

特集：腎臓病のエンドポイント

腎臓病の創薬とエンドポイント

Development drugs and endpoints in kidney disease

南学正臣

Masaomi NANGAKU

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は本邦では1,330万人が罹患していると推定される国民病である。CKDは、末期腎不全に至るのみならず、高率に心血管系の合併症を引き起こし、患者の予後とQOLに大きな影響を与える。このため、CKDの進行因子を明らかにし、腎臓を保護する治療法を確立することが喫緊の課題となっている。しかしながら、全世界的にCKDに対する治療法の開発は遅れており、治療法の承認に必要であるランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)の数は腎臓分野においては他分野に比べ、圧倒的に少ないことが指摘されている。この理由として、臨床試験の実施が難しいことが国際的に指摘され問題となっており、実際、残念なことに一部の大手製薬会社が腎臓病の薬の開発チームを解散したことを発表している。

臨床試験を適切に実施するためには、アウトカム評価に十分な数の対象者を組み入れ、適切なエンドポイントを用いて評価と統計学的解析を正しく行うことが必要である。CKDにおける治療薬の臨床試験においては、これまで腎死(透析導入あるいは腎移植)あるいは血清クレアチニン値の倍化というハードエンドポイントが用いられてきた。しかし、このようなハードエンドポイントを評価するためには多くの患者の組み入れと長期間にわたるフォローアップが必要で、そのためにかかる労力と費用も莫大になる。このことが、CKD領域の臨床試験の実施を困難にしてきたと、国際的な共通認識として共有され、新しいサロゲートエンドポイント(代替エンドポイント)を設置することによる臨床試験の適正な効率化の必要性が叫ばれるようになった。このためのサロゲートエンドポイントは、バイオマーカーであり、真のエンドポイントと強く結びついている必要が

ある。

米国腎臓財団(National Kidney Foundation : NKF)と米国食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)は臨床試験の最適化のために国際ワーキンググループを設置し、2014年にCKD領域の臨床試験のサロゲートエンドポイントとして、推定糸球体濾過量(eGFR)の30~40%低下を使用できる可能性を報告した。本邦においても、日本医療研究開発機構(AMED)が医薬品等規制緩和・評価研究事業の一環として「腎臓領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究班」を設置し、日本腎臓学会および日本糖尿病学会の委員から構成される研究班がガイドラインを公表した。本ガイドラインは学会HP(https://www.jsn.or.jp/topics/notice/_3423.php)に公開されたほか、英文がClinical and Experimental Nephrologyに掲載予定であり、国際的な動向にも影響を与えることが期待されている。

さらに、米国腎臓財団と米国食品医薬品局は早期の腎臓病に対する臨床試験の最適化のためのサロゲートエンドポイントについても議論を行っており、さまざまな腎臓病の臨床試験の最適化のための動きが加速している。柏原直樹日本腎臓学会理事長は、日本腎臓学会と連携して日本の腎臓病診療の向上を目指すNPO法人日本腎臓病協会(Japan Kidney Association : JKA)を設立した。JKAは産官学プラットフォームであるKidney Research Initiative-Japan (KRI-J)による創薬、診断薬開発支援を行うことをミッションの一つとしており、腎臓病に対する創薬基盤の整備は飛躍的に進んでいる。腎臓病のエンドポイントを利用した薬の開発が進み、unmet needsが解消され、腎臓病患者の予後とQOLが改善されることを祈念している。

利益相反自己申告：申告すべきものなし