

## 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	<a href="https://doi.org/10.20780/00032926">https://doi.org/10.20780/00032926</a>

Graduate School of Medicine  
Tokyo Women's Medical University AND  
Graduate School of Advanced Science and Engineering  
Waseda University

博士論文概要  
Doctoral Thesis Synopsis

論文題目  
Thesis Theme

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  
(Applicant Name)  
Ken HASEGAWA  
長谷川 健

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

December, 2020

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）は、肝臓内に中性脂肪が貯まった状態を指し、飲酒量が少ないにも関わらず発症した脂肪肝である。NAFLD はほとんど進行せず、良性の経過をたどる非アルコール性脂肪肝（NAFL）と、慢性化し悪性の経過（肝硬変（LC）及び肝細胞癌（HCC）等への進行）をたどる可能性がある非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）が存在する。NASH の病因は未だに明らかになっていないが、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの基礎疾患や遺伝的素因など様々な因子が交絡しており、特にメタボリックシンドロームを合併している患者は NASH の発症に注意が必要である。遺伝的素因については、日本人と欧米人の NASH 患者における遺伝的素因の相違により、NASH の発症および病態進展に重要な影響を及ぼす可能性があるとの報告がある。NASH から HCC への疾患進行に関して、日本人 NASH 患者にみられる一塩基多型の変異による、肝疾患進行リスクが報告されており、欧米人 NASH 患者と比較して、NASH から肝疾患進行までにかかる期間が短い可能性が示唆されている。そして、米国において NASH は重要な肝疾患と認識され既に 10 年経過しているが、本邦において NASH の実態は未だ十分に解明されていない。

本論文は 5 章で構成されている。第 1 章では、NASH の疾患概要及び疫学について概説し、NASH の Disease Burden の重要性を示した。NASH は組織学的に、炎症性細胞浸潤や肝線維化の存在によって NAFL と鑑別されるが、組織学的検査として肝生検を必須とするため、非侵襲的な確定診断は困難である。臨床において、NASH に起因する HCC や肝不全の発生率及びその危険因子の解明は重要とされるが、肝生検は入院下での実施が必要となり、NASH と確定診断される患者数は少ない。そのため、本邦における大規模コホート研究の実施は困難であり、本邦の NASH 関連 HCC の実態は不明である。2019 年の後ろ向き研究によると、1991 年では HCC のうち約 90%が B 型又は C 型肝炎ウイルスが起因の発癌であり、B 型又は C 型肝炎ウイルスに起因しない発癌（非 B 非 C 型 HCC）は約 10%のみであったが、近年は大きく傾向が異なっていることが示されている。2015 年では、ウイルス型肝炎による HCC の発症は制御され、B 型又は C 型肝炎ウイルスが起因の発癌は約 70%に留まった一方で、非 B 非 C 型 HCC の増加が著しく約 30%に達した。HCC 以外にも、NASH から LC などの肝疾患に進行した報告も近年増加しており、本邦における NASH 患者数及び NASH から LC や HCC に進行した患者数の調査及び肝疾患の進行によってかかる医療費の実状を明らかにすることが重要と考えられた。これより第 3 章及び第 4 章において、本邦のリアルワールドデータベース（RWD）を用いて、NASH の実態を医療費及び合併症の相関など多角的な調査を行うこととした。

第 2 章では、日欧米における NAFLD/NASH の診断・治療ガイドラインを調査し、日米欧におけるガイドラインの差異を検討した。さらに、2020 年 6 月 1 日時点で ClinicalTrials.gov に登録されている NASH 対象臨床試験及び開発製剤を調査し、NASH 治療薬の開発状況を分析するとともに、各事例を詳細に検討し、NASH 治療薬の開発を進める上での課題を抽出した。欧州では肥満症、2 型糖尿病

(T2DM)、代謝疾患系等の高リスク患者に対して積極的に NAFLD/NASH のスクリーニングを推奨していたが、日米では実施されていないことが明らかとなった。NASH に対する治療として T2DM、高血圧、高コレステロール血症等の基礎疾患に対する治療の有効性が認められ、NASH の治療パラダイムは日欧米でほぼ一致していたが、いずれの薬剤も本邦では NAFLD/NASH に対する保険適用は認められていなかった。治療薬の開発では Phase II 及び III 試験は 42 試験であったが、17 試験 (40%) が開発中止となっていた。その理由を調査したところ、少なくとも 7 試験 (41%) が有効性の未達で失敗に終わっており、開発中止理由のうち最多であった。多くの試験で線維化が進行した段階の NASH を対象としており、線維化が進行した NASH に対する治療薬の開発は非常に困難であることが示唆された。また、治療の有効性を確認するための肝生検の実施並びに正確な評価が度々困難であること、本邦での臨床試験がほとんど進んでいないことも重要な課題と考えられた。

第 3 章では、日本人 NAFLD/NASH 患者が LC もしくは HCC に進行した場合の総医療費の推移を、RWD を用いて分析し、評価した。Japan Medical Data Center (JMDC) Claims Database に含まれる 2005 年～2019 年までの NAFLD/NASH 患者 185,121 人のレセプトデータから本研究の組み入れ基準に合致した 136,718 人の医療費 (入院、外来、調剤) を調査し、LC に進行した 313 人及び HCC に進行した 146 人の医療費の推移を比較し分析した。NAFLD/NASH 診断前後の半年間における、1 ヶ月あたりの患者 1 人にかかる総医療費の増加は、NAFLD/NASH 患者で平均 11,958 円であったが、LC 患者では 39,541 円、HCC 患者では 130,473 円であり、統計学的に有意な増加を認めた ( $p < 0.0001$ )。また診断前後の 6 年間の総医療費は NAFLD/NASH 患者で 1,268,647 円、LC 患者で 3,341,440 円、HCC 患者で 3,589,103 円と LC もしくは HCC 患者で明らかに高額であった。本研究は、本邦における NAFLD/NASH 患者の医療費に関する RWD による初めての分析であり、NAFLD/NASH 患者が LC もしくは HCC に進行することにより、統計学的にも有意に医療費が高額化することを明らかにした。この分析結果は米国での類似の調査報告と比較して、同様の傾向にあることも確認された。

第 4 章では、第 3 章で得られた結論をもとに、LC もしくは HCC 患者での医療費増加の詳細な解析を行った。また NAFLD 全患者への治療介入は人数的に現実的でないため、高度 NASH、LC、HCC へと推移する患者の特定を試みた。第 3 章と同じ期間に NAFLD/NASH と診断された患者よりアルコール依存症、アルコール性肝疾患、中毒性肝疾患、ウイルス性肝炎、ウィルソン病、自己免疫性肝炎、ゴーシェ病、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、原発性胆汁性胆管炎、ヘモクロマトーシス、原発性硬化性胆管炎及び肝臓以外の悪性腫瘍を除外し、NAFLD/NASH、LC 及び HCC 患者の人口統計学的特性及び臨床的特性、各肝疾患の診断日より前後 1 年間の総医療費と医療資源利用のデータを調査した。また、1 年間の患者 1 人当たりの平均入院期間及び入院率、外来来院日数、及び処方箋受付回数 の算出及び患者 1 人あたりの 7 年間の平均累積医療費の算出を行った。1 年間あたりの患者 1 人にかかる総医療費は、NAFLD/NASH で平均 146,096 円、LC では 399,425 円、HCC では 842,875 円で

あり、NAFLD/NASH の医療費と比べ LC もしくは HCC の医療費で統計学的に有意に高額であり、さらに LC の医療費と比べ HCC の医療費が有意に高額となった。本研究において HCC 患者では、NAFLD/NASH もしくは LC 患者よりも平均年間入院及び外来費用が著しく高い傾向にあり、NAFLD/NASH の診断前後では、入院率及び入院費用増加率はそれぞれ 150%及び 148%増加したのと比較して、HCC 診断前後では、入院率の増加は 580%、入院費用増加率は 853%と大きく増加した。NAFLD/NASH 診断後に比べて LC 診断前の患者において総医療費が増加していたが、その原因として、LC 診断前の年間入院日数は 1.66 日と NAFLD/NASH 診断後の年間入院日数 0.83 日の約 2 倍に増加している影響が考えられた。NAFLD/NASH 患者の合併症については、より重度の肝疾患を有する患者において、合併率が高い傾向にあることが示唆され、LC 患者の 13.1% 及び HCC 患者の 20.8% が T2DM、高血圧及び高脂血症の 3 つすべてを合併しており、全患者のうち 61%超が T2DM、高血圧又は高脂血症の合併症を少なくとも一つ合併していた。JMDC は高齢患者のデータが乏しいため、真の NAFLD/NASH 有病率と医療費を過小評価している可能性が考えられ、NAFLD/NASH 患者にかかる医療費はさらに高いと推測される。さらに肝疾患進行状態、年齢、及び合併症の各因子が与える医療費の影響を考察するため、多変量モデルを用いた解析を行った結果、NAFLD/NASH の患者と比較して LC もしくは HCC と診断された患者はそれぞれ cost ratio は 1.61 倍及び 3.01 倍であり、心血管疾患 (CVD) 及び T2DM などの合併症がすべての肝疾患での医療資源の利用及び医療費に影響を及ぼしていることがわかった。NAFLD/NASH は CVD や T2DM との関連が報告されているが、本研究ではさらに高血圧、腎機能不全、腹痛、貧血及び感染症が年間医療費の増加に関与する結果が認められ、特に医療費の増加に関与している合併症は第 1 に CVD であり、次いで T2DM であった。ただし、米国で報告されている肥満症の合併については明らかになっていない。

第 5 章では、第 2 章から第 4 章までの研究結果をもとに、NAFLD/NASH から LC、HCC へと移行する患者のリスク因子の設定、NAFLD/NASH の診断及び治療介入のタイミングに関する提言を行った。本邦において患者増加が見込まれる NAFLD/NASH の早期診断と早期の治療介入は医療費の高額化に繋がる LC、HCC への進行を抑制して患者及び社会的経済負担の軽減に有効であると言える。

本研究は、本邦においてはじめて RWD を用いた分析により NAFLD/NASH 患者の医療費の推移を明らかとし、特に LC もしくは HCC に進行することによる医療費の高額化を明らかとした、非常に有意義なものとする。また、多変量解析によって NAFLD/NASH と各合併症との相関を定量化することで、早期に治療介入を行うべき NAFLD/NASH 患者の選択に対する重要な知見が示された。NAFLD/NASH 患者の増加が見込まれる現在、NASH 治療薬の開発が急務であり、NASH の早期診断と治療介入の実現が求められる。現在開発中の NASH 治療薬が承認された際には、治療薬の薬価及び臨床試験の治療期間データを解析し、NASH から肝疾患の進行予防にかかる治療費用及び治療期間の検討を行う必要があると考えられ、本研究の成果が役立つことが期待される。

## List of research achievements for application of Doctor of Biomedical Science, Waseda University

Full Name : 長谷川 健

seal or signature

Date Submitted(yyyy/mm/dd) : 2021/02/08

種類別 (By Type)	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む) (theme, journal name, date & year of publication, name of authors inc. yourself)
論文	<p>○ 1) High healthcare cost burden for liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) progression within nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients in Japan: a real-world data study using a claims database, Regulatory Science of Medical Products, January 2021. 11(1): p. 3-12. <b>K Hasegawa</b>, A Aruga,</p>
その他 (講演)	<p>1) Effect of filgotinib on pain in patients with rheumatoid arthritis: Results from the FINCH program ACR Convergence 2020 - American College of Rheumatology, November 2020 P C Taylor, A Kavanaugh, P Nash, J Pope, B Bartok, <b>K Hasegawa</b>, S Rao, S Strengholt, R Westhovens</p> <p>2) Filgotinib Improved Work Productivity and Activity Impairment in Patients with Rheumatoid Arthritis who are Methotrexate-naïve: Results from the FINCH-3 Study ACR Convergence 2020 - American College of Rheumatology, November 2020 Z Younossi, S J Lee, <b>K Hasegawa</b>, T Hendriks, A Boonen, B Combe, D Walker, R Alten</p> <p>3) Filgotinib provided rapid and sustained improvements in functional status, pain, and health-related quality of life, and reduced fatigue over time in patients with rheumatoid arthritis who are methotrexate-naïve: Results from the FINCH 3 study EULAR 2020 – Annual European Congress of Rheumatology, June 2020 R. Alten, W. Rigby, A. Pechonkina, Z. Yin, <b>K. Hasegawa</b>, T. Hendriks, T. Atsumi, R. Westhovens</p> <p>4) High prevalence of infection-related comorbidities among Japanese Rheumatoid Arthritis patients treated with csDMARDs or bDMARDs: A claims database analysis 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020年8月 K. Yamaoka, <b>K. Hasegawa</b>, M. Christoph-Schubel, H. Hu</p> <p>5) Prevalence of age-related comorbidities among Japanese Rheumatoid Arthritis patients who initiated their first DMARD treatment: A claims database analysis 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2020年8月 A. Morinobu, <b>K. Hasegawa</b>, M. Christoph-Schubel, H. Hu</p> <p>6) Prevalence of neuropsychiatric conditions among HIV positive compared to HIV negative commercially insured individuals in 2017 第33回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019年11月 J Cohen, A Beaubrun, <b>K Hasegawa</b>, R Wade, D M. Hines</p> <p>7) Incidence and Risk of Major Depression and Suicidal Ideation in US Veterans with and without HIV 第33回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019年11月 SS Sutton, J Magagnoli, JW Hardin, A Beaubrun, L Hsu, <b>K Hasegawa</b>, B Edun, H Cummings</p> <p>8) Real-world Persistence for Newly Prescribed HIV-1 Treatment: Single Versus Multiple Tablet Regimen Comparison 第33回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019年11月 J Cohen, A Beaubrun, <b>K Hasegawa</b>, R Bashyal, A Huang, T Huang, O Baser</p> <p>9) Estimation of the Incremental Lifetime Cost of HIV Compared to a HIV-Uninfected Population 第33回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019年11月 J Cohen, A Beaubrun, <b>K Hasegawa</b>, Y Ding, D M. Hines</p>