

### 「介入研究の推進」(17 件)

- ・ 日本で介入研究を成功させる必要がある。
- ・ メーカー主導でない研究が欲しい。
- ・ アウトカムが少ないので単施設では困難である。
- ・ きちんとした介入研究がされていない。
- ・ 治療薬の創出には、メカニズムの解明という基礎研究の側面と、疫学・介入研究という臨床研究の側面の二面性が重要である。
- ・ 官が主体になって進めるべき。
- ・ 現治療法の効果をきちんと検証しておくべき。
- ・ IgA 腎症に対してわが国独自で行われている扁桃摘出+ステロイドパルス療法の大規模前向き臨床試験（わが国でしか行えない状況にあるため完遂すべきである）
- ・ 大学病院と一般病院の連携が大切である。
- ・ 手続等実施のし易さから医師主導型研究が必要では。
- ・ 新規治療法の介入研究の推進は必須だが、比較的短期間で評価する系（代理マーカー等）の確立も重要である。

### 「ゲノミクス解析やプロテオミクス解析技術の応用」(8 件)

- ・ 早期発見のツール開発
- ・ 疾患メカニズムおよび患者背景別因子の解析が今後の治療等に必要である。
- ・ できる施設に大量資本投下するべき。
- ・ 今後進歩すると期待している。
- ・ 新たな CKD 治療の開発や早期診断マーカー

### 「疫学研究の推進」(10 件)

- ・ 本邦の CKD の実態を明らかにするために全国規模の調査が必要である。
- ・ 日本人のデータが必要である。
- ・ 治療薬の創出には、メカニズムの解明という基礎研究の側面と、疫学・介入研究という臨床研究の側面の二面性が重要である。
- ・ また個別化した世の中では患者背景を考慮した治療も重要である。
- ・ まずは疫学研究からアイデアが出てくるので、基礎データとして必要である。
- ・ 官が主体になって進めるべき。

### 「患者背景別治療」(10 件)

- ・ 大規模研究のみでは限界がある。
- ・ 他科との連絡を密にする。
- ・ 基礎よりも臨床研究が必要とされる時代になったのではないかな。

- ・ 特に高齢者を対象とした治療、診断プロセスについては、検討が必要である。
- ・ 人種別、年齢別などでの治療法の差別化が必要である。

#### 「臨床を反映した非臨床動物評価モデルの開発」(8件)

- ・ 製薬会社の参入を促す点でも重要である。
- ・ 実験動物を提供する会社を増やす。
- ・ 病因論のためには不可欠である。
- ・ ハードエンドポイントを反映する的確なサロゲートマーカーおよびモデルの開発が必要である。
- ・ 動物モデルに満足出来るものがない。ヒト腎疾患のより良いモデルの開発に期待する。

#### 「薬剤と他の治療法との組み合わせに関する研究」(5件)

- ・ 禁煙活動、リハビリで在宅生活／通院サポート
- ・ 基礎よりも臨床研究が必要とされる時代になったのでは。
- ・ 官が主体になって進めるべき。
- ・ CKD に対して使用される薬剤の最も有効な組み合わせを検討する研究。これまで、あまりなされていないが、重要と思われる。
- ・ 血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法

#### **【考察・まとめ】**

今後の方向性として「疫学研究の推進」を選択した回答は少なく、現時点である程度充足していることがうかがえる、Q3.1 の結果を反映した形となっていた。

最も回答が多かったのは「疾患メカニズム解析」であったが、これには Q3.1 での「疾患メカニズムの解析は一定の進展があった」との結果とはギャップがある。理由として、メカニズム解析がまだまだ実験レベルであり、必ずしも治療薬創出にはつながっていないこと、即ち臨床との乖離が大きいことを反映していると思われる。このことは、「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」を重要な方向であると選択した回答の多さからも裏付けられる。本項目の自由意見では製薬企業との共同研究の重要性を指摘する意見もあり、アイデアの具現化において企業の果たす役割も重要であることがうかがえた。これらの結果からは、今後期待される方向性として「メカニズム解析からの治療薬ターゲットの創出」があると思われた。

「疾患メカニズム解析」に続いて、「再生医療研究の CKD への応用」に期待する意見が多かった。全体の傾向でも 6 割の回答者が今後取り組むべき方向性として意識しており、自由意見でも「最も期待する分野」、「大きな可能性がある」といった前向きなコメントが目立っていた。ここ数年飛躍的な進展をしている iPS 細胞研究に対する期待が大きいことがうかがえる。2012 年には山中先生がノーベル賞を受賞されたこともあって、さらに注目

度が増しているであろう。

「臨床を反映した非臨床動物評価モデルの開発」は、自由意見では開発を求めるコメントもある一方、全体的な今後の方向性としてはそれほど重視されていない様子であった。

Q3.1 では進んでいないとの意見が大半であったにもかかわらず、全体としてこのような結果となった理由は不明であるが、本アンケート項目の中で基礎と臨床との乖離の大きさが見えてきている中、今後のモデル開発の進展がやや懸念される。

「介入研究の推進」も回答が多かった項目の1つであった。自由意見からは、「単施設では困難」や「大学病院と一般病院との連携が必要」といった試験遂行のシステムや環境の不備を挙げる意見があった。

以上、本アンケート結果からは、今後は「メカニズム解析からの治療薬ターゲットの創出」が主流となり、そこに「再生医療研究」がいかにブレイクスルーを引き起こすか、といった方向性が見えてくるように思われる。またエビデンスを「介入研究」で効果的に検証する際には、試験遂行のシステム改善も必要であろう。

4－3 CKD 治療薬創出を目的とした研究アプローチ

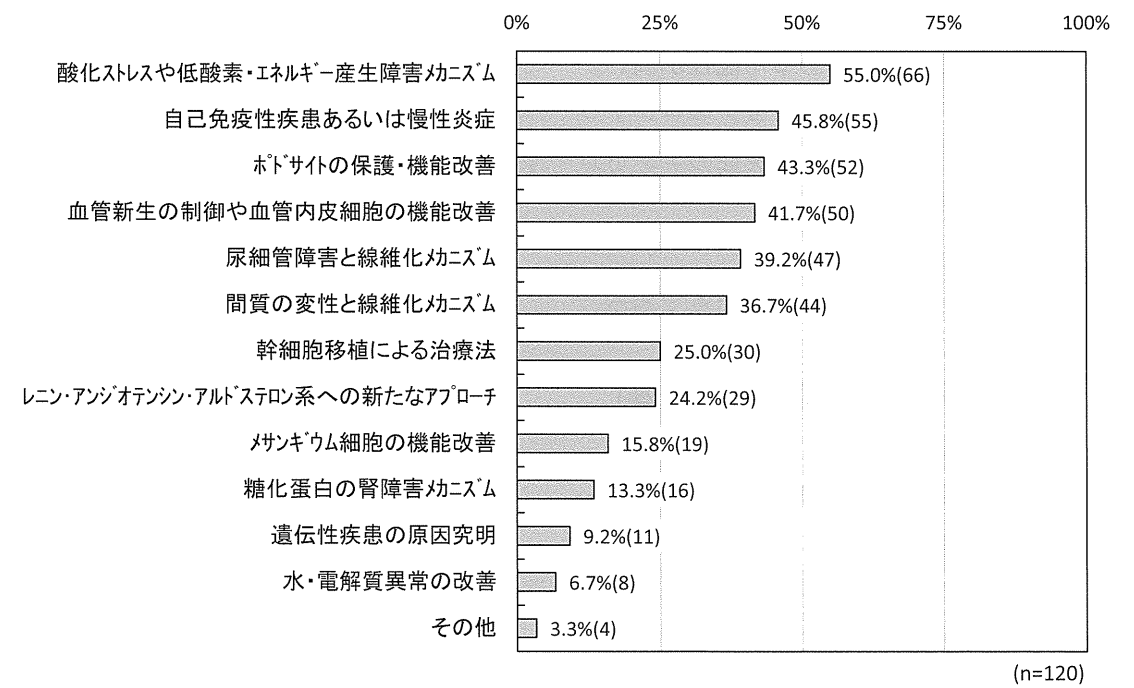
Q3.3 CKD 治療薬創出を目的とした研究アプローチ

今後、CKD 治療薬の創出に寄与することが期待される研究アプローチを選択し、○印（4つまで）をお付け下さい。さらに、その具体例や理由について可能な範囲で結構ですので記載をお願い致します。

【集計結果概要】

CKD 治療薬の創出に寄与することが期待される研究アプローチとして回答された項目は、回答率の高い順に「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」（55.0%）、「自己免疫疾患あるいは慢性炎症」（45.8%）、「ポドサイトの保護・機能改善」（43.3%）、「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」（41.7%）、「尿細管障害と線維化メカニズム」（39.2%）、「間質の変性と線維化メカニズム」（36.7%）であった。次いで「幹細胞移植による治療法」（25.0%）、「レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系への新たなアプローチ」（24.2%）、「メサンギウム細胞の機能改善」（15.8%）、「糖化蛋白の腎障害メカニズム」（13.3%）、「遺伝性疾患の原因究明」（9.2%）、「水・電解質異常の改善」（6.7%）に期待する意見が寄せられた。

図表 4－3－1 CKD 治療薬創出を目的とした研究アプローチ



【自由記述（具体例および理由）】

「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」(9 件)

- ・ 相当に共通したメカニズムではないかと想像している。
- ・ 多くの疾患に共通する概念である。治療応用を期待する。
- ・ 生活習慣をからめて、健康志向の中に組み入れやすい分野と思う。
- ・ 透析をみていると、血管に炎症を起こすのが悪いのだなと感じる。
- ・ 臨床で有効な抗酸化薬
- ・ CKD の common pathway である。その抑制薬は期待される。
- ・ 新規の initiation 因子
- ・ 糸球体抗酸化療法の開発（薬剤 DDS (Drug Delivery System) を含め）
- ・ 間質病変で重要である。

「自己免疫性疾患あるいは慢性炎症（マイクロインフラメーション）の改善」(13 件)

- ・ 慢性炎症の制御は重要と考える。
- ・ 根本治療として期待する。
- ・ 微小変化型ネフローゼの特異的治療薬
- ・ メカニズムのより一層の解明。
- ・ 透析をみていると、血管に炎症を起こすのが悪いのだなと感じる。
- ・ 腎機能障害に関与する機序であるため。
- ・ 血行動態（血管内皮細胞障害）と蛋白尿の制御が CKD 治療に必要である。
- ・ 分子標的薬が有効である可能性が高い。
- ・ マイクロインフラメーションのコントロールは CKD の進展抑制につながる。
- ・ 尿所見の改善は、糸球体炎症のコントロールを示す。
- ・ 慢性炎症の Source
- ・ Toll-like receptor 系の制御
- ・ 全ての腎疾患において重要な点である。

「ポドサイトの保護・機能改善」(16 件)

- ・ 上皮細胞機能判明
- ・ ネフローゼの分野で期待。腎炎はどうか。
- ・ ネフローゼへの臨床応用
- ・ 小児に多い単性糸球体硬化症について治療法が期待できる。
- ・ 蛋白尿減少効果が期待できるため。
- ・ ポドサイトの重要性がここ 10 年指摘されているので。
- ・ 抗タンパク尿
- ・ 一番、効果が出そう。

- ・ 糸球体炎症の進展抑制につながると思うから。
- ・ ネフローゼ症候群の治療および尿蛋白による腎障害の抑制が可能になる。
- ・ ポドサイトの変性が糸球体硬化につながるため重要である。
- ・ 最も期待される。
- ・ 減タンパク尿治療には欠かせない。
- ・ ポドサイトを保護することで糸球体硬化抑制の上でも重要である。
- ・ ポドサイト再生法開発に向けた研究
- ・ 蛋白尿の制御において重要である。

#### 「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」(10 件)

- ・ 全身の保護、予後改善の面でも重要である。
- ・ 動脈硬化と CVD (Cardiovascular Disease) 抑制
- ・ 糖尿病性腎症、腎硬化症の根本原因である。治療応用を期待する。
- ・ すでに行われている血管そのものの再生を含め大いに期待する。
- ・ 心血管イベントの予防
- ・ 最も実益が多い部分、使用可能・容易な実験ツールが欲しい。
- ・ 合併症の予防
- ・ 腎は血管臓器であり、全身の血管を守ることは大事だと思う。
- ・ 腎臓の主要構成物である血管の内皮の検討は有意義である。
- ・ 糖尿病血管合併症としての治療が期待できる。

#### 「尿細管障害と線維化メカニズム」(9 件)

- ・ 尿細管障害のメカニズムとして、従来のものに加えて、代謝的な観点が必要である。
- ・ 腎硬化が防げれば透析導入が回避できる。
- ・ 抗がん薬や NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) による障害のメカニズムの解明
- ・ 尿細管は糸球体同様、生理的病理的に大きな役割をはたしている。
- ・ 糸球体-尿細管クロストークの解明
- ・ 糸球体炎症の進展抑制につながると思うから。
- ・ 腎機能低下抑制につながる。
- ・ 尿細管代謝異常
- ・ 尿細管の reverse remodeling

#### 「間質の変性と線維化メカニズム」(10 件)

- ・ 線維化抑制薬剤の開発と動物実験
- ・ 受容体よりも重要と思う。

- ・ 蛋白尿の間質障害への寄与
- ・ 腎硬化が防げれば透析導入が回避できる。
- ・ エリスロポエチンの関連で重要な領域である。
- ・ もっとも腎不全に近い。
- ・ 腎障害の common pathway としての間質線維化の抑制に期待する。
- ・ 尿細管間質障害・線維化を抑制する薬剤は開発されておらず、ステージ G3a 以降の患者に対する治療戦略として重要である。
- ・ Common pathway として重要である。創薬面での介入が可能かどうかは不明である。
- ・ 高齢者、薬剤投与量の増加

#### 「幹細胞移植による治療法」(10 件)

- ・ ある遺伝子異常が明らかとなれば、それに対応するための有効な手段となるから。
- ・ 新たな治療の開発に期待が持てる。
- ・ 糸球体や尿細管の再生できれば良い。
- ・ 長期的展望が必要である。
- ・ 最終兵器でしょう。
- ・ iPS 研究に期待したい。
- ・ 尿細管障害に前駆細胞移植による尿細管の再生治療が可能となることを期待する。
- ・ 根本的治療法。但しゴールは遠い。
- ・ 今後の治療である。
- ・ 治療抵抗性末梢動脈疾患 (PAD) に対する治療法への期待

#### 「レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系への新たなアプローチ」(6 件)

- ・ 組織レニン・アンジオテンシン系調節因子である受容体を標的とした診断、治療の創出の推進
- ・ 阻害剤の効果を解明 (メカニズム)。
- ・ 高カリウム血症をきたしにくい抗アルドステロン薬を期待する。今後の当面のターゲットは抗タンパク尿と考えている。
- ・ 高血圧の管理が重要、線維化の阻止
- ・ 既存のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系阻害薬にも抵抗例が存在する。より強力な RAA 系阻害薬が期待される。
- ・ アルドステロン症の研究

#### 「メサンギウム細胞の機能改善」(7 件)

- ・ メサンギウム再生
- ・ 血管の再生と同じ次元で考えうと思う。

- ・ 腎炎の中心細胞の研究は重要である。
- ・ 糸球体炎症の進展抑制につながると思うから。
- ・ IgA 腎症をはじめ、糸球体腎炎の進行抑制に寄与する。
- ・ 糖尿病性腎症での BMP4 (Bone Morphogenetic Protein4) -Smad 経路の抑制
- ・ これこそが CKD の一番のコアと考える。

#### 「糖化蛋白 (AGE) の腎障害メカニズム」 (3 件)

- ・ 糖尿病患者の増加する可能性が高いから。
- ・ 糖尿病代謝の面からの検討は推進すべき。
- ・ 糖尿病性腎障害の進展抑制につながると考えるから。

#### 「遺伝性疾患の原因究明」 (6 件)

- ・ 多発性嚢胞腎症 (PKD)、尿路奇形 (逆流→慢性腎盂腎炎) など
- ・ DNA 分析を強力に進める。
- ・ 多発性嚢胞腎、Fabry 病など早期介入により腎不全を予防できる疾患を検出することが重要である。
- ・ 個別化医療としてターゲットを絞りやすい。
- ・ 先天性腎尿路奇形症候群 (CAKUT) や常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の原因究明と治療法の開発に期待する。
- ・ 早期に診断が出来る。

#### 「水・電解質異常の改善」 (2 件)

- ・ バソプレシン 2 型受容体拮抗剤の登場
- ・ かなり clinical に必要である。

#### 「その他」 (4 件)

- ・ 血管石灰化制御
- ・ 動脈硬化管理 (広汎・重症)
- ・ 幹細胞分化法の開発
- ・ エピジェネティクス

### 【考察・まとめ】

CKD 治療薬の創出に寄与する研究アプローチにおいて、「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」の項目に半数以上の回答者が期待すると回答した。「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」については、多くの腎疾患に共通する概念であり、様々な腎疾患に使用可能な治療薬の創出に結び付く期待感から選択率が高かったものと考えられる。また、「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」、「ポドサイトの保護・機能改善」、「尿細管障害と線維化メカニズム」、「間質の変性と線維化メカニズム」についてはおよそ 4 割の回答者が重要であるとした。いずれも様々な腎疾患の発症・進展への関与が示唆されているものの、腎疾患の発症・進展メカニズムはいまだ不明な点が多く、期待される研究アプローチとしての意見が分かれたものと思われる。中でも「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」が CKD 患者に併発する心血管イベントの予防にも期待する研究アプローチとの意見が寄せられた。「幹細胞移植による治療法」あるいは「レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系への新たなアプローチ」にそれぞれおよそ 1/4 の回答者が期待するとした。「水・電解質異常の改善」、「メサングウム細胞の機能改善」、「糖化蛋白 (AGE) の腎障害メカニズム」および「遺伝性疾患の原因究明」の精力的な研究を望む意見もあり、すでに行われている血管そのものの再生やポドサイト再生法を含め、再生医療に大いに期待する意見も挙げられた。

4－4 臨床開発のスピードアップ

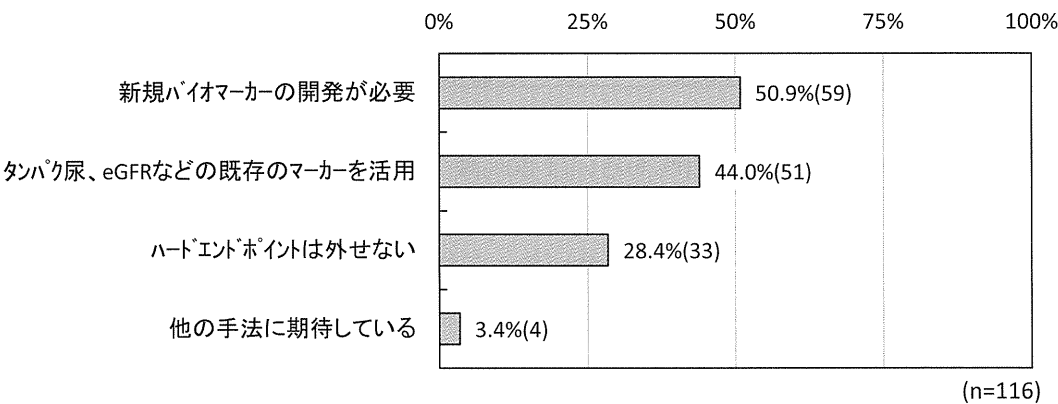
Q3.4 臨床開発のスピードアップ

「バイオマーカー」の数値改善を臨床エンドポイントとすることで、開発期間を短縮させることが期待されます。今後臨床試験をスピードアップするために有意義であると思われる項目に○印をお付け下さい。さらに、その具体例や理由について可能な範囲で結構ですので記載をお願い致します。

【集計結果概要】

臨床試験をスピードアップするために有意義と思われる項目では、回答率の高い順に「新規バイオマーカーの開発が必要」(50.9%)、「タンパク尿や eGFR などの既存のマーカーを活用」(44.0%)、「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)は外せない」(28.4%)、「他の手法に期待している」(3.4%)であった。

図表 4－4－1 臨床開発のスピードアップ



【自由記述（具体例および理由）】

「新規バイオマーカーの開発が必要」(19件)

- ・ アルブミン尿を上回るマーカー。腎予後のみならず、心血管リスクを反映するもの
- ・ (プロ) レニン受容体(血中、尿中)が GFR を予測するデータあり。
- ・ 間質線維化、糸球体酸化度のマーカー
- ・ だれでも診断できる、腎生検によらないなどが理想である。
- ・ 腎障害を早期に同定し、治療していくにはタンパク尿や eGFR 以上に鋭敏なマーカーが必要と思われるため。
- ・ 通常のものや一つの新規分子では多くの病因による CKD or AKI には難しく plate 化が必要である。
- ・ microRNA level での研究

- ・ eGFR では不十分。心不全の合併などもある。
- ・ 現在のマーカーの改善が、必ずしもハードエンドポイントの改善に結びつかない問題があり、この解決が必要である。
- ・ 血液検査などで簡易に採取、測定できるマーカーが必要である。
- ・ AKI、CKD の早期診断、早期の治療介入のため。
- ・ 既存マーカーでは制約が多い。一方、ハードエンドポイントの問題点は御指摘の通りで、今のあり方に疑問を感じる。新規を待つしかない。
- ・ 既存のマーカーを併用。
- ・ 糸球体障害・間質障害などを正確に分離できるマーカーの確立
- ・ これしかない。
- ・ 尿細管障害のマーカー、腎虚血のマーカー。現在の指標では判別できない病態の違いを認識することにより病態の悪化に介入できる可能性が高い。
- ・ 既存のマーカーではその時その時のデータの振れが大きいので。
- ・ NGAL、L-FABP などを用いた尿バイオマーカーパネルなど
- ・ より局所の病変を反映する新たなマーカーの開発が必要である。

#### 「タンパク尿、eGFR などの既存のマーカーを活用」(17 件)

- ・ 安価、開発時間の短縮
- ・ 現在、世界では eGFR の 20%あるいは 30%減少が新たなバイオマーカーとして検討されている。
- ・ 今のところ、これに慣れ親しんだせいか、これ以上のものが見当たらず、結局新しく開発しても、それを検証する際にも尿蛋白やクレアチニンなどの既存のマーカーを基準としている現実があるので。
- ・ 現実的にはこれがよいのではないか。
- ・ すぐにできる。
- ・ 安価に誰でもできる検査が普及のカギである。
- ・ 早期発見介入には必要不可欠である。
- ・ 新しいマーカーを使用していたらスピードアップにつながらない。
- ・ スピードアップという観点からは外せない。
- ・ 予測しやすいマーカーで測定する。
- ・ eGFR と内因性クレアチニンとの差が大き過ぎる。eGFR 算出の再検討が必要である。
- ・ 最も簡便な検査である検尿の重要性を皆が気付くべき。
- ・ 臨床医としては、一番頼りになる新規マーカーの出現に期待する。
- ・ 日常診療で役に立つものが必要である。
- ・ 既存のマーカーも重要、今までのデータがあるとわかりやすい。
- ・ 一般医への認識 (CKD)

- ・ 現時点では一番簡便で安価。

#### 「ハードエンドポイント（末期腎不全（透析／移植）あるいは心血管病（CVD）に至る）は外せない」（14 件）

- ・ 腎臓だけが良くても良い薬であるとは言えない。
- ・ 患者自身のためにどのような治療法が的確なのかを、情報提供とともに説明することが大切。
- ・ 現代医療の中心的 endpoint だから。
- ・ ハードエンドポイント的に見ないと臨床的意義は薄い。
- ・ こちらに対する効果が示されればインパクトは随分大きい。
- ・ 腎移植における慢性拒否反応の治療法の開発
- ・ タンパク尿、eGFR が改善しても、CVD ハードな部分が求められる傾向にある（世界的に）。
- ・ 中期的にはこれを活用すればよいが死亡、ESKD（end-stage kidney disease）、CVD の減少からいって無意味であろう。
- ・ バイオマーカーをエンドポイントとする研究は、スピードアップには有効であるが、研究を発表する段階でサロゲートマーカーであるという理由で論文が受理されない例があった。
- ・ 透析導入や内シャント作成時期の分かりやすい指標を構築すべき。
- ・ タンパク尿や eGFR は変動が大きいと思う。本当に臨床エンドポイントになるかどうかむずかしいところ。
- ・ 普遍的なエンドポイントの確立
- ・ 腎機能（GFR）を判定できるマーカーの確立
- ・ 導入は基準があいまい。

#### 「他の手法に期待している」（1 件）

- ・ MRI（magnetic resonance imaging）

### 【考察・まとめ】

臨床試験をスピードアップするために有意義と思われる項目として 5 割以上の回答者が「新規バイオマーカーの開発が必要」を挙げ、4 割以上の回答者が「タンパク尿や eGFR などの既存マーカーでの対応が現実的」と考えていた。臨床試験の評価項目として「ハードエンドポイント（末期腎不全（透析／移植）あるいは心血管病（CVD）に至る）は外せない」とする回答者はおよそ 3 割に留まった。ハードエンドポイントを主要評価項目とする試験では、開発期間が長期となり現実的には臨床試験を実施できないと考える意見が大半を占める結果となった。

今後、開発が期待される新規バイオマーカーはタンパク尿や eGFR など既存マーカー以上に鋭敏なマーカーであり、「腎疾患の予後のみならず、心血管リスクを反映するものを切望する」意見が寄せられた。すなわち、末期腎不全への移行や心血管合併症の発生を予測しうる性質を有する新規バイオマーカーによる効果判定が可能となれば CKD 治療薬開発のスピードアップにつながるとの認識が示されたものと考えられた。

既存マーカーの活用ではタンパク尿や eGFR などの改善が、必ずしもハードエンドポイントの改善に結びつかないことが問題との見解も示される一方で、「早期発見介入には必要不可欠なマーカーである」こと、「現時点では一番簡便でスピードアップという観点からは外せない」、あるいは「現実的には既存マーカーがよいのではないか」という肯定的な意見も多くあった。また、「新規バイオマーカーを検証する際に既存マーカーの数値改善を基準とするのが現実的」という意見もあり、既存マーカーを利用した新規バイオマーカーの探索・開発手法を示唆する意見もあった。

単一のバイオマーカーでは、多くの因子が関与する CKD あるいは AKI の診断は難しく、複数の因子を測定するバイオマーカーパネルの必要性を示唆する意見もあった。有用なバイオマーカーをパネル化する日本腎臓学会の取り組みなどは腎臓病患者の発見、診断、管理のシステムの構築のみならず、臨床試験の効果判定に応用できれば CKD 治療薬開発のスピードアップにつながるものと考えられた。

4－5 今後期待するバイオマーカー

Q3.5 今後期待するバイオマーカー

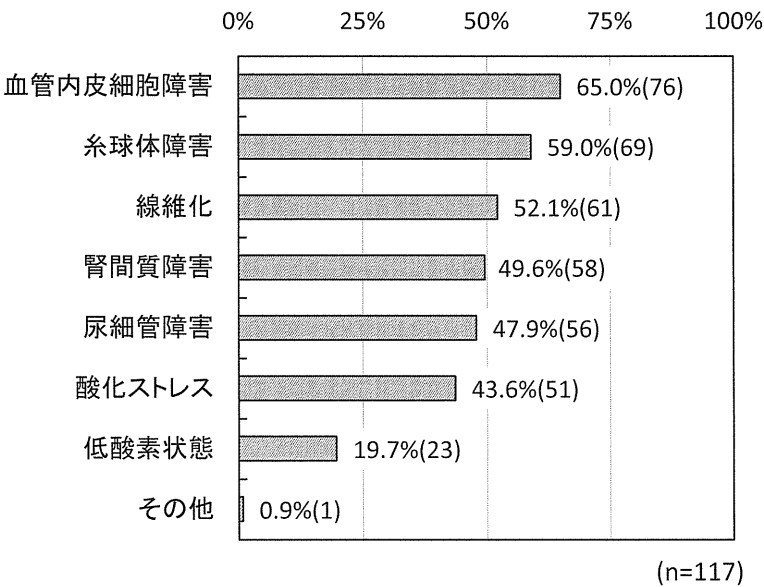
医療現場において今後利用するに当たり、どのような病態および障害部位に対するバイオマーカーに期待されていますでしょうか。該当する項目に○印（4つまで）をお付け下さい。また、バイオマーカーに対する期待についてご意見をお書き下さい。

【集計結果概要】

4つまでの複数選択での回答であったが、平均として3.4個の項目が選択された。尚、全回答117件のうち、約3割の38件において自由意見に記載があった。

医療現場において今後利用するに当たり、どのような病態および障害部位に対するバイオマーカーに期待するかについては、回答率の高い順に「血管内皮細胞障害のバイオマーカー」(65.0%)、「糸球体障害のバイオマーカー」(59.0%)、「線維化のバイオマーカー」(52.1%)であった。「腎間質障害のバイオマーカー」、「尿細管障害のバイオマーカー」、「酸化ストレスのバイオマーカー」についても約4割の高い回答率となった。

図表 4－5－1 今後期待するバイオマーカー



【自由意見（バイオマーカーに対する期待）】

- ・ 選択項目に挙げられるような、腎臓のセグメント別に障害部位が特定できるバイオマーカーが望まれる。(8件)
- ・ CKD の早期診断、治療反応判定、治療効果判定、予後予測といった診断治療におけるステージを判断できるマーカーが必要である。(8件)

- ・ 臨床研究のアウトカムとしてのサロゲートマーカーが必要である。(3 件)
- ・ 実際の日常診療に応用されうるもので、信頼できるものが必要である。(4 件)
- ・ 腎生検をしないでも、治療に対する効果を予測するマーカーがあれば良いと考える。(4 件)
- ・ 低侵襲、簡便かつ安価であり、保険適用がとれることが望まれる。(3 件)
- ・ 現在、応用可能な簡単に測定可能なバイオマーカーがない現状では、あまり期待していない。(4 件)

### 【考察・まとめ】

医療現場において今後利用するにあたり、どのような病態および障害部位に対するバイオマーカーに期待するかの質問に対し、選択肢のどの項目も感心が高く、回答が一つの項目に集約されない結果となった。これは、CKD における腎障害において血管内皮細胞障害、糸球体障害、尿細管障害、線維化がそれぞれ重要な病理変化であり、これらの変化を把握する事が診断・治療において重視されているためと考えられる。

その中でも血管内皮細胞障害は動脈硬化を引き起こし、CKD と CVD の共通した危険因子とされることから注目度が高く、血管内皮細胞障害に関わるバイオマーカーの期待が大きいと考えられる。

自由意見においても、「血管内皮細胞障害、糸球体障害、尿細管障害、線維化といった部位別の障害を例示し、CKD における腎障害の組織学的な部位が特定されること」、「その障害が病期のどのステージかを判別するマーカーが必要である」との意見が寄せられた。

また、「現在の腎生検に代替される低侵襲的な検査により診断が可能なバイオマーカーであること」、「日常診療や臨床試験のアウトカムに応用されうるエビデンスが必要」といった意見が得られた。一方で、これらの条件を満たすバイオマーカーがない現状から、「まだ期待できる状態ではない」とする意見もあった。

今後、期待されるバイオマーカーの開発が促進されるには、汎用性と検査時の安全性を踏まえた上で、質の高い臨床研究や薬剤開発時の副次評価項目としてバイオマーカー開発へ積極的に取り組むことにより、エビデンスレベルを向上させていくことが求められる。

#### 4－6 今後の進展への期待

##### Q3.6 今後の進展への期待

**CKD 克服**に向けた取り組みの中で、**今後の進展に期待**しているものは何でしょうか。ご意見をお書きください。特に近年注目が集まっている「再生医療」について、ご意見がございましたらお書き下さい。

(例) 現在開発が進んでいる〇〇薬には期待している。／ぜひともこういった治療方法(新薬)が欲しい。／治療薬創出以外でも、〇〇のアプローチには期待している・・・など

【自由意見(期待される取り組みに関するご意見)】

##### 「新薬・現在開発段階の薬剤・使用法が応用できる薬剤への期待」(29 件)

###### ＜新規 CKD 治療薬への期待＞

- ・ 腎をターゲットにした薬がないことは外来診療で大きなストレスとなっている。(2 件)
- ・ 現在使用されている RAS 系薬剤とはまったく違う CKD 治療薬の開発に期待している。
- ・ 腎不全の進行をとめると同時に CVD を予防する薬剤の開発に期待する。

###### ＜腎臓疾患治療薬への期待＞

- ・ 糖尿病性腎症をターゲットとした薬、高タンパク尿を改善する薬に期待する。(2 件)
- ・ 糖尿病性腎症についても血糖・血圧の管理以外に、腎症の発症・進展を予防する治療薬の開発が必要である。
- ・ 単状糸球体硬化症の治療に薬剤、バイオマーカーの開発に期待する。(2 件)
- ・ 糸球体腎炎については、ステロイドや免疫抑制剤に変わる新たな治療薬の開発に期待する。
- ・ IgA 腎症の抗体治療に期待する。

###### ＜新規治療薬作用機作への知見＞

- ・ 尿細管保護、間質の線維化抑制薬に期待する。(4 件)
- ・ 慢性炎症進展を制御する生物学的製剤などの開発に期待する。
- ・ 高血圧を呈していない尿蛋白値の高い患者さんに対する RAS 阻害薬(血圧降下作用のないもの)の創薬を望む。
- ・ ARB のみでなく、アルドステロン拮抗薬への期待する。
- ・ (プロ)レニン受容体を標的とした新規 CKD 治療薬の開発に期待する。
- ・ 免疫学的な治療の推進や介入を大いに期待する。
- ・ Nrf 活性化薬もメカニズムの解明とともに、より安全な薬剤の開発研究に期待したい。
- ・ AGE (advanced glycation endproducts) 阻害薬の開発・臨床応用に期待している。(2 件)
- ・ 薬剤性腎障害には近年同定された薬物トランスポーター分子(有機アニオントランスポ

ーター（OAT）・有機カチオントランスポーター（OCT）・メガリンなどを抑制・中和することで、腎障害を予防・治療できると考えられる。

<開発段階・使用法が応用できる薬への期待>

- ・ 臨床試験まで進めるシーズを何とか発見して欲しい。
- ・ 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）適応で開発中のトルバプタンに期待している。
- ・ ミコフェノール酸モフェチル（MMF）など、欧米ではループス腎炎の標準治療となっている薬が日本では保険適用になっておらず、使用できるようにして欲しい。
- ・ Bardoxolone methyl に期待していたが治験が中止になっている（BEACON Trial）。
- ・ 注射が不要なインスリン製剤、副作用の少ないステロイド製剤が求められる。

### 「再生医療への期待」（33 件）

- ・ 自分の細胞から腎臓が再生できれば、透析離脱や免疫抑制剤を使用しない腎移植が可能となり、期待したい。（6 件）
- ・ 腎臓組織をその発生から考えた再生医療に期待している。（3 件）
- ・ 最近、発展が目覚ましい iPS 細胞を用いたヒト組織の再生医療に期待している。糸球体、尿細管、および間質の細胞をそれぞれ再生し、患者に移植することによる機能回復を期待したい。（7 件）
- ・ エリスロポエチン産生細胞の再生と導入が可能と思われる。（3 件）
- ・ 疾患特異的 iPS 細胞研究などにより腎臓の修復、増悪のメカニズムを解明することは特に興味深い。（3 件）
- ・ 体外で腎を作るアプローチに期待したい。透析とは違う人工腎臓があればよい。（2 件）
- ・ 再生医療には期待するが、腎臓の再生はかなり困難な臓器であると思う。（4 件）
- ・ 腎細胞を作り出すことは可能と思われるが、糸球体細胞と尿細管細胞をどのように組合せられるかが大きなテーマになるとと思われる。（2 件）

### 「診断・病態解析進展への期待」（11 件）

<診断>

- ・ 早期発見プログラムの推進に期待する。
- ・ 現在開発が進んでいる CKD バイオマーカーとしての血・尿中（プロ）レニン受容体濃度測定には期待している。
- ・ それぞれどのマーカーが末期腎不全への進行と関連が強いかが明らかになれば治療、創薬のターゲットが狭められる。
- ・ 乳児期に超音波検査が必要と考えているが、小児における先天性腎尿路奇形（CAKUT）の早期発見が重要と考える。
- ・ 採血が不要な血糖測定器、採血のみで正確な GFR が測定可能なバイオマーカーが必要である。

#### <病態解析>

- ・ 腎と全身のクロストークに関して重要性が指摘されているが、病態の理解は深まっていない。特に代謝的な観点である。(2件)
- ・ 個人のゲノムと遺伝子転写因子の活性化パターンによる解析から CKD に関連した因子が同定され、それらが臨床に応用されることを期待する。(2件)
- ・ 尿細管間質、線維化のメカニズムの研究が進展することに期待する。
- ・ ハイリスク患者の選別、病態活動度のより特異度の高いマーカーの開発が求められる。

#### 「CKD に関与する新たなアプローチへの期待」(4件)

- ・ 在宅介護支援・啓発活動の活性化
- ・ 各医療機関が競って研究することを推進し、更にそれを管理する文部科学省、厚生労働省をはじめとする省庁の介入がもっと進むべき。
- ・ 持ち運び可能な透析機器のように新しい透析システムの開発に期待する。(2件)

#### 【考察・まとめ】

CKD 克服に向けた取り組みの中で今後の進展に期待していることは、「新薬・現在開発段階の薬剤・使用法が応用できる薬剤への期待」、「再生医療への期待」、「診断・病態解析進展への期待」、「CKD に関与する新たなアプローチへの期待」および「再生医療への期待」に大別された。特に、新薬への期待と再生医療への期待に関する意見が多く寄せられた。

新薬への期待については、腎臓の障害に対する医薬品に限られることから、新たな腎臓障害の治療薬が求められている現状が顕在化された。特に、CKD の原因である腎臓疾患を治療する薬剤への期待や、腎臓機能や腎臓疾患の病態解析の結果得られた最近の知見から、具体的な作用機作を例示し、新薬の開発に期待するという意見が多く得られた。その内容は多岐にわたり、様々なメカニズムから腎臓疾患治療への研究が進行中であることがうかがえる。一方、現在使用されている降圧薬の作用メカニズムの応用への期待や、臨床試験中の医薬品、保険適用外使用されている医薬品、国内未承認薬の使用希望など幅広い意見が寄せられた。

再生医療への期待として、発展が目覚ましい iPS 細胞を活用した臓器再生へ期待を寄せる意見が多く得られた。特に、腎臓は多様な機能をもつ細胞の集合体であり、臓器レベルの再生には時間がかかるとの知見により、腎臓機能の一部について再生医療を活用できないかといった意見も寄せられた。特に、透析システムの改良に再生医療から得られた技術が応用できないかといった興味深い意見が得られている。これらの意見には、障害を受けた腎臓の再生が非常に難しいこと、根治的治療である腎移植が標準化されていないことなどが背景にあると考えられる。

#### 4-7 第4章のまとめ

これまでのCKD研究を振り返ると、この分野における「疫学研究」の充足度が比較的高く、疾患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ことが明らかとなった。しかし、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く、特定のアプローチではなく様々な研究が並行して進められていくことが必要と思われる。今回のアンケート結果から、これまでのメカニズム解析が治療標的としてのターゲットの創出には必ずしも繋がってはいなかった可能性がうかがわれた。今後はターゲット創出に向けたメカニズム解析、具体的には、酸化ストレスや低酸素、線維化といった腎病態に共通する概念に対するアプローチの進展から、より確実な治療ターゲットが選択されることが期待される。

また、疾患のメカニズム解析の進展は、新たなバイオマーカーの発見にもつながる可能性がある。特に、日常診療で使える簡便で非侵襲的な方法により、CKDにおける腎障害の部位が特定できるバイオマーカーや、その障害程度や病期の進行度が判別可能なバイオマーカーが必要とされている。

一方で、新薬の臨床開発迅速化を進めるという観点で、バイオマーカーへの期待も大きい。この点についてはハードエンドポイントの見直しについて議論を開始することが必要ではないかと思われる。例えば、サロゲートマーカーの改善を新薬承認の1つの有効な指標とし、上市後のPhase 4にてハードエンドポイントを確認する、という考え方もあろう。今後は、汎用性と安全性を踏まえた質の高い副次評価項目として、腎機能を反映する有効なバイオマーカー開発に取り組んでいく必要がある。そして、その基準や適切性についてのコンセンサスを得ていく必要があろう。

本アンケートからは、腎臓病に対する医薬品が限られることを反映し、新たな薬が求められている現状が示された。新薬創出に向けた対応については、腎臓機能や腎臓疾患の病態解析の結果得られた最近の知見から、具体的な作用機作が例示されるなどアプローチ内容は多岐にわたり、様々なメカニズムからの腎臓病治療への研究が進行中であることがうかがえる。しかしながら、今回のアンケート結果からは、基礎研究と臨床応用との間の乖離という点も見えてきた。この乖離を埋める方策として、より効果的な臨床研究推進のための基盤システム（病院連携や臨床試験の支援体制、レギュラトリーサイエンスの充実など）の構築が挙げられている。さらに、より質の高い疫学研究・介入研究の推進により、最終的には個別化医療にまで結び付けられることも期待される。

今後期待する分野として、特に意見が多かったのが「再生医療」に対するものであった。難易度は高いことは認めつつも、iPS細胞を用いた研究など、将来に対する期待や夢を描く研究者が多くいることがうかがえた。今後のブレイクスルーが期待される。

## 第5章 自由意見

### 5-1 医療全般、医療費、社会状況、教育、研究等に関するご意見

Q4.1 CKD に関する医療全般、医療費、社会状況、教育、研究等に関するご意見、行政・学会・大学/研究機関、企業へのご意見がありましたらお書き下さい。

#### 1. 医療全般、医療費、社会状況、教育、研究等に関するご意見

【自由意見（医療全般、医療費、社会状況、教育、研究等に関するご意見）】

頂いたご意見について以下に抜粋した。

#### 医療全般への意見

- ・ CKD 対策は予防医療だと思う。そちらに対する、保険適用をお願いしたい。
- ・ CKD では治療に資金を投資するよりも、予防法に投資する方が、より安く、より効果的だと思う。
- ・ 発見した CKD を管理する体制ができていない。
- ・ 早期発見は早期介入、CKD を避けることにつながる。予防医学的側面が入るため保険診療でできることを増やしてほしい。
- ・ 小児では腎不全患者の減少、海外先進国中最も腎不全が低いなど成果を上げてきている。これは検診とそのフォローアップ体制の充実による。小児での成果を踏まえた成人の活動を期待する。また小児期に異常があつて、成人期に移行する症例が多いが、成人でのその知識が十分とは言えない。小児の原因疾患のターゲットは先天性腎尿路奇形に移っており、その点を小児は別に取り上げてもらいたい。小児の患者数が少ないことから置き去りにされ、それが若年成人から中年に末期腎不全になる事を考えるべきである。
- ・ かかりつけ医で診療可能な低いステージにある CKD 患者が、専門外来に通院されており、専門外来が一般外来と同様の状態となり、専門医しか診察ができない患者の利益が損なわれている印象がある。病診連携が容易にできる環境を整備してほしい。ヘルスプロモーションとしての CKD 対策は、同様の他の運動（ピンクリボンやうつ病対策など）に比べて、社会に受け入れられていない印象がある。一般の方向付けの運動を積極的に行う方が良いのではないかとと思われる。
- ・ CKD に関連し、健診での検尿結果が生かされてない。血清クレアチニン、血尿を必ず検診に入れてほしい。CKD サポートが主要な機関や学会関係者に集まる傾向がある。CKD 指導に関わる診療時間を保険で認めて欲しい。患者への説明が難しい疾患であるため。尿検査と説明だけでは、保険では余りに評価が低い。尿検査が高くなり、実施される機会が少なくなっても困るが。
- ・ ACE 阻害剤や ARB の使用は、10 年以上を経て今日の進行を遅らせることに寄与したと考えている。こうした長期的な視点での戦略が腎疾患には必要である。