

## 肺線維症治療薬の前臨床開発における課題と展望

**肺線維症**は、米国とヨーロッパで発症率が年間 10 万人あたり 5 例を超えると推定されている疾患である。慢性呼吸不全に至る可能性があり、高齢者にみられ（50 歳未満では非常にまれ）、診断時にはすでに進行していることが多く、治療選択肢が限られている。従って、進行を遅らせ、停止し、あるいは改善することができる新薬への**医学的ニーズは大きい**。本稿では、肺線維症に関する現在の知見と、**新薬開発**に利用できる前臨床研究の手法について検討する。

線維症は臓器が時間の経過とともに癒痕化する疾患で、線維芽細胞と筋線維芽細胞の慢性的な活性化によるものである。

### 平均余命が短く、さまざまな因子による複雑な疾患

この疾患と**関連のある危険因子**としては、呼吸器系の暴露・刺激（喫煙、粉塵等）・感染などが確認されている。このような攻撃が、無秩序な癒痕形成プロセスの引き金を引くのではないかと考えられる。

しかしながら、**患者の 20～25%では線維症発症の原因が特定できず**、このような線維症は特発性肺線維症と呼ばれている。

**特発性肺線維症は進行性かつ致命的な疾患であるが**、経過は患者によって異なる。疾患が数年（3～6 年）にわたり安定している患者もあれば、診断後 1 年以内に悪化して死に至る患者もある。推定 5 年生存率は 20%以下である。

### 治療選択肢は限られ、治療は症状を部分的に緩和するに過ぎない

現時点で、**生存率を改善できる治療は肺移植だけである**。肺移植は、65 歳未満の進行患者が対象となる。症状を緩和する治療（酸素療法、呼吸リハビリなど）もあるが、疾患自体を改善するわけではなく患者の苦痛を部分的に緩和するにとどまり、生存率は改善されない。さらに、ある段階を超えると重度の肺機能低下が代償できなくなる。

肺がんに対する**放射線治療**と抗がん剤**プレオマイシン**が、ほとんどの患者で肺線維症発症につながることが知られている。いずれの場合も、線維症は炎症段階から二次性に発現する。

特発性肺線維症は、いずれの場合も発症する線維症は慢性進行性疾患であり、患者は換気機能悪化のため生活の質が悪化する。

特発性肺線維症の標準三剤併用療法では、以下の薬剤が使用される。

- ・低用量コルチゾン
- ・免疫抑制剤
- ・抗酸化剤 N-アセチルシステイン

これは、肺の癒痕組織拡大を阻止し疾患進行を遅らせるため、炎症反応を抑制することを目的としたものである。最近、新規低分子薬ニンテダニブ\*（非受容体チロシンキナーゼ阻害薬）が米国およびヨーロッパ市場に上市された。

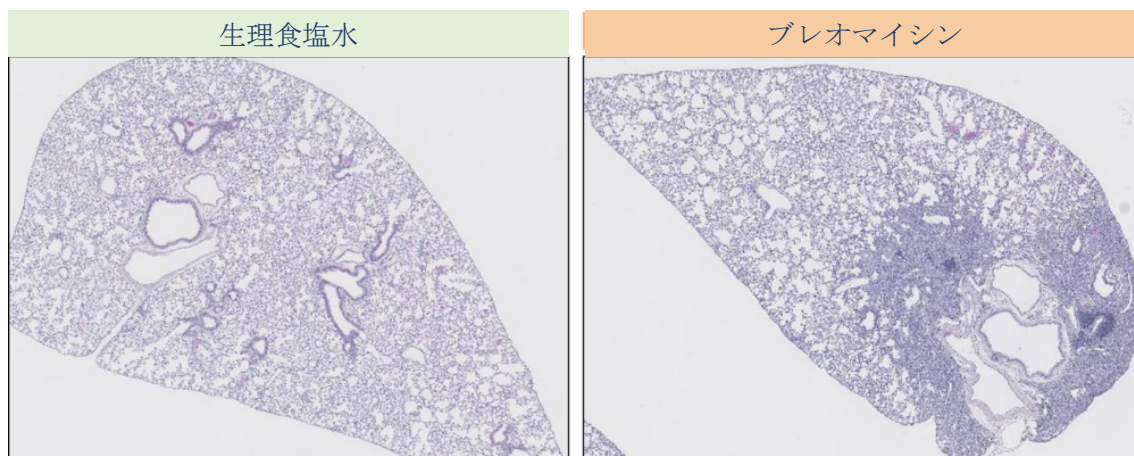
しかし、依然としてこれらの治療薬はこの疾患の進行を遅らせるに過ぎず、進行を止めたり改善したりすることはできない。さらに、副作用のため患者が自分で服用を中止したり、医学的に適切な判断で投与が中止されることがある。

#### 新薬開発のための前臨床ツール：げっ歯類モデル

肺線維症に対する治療薬が限られていることから、ヒト疾患の特徴を（部分的にでも）再現する頑健な動物モデルを得るため前臨床研究が依然として必要である。

具体的には、マウスとラットにおいて、ブレオマイシンや放射線の有害な線維化作用を利用できる。実際に、げっ歯類にブレオマイシンを局所投与すると3週で肺線維症が誘発され、放射線を照射では14週で肺線維症になる。

このようなげっ歯類線維症モデルに、予防的または治療的に、被験薬を適切な経路で投与する。新薬候補の有効性と比較するため、部分的に有効な低分子薬であるニンテダニブが陽性対照として用いられることが多い。



### 新薬開発のための前臨床ツール：有効性評価のための疾患指標

肺線維症治療薬の有益性を十分な信頼性で評価しヒトにおける有効性を予測するためには、**肺機能評価を行う**ことが重要である。今日では、そのような評価を受動的に行う目的で、深麻酔したげっ歯類を用いる自動強制換気システムが開発されている。この専用機器では肺に空気を吹き込み（強制吸気）、あるいは吸気し（強制呼気）、そのとき発生する圧力を測定する。

病院での肺機能測定には、肺組織の機械的パラメータを評価するプレチスモグラフィーが用いられる。これは疾患重症度評価と予後予測に用いられる。最も関連性の高いパラメータは、肺容量（肺が取り入れることのできる空気容量）、気流（吸気量と呼気量）、肺コンプライアンス（肺組織の柔軟性、すなわち空気の量に応じて変形する能力）である。

Oncodesign Services はいくつかの肺線維症モデルで豊富な経験を有しており、flexiVent® システム（Scireq™）を導入、バリデートしている。このシステムにより臨床的意味のある肺機能指標が得られ、さまざまな指標を組み合わせることで、**肺線維症の頑健な前臨床モデル**が得られる。このような指標としては、動物健康状態の臨床スコア、肺画像（CT スキャン）、組織検査所見、肺機能、遺伝子発現等がある。この手法により、この疾患に関係する全ての次元について、クライアントの新薬候補の有効性評価が可能である。

炎症試験（特に線維症試験）について、また Oncodesign Services が貴社のプロジェクトをどのように支援できるかの詳細についてご興味のある方は、下記お問合わせフォームから当社チームまでお問い合わせください。

## 著者について

本稿は Pauline Bornert, PhD, DVM が執筆した。同氏は現在、Oncodesign Services において炎症性疾患、自己免疫疾患、感染症に関する顧客向け研究開発プログラムをリードしている。