Twinkle 東京女子医科大学学術リポジトリ
Tokyo Women's Medical University - Information & Knowledge Database
https://twinkle.repo.nii.ac.jp

Study on the Current Status of Drug Development and Economic Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2021-08-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長谷川, 健 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032926

東京女子医科大学大学院医学研究科および
早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

論　文　題　目

Study on the Current Status of Drug Development and Economic Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の医薬品開発の現状と経済負担に関する研究

申　請　者

Ken	HASEGAWA
長谷川	健

Cooperative Major in Advanced Biomedical Sciences
Research on Molecular and Cellular Therapeutics

2021 年 2 月

本申請者は「Study on the Current Status of Drug Development and Economic Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis(NASH)」を博士課程の研究として実施し、博士論文を提出した。非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)及び非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は近年日本を含む世界中で増加しており、特に NASH は肝硬変(LC)や肝細胞癌(HCC)への進行を認めることより、重要な疾患として認識されている。患者人口の増加に伴う医療費の増加についても日本での研究は十分成されていない。本論文は日欧米における NASH 診療ガイドラインと治療薬の開発状況の調査及びリアルワールドデータを使用した医療費分析を行って、NAFLD/NASH から LC、HCC へと肝疾患の進行に伴う医療費増加を日本で初めて明らかとし、NAFLD/NASH から LC、HCC へと進行する患者のリスクファクターを分析することにより治療介入のタイミングと治療患者選択基準に対する提言を行っている。

本論文は 5 章で構成されている。第 1 章では本研究の背景と NAFLD/NASH の疾患概念について整理し、NAFLD/NASH が日本で増加していること、その原因として食生活の欧米化に伴う飽食による肥満症や糖尿病の増加と関連すること、それ以外の原因として日本人に多い PNPLA3 遺伝子変異による非肥満 NASH の増加が影響していることを述べている。さらに、NAFLD/NASH から LC、HCC へと肝疾患が進行すること、特に LC を介さず直接 HCC へと進行することなど本疾患の重要性がまとめられている。第 2 章では日欧米の診療ガイドラインを調査・比較し、日欧米での診断基準のアルコール摂取量、スクリーニング基準、非侵襲的診断法、推奨される治療法についての差異を明らかにしている。特に日本において他疾患の治療薬による NAFLD/NASH への有効性が評価されており推奨されているが、いずれも NAFLD/NASH の適応は認められていないことを示している。続いて、現在の治療薬の開発状況を調査して、近年 Phase2/3 の後期試験が増加していること、現在までに終了している試験の多くが有効性未達成のため失敗していること、ほとんどの試験で日本が含まれていないことを明らかにして日本における治療薬開発が遅れている理由を考察している。また、現在の治療薬開発では肝線維化が進行した段階の NASH を対象にしているため治療効果が得難く、早期からの治療介入の必要性を述べている。第 3 章では NAFLD/NASH の医療費負担について、日本で初めてリアルワールドデータ（JMDC データベース）を使用した解析を行っている。その結果、日本の NAFLD/NASH 患者の医療費負担、及び LC、HCC に肝疾患が進行した場合の医療費負担の増加について明らかにし、特に NAFLD/NASH から HCC へと進行することによる医療費負担の増加を明らかにしている。第 4 章ではさらに同データベースの詳細な解析を進めて、NAFLD/NASH 患者の背景、合併症、肝疾患進行における医療資源利用と医療費の推移を明らかとし、NAFLD/NASH より LC、HCC へと進行した患者では合併症が増加しており、特に NAFLD/NASH との関連が疑われる 2 型糖尿病、高血圧、高脂血症をいずれも合併する比率が多いことを明ら

かとしている。LC、HCC への進行に伴う医療費増加では、特に入院の比率と日数が増加していることが具体的に示され、合併症では心血管疾患や 2 型糖尿病の合併による医療費増加が著明であることを示している。最後に NAFLD/NASH から LC、 HCC へと進行するリスクファクターを解析して、65 歳以上であること、2 型糖尿病を合併していることが LC、HCC 発症に最も大きく影響するリスクファクターと推定している。心血管疾患の合併は医療費増加に影響するものの LC、HCC への進行するリスクファクターとは言えないと言及している。その理由としては、米国での同様の研究報告と比較しながら日米における本質的な相違に着目した。具体的には、米国では 2 型糖尿病、高血圧、心血管疾患の合併が日本より高率で、一方脂質異常症は低率であること、日本では PNPLA3 遺伝子変異が多く、非肥満での NASH、HCC が多いこと、日本で認められた 2 型糖尿病の合併による医療費増加傾向が米国では減少しており、日本での NAFLD/NASH 治療へのスタチン使用が影響している可能性を考察している。この比較考察は申請者が有する本疾病に対する豊富な知見と洞察力によるものと高く評価できる。第 5 章では本研究の成果をもとに、2 型糖尿病を合併する 55 歳以上（特に 65 歳以上）の NAFLD 患者では積極的に NASH のスクリーニングを行い、線維化の評価をフォローアップすること、2 型糖尿病を合併し 65 歳以上の NASH 患者においては今後開発される治療薬を積極的に投与すること、の 2 点を肝疾患の進行抑制と医療費削減のために提言している。

本研究は近年患者人口が増加し重要視されている NAFLD/NASH に注目して、日欧米のガイドラインの差異と医薬品開発の課題を明らかとし、その上でリアルワールドデータを利用した医療費の実態を明確にして、NAFLD/NASH から LC、HCC へと進行することによる医療費増加と治療介入のタイミング､介入すべき患者選択基準につき重要な知見を明らかとした、レギュラトリーサイエンスの視点からも意義のある研究と考える。

公聴会では滞りなく研究発表が行われ、その後の質疑では、米国での研究結果と比較して日本での特徴とその理由について、心血管病変合併が医療費増加に繋がるが LC、HCC 進行へのリスクファクターとは言えないことについて、日本で推奨される治療薬としてスタチンが期待されることについて、早期段階でのスクリーニングと疾患認識の低さの課題について、今後のレセプトデータと検診データの効果的利用について討論が行われ、申請者が十分な学識と本研究に対する深い理解をしていることが示された。また、提出された博士論文の iThenticate による判定では既報との類似性は低く、剽窃や盗用がないことが確認された。

以上より、本研究の成果により今後の日本における NAFLD/NASH における早期スクリーニング、適切な治療介入タイミング、治療介入すべき患者の選択に寄与することが期待されることより、本論文を博士（生命医科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

2021 年 2 月

審査員

主査　　早稲田大学客員教授　博士（医学）　東京女子医科大学　有賀　淳

早稲田大学教授　工学博士　早稲田大学　武岡　真司

早稲田大学特命教授　医学博士　東京女子医科大学　笠貫　宏