義を検討していく必要がある。その中で腎障害において、関連する因子の組織局所での発現量の変化等が腎障害の発症・進展に関与していることが明らかにされれば、CKD 治療の水準が向上すると期待される。しかし、有用であるか否かはある程度の規模の介入試験でなければ評価は困難であり、困難を承知で遂行するというのにふさわしい資金と規模をもった組織が必要である<大／経済的サポート>

実現しないとされた回答者からの意見

- ・ 現在でも関連する因子は数々報告されている。関連する因子が多く、一つの因子・治療薬では困難<小／その他>
- ・ 従来のエンドポイントで評価する体制の重要・安全性が簡単には変えられないのでは<小／その他>

わからないに実現するとされた回答者からの意見

- ・ 評価者（評価機関）側の問題と考える。将来動向については不明<中／その他>

【考察・まとめ】

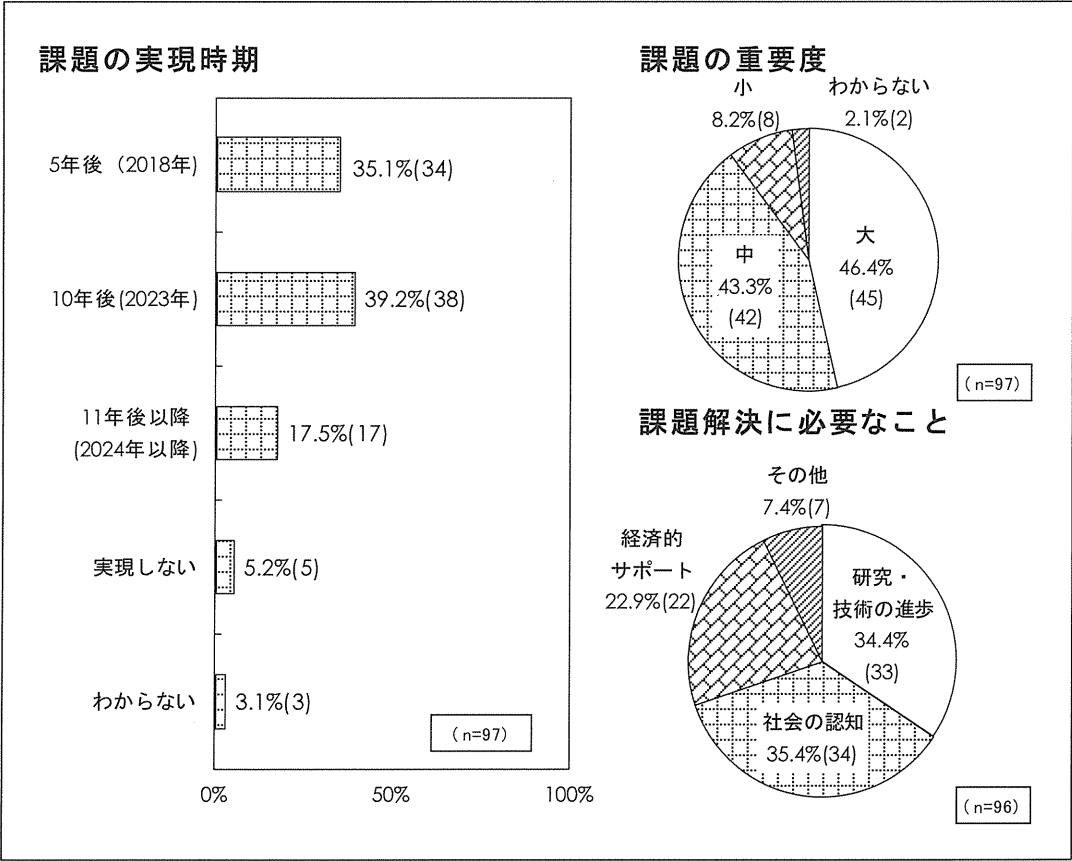
臨床評価におけるサロゲートマーカーの実用化は、FDA 等の規制当局との協議により早期に実現できると期待する意見があった。一方で、課題の実現には、中～長期的な時間を要するという意見が大半であった。現在用いられている血清クレアチニン、尿蛋白は時間をかけてエビデンスを得た結果、確立された指標であること、これを超えるバイオマーカーの開発には大規模な介入試験や莫大な費用がかかること、現時点でその候補となるターゲットが確定していないといった実状がその背景にあると考えられた。この課題について実現しないとする意見もあり、理由として CKD が多様な疾患の複合体であり一つのマーカーでの評価が難しいこと、CKD を疾患として捉えるのではなく各々の腎臓疾患別の治療指針を重視すべきであること等が指摘された。腎臓疾患に対する効果的な新薬の開発には新規のバイオマーカーが必要であることは十分に理解されているが、その開発に大規模な試験や莫大な費用が必要となることがジレンマとなっている。

【課題 2－5】 疾患レジストリーの推進などにより新たな病期分類、早期発見、予後推定が可能となり、これまでよりも先制的な治療が開始されている。

【集計結果概要】

課題の実現時期は、5 年後、10 年後とする回答が同率となった（各々35.1%、39.2%）。また、課題の重要度については、中～大とする回答が同率となった（各々46.4%、43.3%）。課題の実現には複合的なプロセスが必要となる。

図表 3－2－5 【課題 2－5】 集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

自由記述に記載された意見について、それぞれ回答者が課題の実現時期をどの年代に回答したかによって分類し、記載した。回答者が選択された重要度、課題解決に必要なことについては、括弧内に示した。

5年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 日本腎臓学会の腎生検レジストリーも有用であった。レジストリーを作成して初めて明らかとなることが多々ある<大／社会の認知・経済的サポート>（同様意見2件）
- ・ 疾患レジストリーはその疾患の早期発見、予後判定などにきわめて必要だと思われるが、それを推進するには経済的サポートが最重要と考えられるため<中／経済的サポート>
- ・ 治療成績が向上し、透析患者の減少が期待できる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 特に、希少疾患について重要である<中／経済的サポート>
- ・ 現在でも減塩、肥満など社会的な認知度が低過ぎると思う。社会、市民教育によって改善するものも多いと感じる<中／社会の認知>

10年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 治験中核病院などで先駆的に取り組むべきであり、そのための経済的支援が重要である<大／経済的サポート>
- ・ がん登録はうまくいっているが、腎臓疾患のように緩徐進行の疾患ほどレジストリーが重要であることを国民が認知し、当然登録するという風土が絶対必要である<大／社会の認知>
- ・ 日本人はインスリン分泌能が低く、高度肥満になる前に糖尿病になってしまう。肥満度の全く違う欧米人のデータだけでは、日本人の治療方針は決められない<大／研究・技術の進歩>（同様意見2件）
- ・ レジストリーと臨床データだけでは、新しい治療方針は生まれない。厳密に規格化された血液・尿サンプルを大規模に集める仕組みを、民間の投資・アイデアを含めて形成することが望まれる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 腎生検レジストリー、ネフローゼレジストリーのような腎生検に関連したレジストリーに加えて、増加傾向の目立つ糖尿病性腎症のレジストリー、および増加傾向のみられる動脈硬化性腎臓疾患レジストリー（腎硬化症、虚血性腎症、腎動脈狭窄症、コレステロール塞栓症）の構築は、これらの診断法の開発、診断基準の確立、診療ガイドライン作成などと相まって一体的に進められるべきであり、日本腎臓学会が中心となって公的研究費で遂行して行くべきである<大／経済的サポート>
- ・ これにより何が残された課題であるのかが判断され、より必要な研究課題が明確になると思われる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 基盤体制への経済支援は必須である<大／社会の認知>

11年以降に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 日本人のゲノムに基づくゲノム創薬は非常に重要である<大／研究・技術の進歩>
- ・ 重要と考える。各病態に応じたバックグラウンド、予後、スクリーニング開発が望ましい<大／研究・技術の進歩>

- ・ この過程には長期間の前向き研究が必要となり、時間がかかると思われる<大／研究・技術の進歩>
- ・ 一般医が疾患認識してレジストリーに対応するのには時間が必要。その他はこの入口の部分の課題解決が必要<中／その他>
- ・ レジストリーから発見、予後などは遠いく<中／社会の認知>

実現しないとされた回答者からの意見

- ・ 疾患の成因は多種多様であり、それを果たすには完全解明が必要であり、現状ではその先まで見渡す事は出来ないと考える<中／経済的サポート>
- ・ 例えば微量アルブミン尿発症を予防するような先制医療を考えた場合、治療に要する費用・副作用のリスクが、臨床的利益を大きく上回ることは明白である。ARB を用いた臨床治験でも、それが完全に証明されている<小／その他>

【考察・まとめ】

早期に実現が可能とする回答者の自由意見からは、現在日本腎臓学会が主導しているレジストリー研究の成果への期待がうかがえる。特に、遺伝子変異が原因となる希少疾患については、多くのエビデンスや治療指針への示唆が得られることが期待されている。10年後を目途に課題が実現されるとの回答者からは、レジストリー研究への登録を積極的に促すためには社会的な認知が必要であるとの意見が寄せられた。また、レジストリー研究を運営するための継続的な支援が求められている。

レジストリー研究からのエビデンスにより日本人特有の臨床データの解析を進めることで、効果的な治療につなげたいといった意見が得られた。患者の背景を明確化し、病態を分類することで、治療の開始時期を見出すためのエビデンスが求められている。更に、糖尿病性腎症、腎硬化症といった腎臓疾患別のレジストリーの構築を進めるべきであるとする意見も寄せられた。

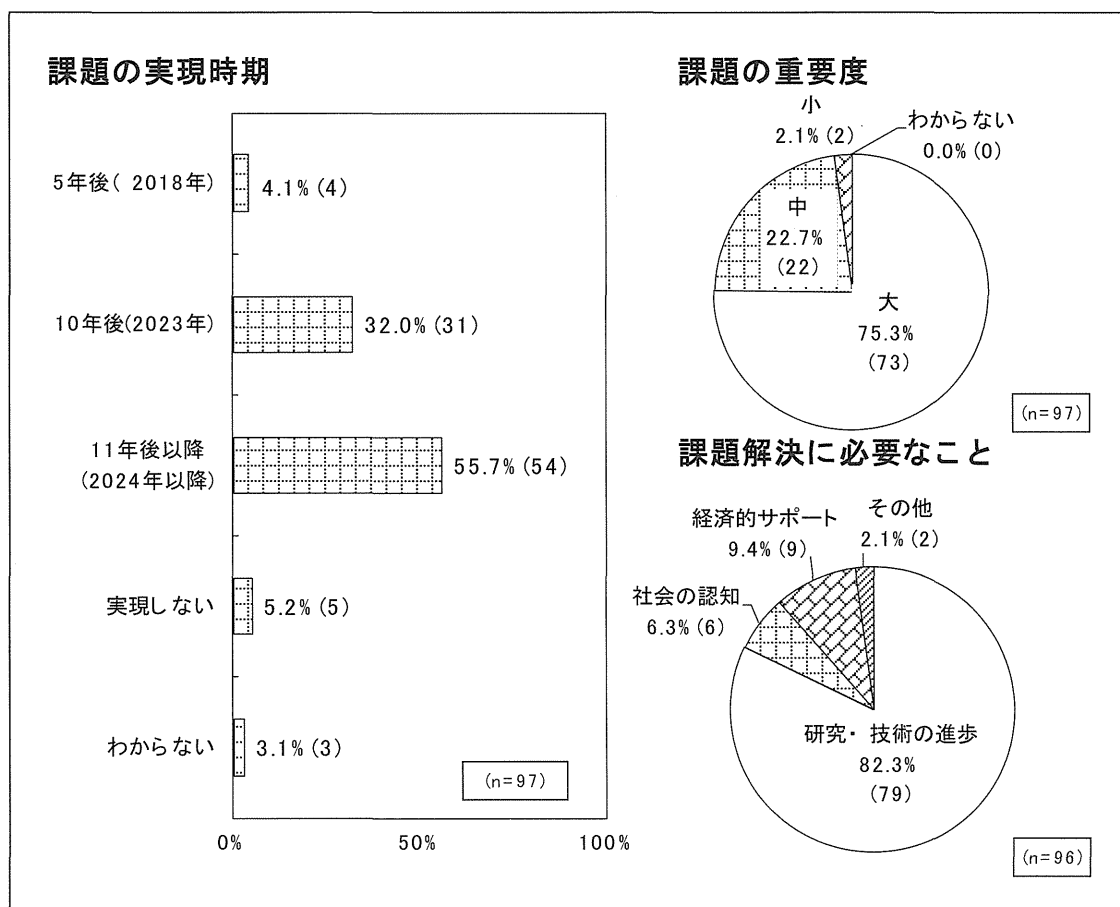
生活習慣病を起源とする CKD の多くは緩徐に進行する疾患であるため、現状のように CKD 診断時からのレジストリーへの登録ではその後の追跡によっても病態の成因・進展把握が難しく、病態形成後のレジストリー研究からでは早期発見につながるエビデンスを得ることは難しい。そのため、健常者を対象とした大規模な前向き研究が必要であり、長期的な取り組みが求められることから、実現が難しいといった意見も得られた。更に CKD については、がんのように致死性の高い疾患に比べて患者の研究への協力が得られにくいと指摘されている。

【課題 2－6】CKD の進展を阻止ないしは改善する画期的な新薬・新規治療法が開発され、多くの CKD 患者の根本的治療が行われている。

【集計結果概要】

課題の実現時期は、11 年以降とする回答が半数を占めた（55.7%）。また、課題は重要であり（75.3%）、課題の実現には研究・技術の進歩が重要なプロセスとなる（82.3%）。

図表 3－2－6 【課題 2－6】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

自由記述に記載された意見について、それぞれ回答者が課題の実現時期をどの年代に回答したかによって分類し、記載した。回答者が選択された重要度、課題解決に必要なことについては、括弧内に示した。