

費用対効果分析と臨床試験報告の整合性に関するレビューと考察：
心臓遺伝子検査の介入

東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学
田倉智之

1. 背景と目的

心血管疾患は、遺伝的要因と環境的要因の組み合わせによって発症する [1]。「心不全」は一般的な表現型であるが、発症の時期や重症度は症例によって異なる。したがって、ゲノム分析を使用して病原性多様体を特定すると、遺伝情報に基づいて病状を階層化し、個別の治療介入が実現する可能性がある。心臓遺伝学研究の臨床応用と発展には、研究開発投資、インフラ開発、追加の検査と診断の費用など、新たな経済的負担が生じており、これらの要因の社会経済的影響も考慮する必要がある。そこで本研究 [2] では、遺伝情報に基づく心血管疾患治療の費用対効果に関する研究を概観し、心臓遺伝学の経済的影響を評価する方法を検討した。

経皮的冠動脈インターベンション (PCI, スtent留置術) は、狭心症などの虚血性心疾患に対して広く使用されている血行再建術であり、抗血小板療法により手術後の血小板凝集が抑制される。アデノシン二リン酸 (ADP) P2Y₁₂ 受容体阻害剤とアスピリンが最も一般的に使用される治療法 (DAPT) であるが、ADP (P2Y₁₂) 受容体阻害剤の薬理遺伝学的作用機序については、CYP2C19 を含めた議論 (検証) が長らく続いている。すなわち、患者が CYP2C19 機能喪失 (LOF) 対立遺伝子を保有しているかどうかに基づいて、どの介入 (薬物療法など) が適切であるかを決定するプロトコルが検討されている [3]。

以上を踏まえ、本研究では、CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択 (遺伝子型に基づく治療法: GGT) の費用対効果を系統的にレビューして、その結果をこの分野における医療経済評価手法のあり方を検討する材料として活用した。すなわち、この研究は医療経済学のエビデンスを統合し、CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく P2Y₁₂ 阻害剤の選択に焦点を当て、心臓遺伝学に関連する医療の経済的要因に関する議論を進めることを目的とした。さらに、得られた情報に基づいて、循環器診療の臨床動向を考慮しながら心臓遺伝学の特徴に焦点を当てつつ、費用対効果評価の方法論について検討した。

2. 研究の方法

この研究では、PubMed (National Center for Biotechnology Information) を通じてアクセスできる MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) データベースを使用した。検索キーワードは、対象疾患 [心因性疾患または虚血性心疾患]、

関連技術 [PCI または抗血小板療法]、評価技術 [遺伝子型ガイド療法または CYP2C19]、評価方法 [費用対効果または医療経済性]に関するものとした。対象期間は、2012 年 1 月から 2023 年 6 月までとした。文献数が限られることを想定したうえで、文献を選択するための基準は、適切に設計されたコホート研究よりも高いエビデンスレベルに設定された。文献の選定にあたっては、系統的レビュー論文の構成文献との重複を極力避けた。また、費用対効果分析の特性を考慮し、モデル計算（エビデンスのレベルを議論できないシミュレーション研究）に関する報告書も含めた。英語以外の言語で出版された研究は除外された。検索プロセスでは、キーワードを使用してデータベースを調査し、検索戦略と論文要約に基づいて結果が絞り込まれた。抗血小板療法の研究を選択する際には、患者の背景や薬物療法に関連する条件は設定されなかった。この研究は厳密な系統的レビューではなかったが、「the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Statement」(PRISMA、2020) に従って実施された。

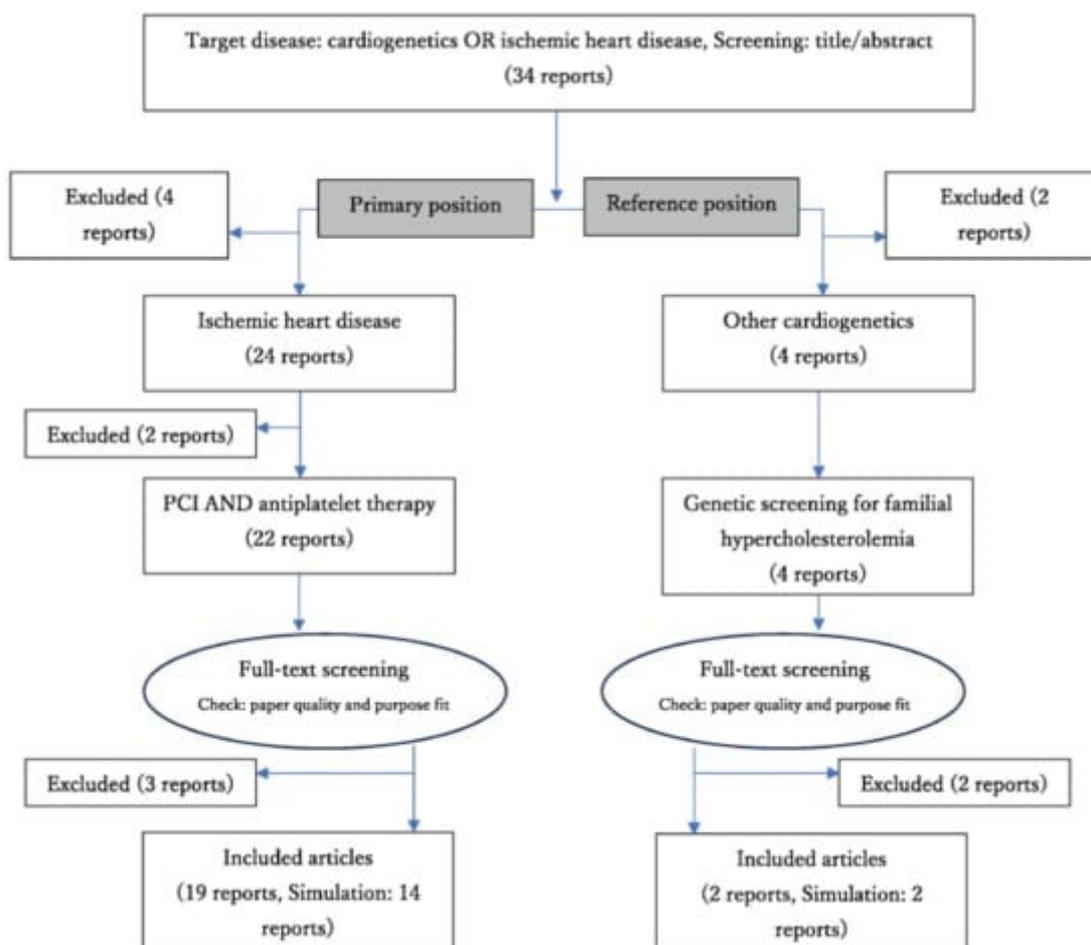
試行的で予備的なアプローチを採用したこの研究の論文検索の主たるクエッションは、「CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく P2Y12 阻害剤選択の費用対効果は優れているか?」であった。副次的なクエッションは、「過去の費用対効果分析の報告は最近の臨床試験結果と整合しているか?」とされた。その背景として、次のような傾向が認められていた。最近の一部の研究では、CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択 (GGT) の有用性を否定していた[4]。したがって、仮に費用対効果が良いという結果が散見する場合、これらの対照的な結果については、このトピックに関する最新情報を使用して検討する意義がある。さらに、初回 PCI を受けている患者において、CYP2C19 遺伝子型に基づいて経口 P2Y12 阻害剤を選択する戦略は、12 か月間での血栓性イベントに関して、チカグレロルまたはプラスグレルによる標準治療より非劣性（出血の発生率が低い）であったことを示す報告もあった [5]。これらの追加の臨床効果が変わらないか最小限である場合、臨床効果と介入費用の増加との間のバランスが医療経済学の論点となる。言い換えれば、応用される費用対効果の分析手法が、そのような課題に適切に対処できるかどうかを検討することも望まれる。

3. 研究の結果

本研究では、文献レビューの過程において、心臓の遺伝学に関連する 34 件の医学報告（虚血性心疾患に関する報告を含む）が特定された（図 1）。このうち 13 件は、研究内容やデザインにより除外された。2つの研究は家族性高コレステロール血症 (FH) に基づいた治療戦略の医療経済学を対象とていたが、他の研究は CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づいた薬剤選択の費用対効果 (GGT) に焦点を当てた報告となっていた。それらを踏まえて本研究においては、PCI 後の抗血小板療法に関連する 19 件の報告を整理の対象とした。また、心臓遺伝子の医療経済評価の手法の考察の参考として、FH の遺伝子スクリー

ニングに関する 2 件の報告も整理を行った [6-24]。

図 1. セミレビューのフロー



(出典) 文献 2

PCI 後の GGT 介入（抗血小板療法を含む）に関する論文は、2 件のレビュー論文、1 件の RCT（シミュレーション研究への適用）、2 件のコホート研究、および 14 件のシミュレーション（モデル計算）で構成されていた（表 1）。費用対効果の評価には、18 件の論文で 質調整生存年（QALY）を使用した費用対効果分析が適用されていた。ADP（P2Y12）受容体阻害剤のうち、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロルはそれぞれ 18 件、14 件、13 件の報告で認められた。多くの研究では、ベースラインとして一般的なクロピドグレル DAPT グループと、CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択（GGT）グループを使用して医療経済学を評価していた。分析期間は、12 か月以上が大多数であった。治療戦略と患者の特徴に関しては、心筋梗塞に対する初回 PCI が多かった（表 2）。FH の遺伝子スクリーニングに関する 2 つの論文は、シミュレーション（モデ

ル計算)に基づく費用対効用分析(CUA)だった。

表1. 文献レビュー結果(論文数); CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択

Item	ADP (P2Y12) Receptor Inhibitor			Analysis Method	
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cost-Utility Analysis	Cost-Effectiveness Analysis
Systematic review or meta-analysis	2 (11.1)	2 (14.2)	2 (15.3)	2 (11.1)	2 (66.6)
Randomized control trial	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.6)	1 (5.5)	0 (0.0)
Cohort study	2 (11.1)	1 (7.1)	1 (7.6)	2 (11.1)	0 (0.0)
Simulation (model calculation)	14 (77.7)	10 (71.4)	9 (69.2)	13 (72.2)	1 (33.3)
Total amount	18	14	13	18	3

Note: There was some overlap between groups. The list of systematic reviews includes simple reviews. Figures in parentheses are percentages. No meta-analysis was reported.

(出典) 文献2

表2. 調査した文献と概要のリスト(シミュレーション研究は除く)

Number and Author	Publish Year	Study Region (Country)	Treatment Strategy and Patients (Number of Reports)	Study Design	Analysis Type and Outcome, Result, and Conclusion	Analysis Period	ADP (P2Y12) Receptor Inhibitor as DAPT
1 Sawsan AlMukdad, et al. (Reference: [6])	2020	-	13 reports (the target literature was simulation study)	Systematic review	Cost-utility analysis: Qaly, Cost-effectiveness analysis: MACE Prasugrel [ICUR: 24,617 (NZD/Qaly)—4200 (US\$/Qaly) ICER: US\$4200, dominant], Ticagrelor [ICUR: dominant, 42,546 (US\$/Qaly)—22,821 (US\$/Qaly)]	-	Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor
2 Minghuan Jiang, et al. (Reference: [34])	2015	-	7 reports (the target literature was simulation study)	Review	Cost-utility analysis: Qaly, Cost-effectiveness analysis: clinical events ICUR: dominant, two reports were included in which ticagrelor was superior to GGT [42,546 (US\$/Qaly), 22,821 (AUD/Qaly)].	-	Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor
3 Daniel M F Claassens, et al. (Reference: [26])	2022	Netherlands	Number of set cases: 1000 patients, RCT: 2700 patients scheduled with ST-segment elevation myocardial infarction who undergo primary PCI	Model calculation based on RCT (clinical effects are based on RCT data)	Cost-utility analysis: Qaly; clinical events (death, [recurrent] myocardial infarction, definite stent thrombosis, stroke, and platelet inhibition and patient outcomes major bleeding) ICUR: Dominant	12 months	Prasugrel, Ticagrelor
4 Vasilios Fragoulakis, et al. (Reference: [30])	2019	Spain	In 549 patients diagnosed with coronary artery disease followed by PCI	Cohort study	Cost-utility analysis: Qaly ICUR: Dominant [Autility: 0.0067 (Qaly), ΔCost: -234 (€)]	12 months	Clopidogrel
5 B. A. L. M. Deiman, et al. (Reference: [33])	2016	Netherlands	In 3210 patients who were scheduled for elective PCI (Patients with ST-segment elevation myocardial infarction who received primary PCI were not included.)	Cohort study	Cost-utility analysis: Qaly ICUR: <10,000 (€/Qaly)	18 months	Clopidogrel, Prasugrel

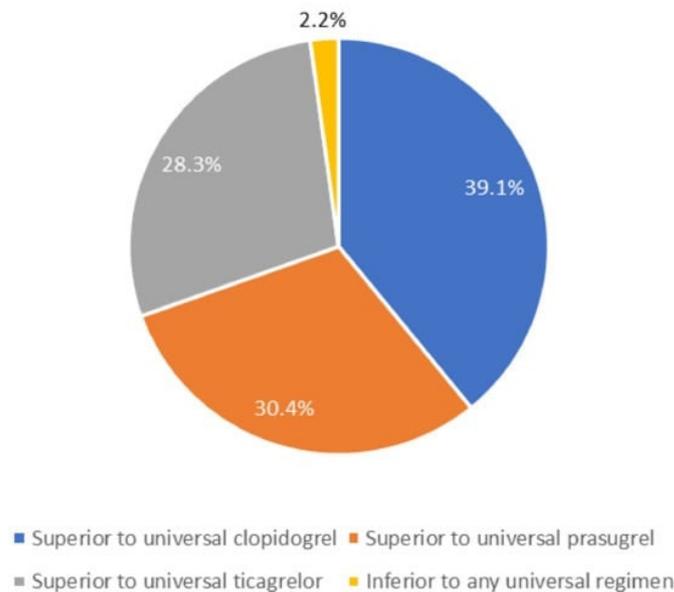
DAPT: dual antiplatelet therapy. MACE: major adverse cardiovascular events. RCT: randomized control trial. ICUR: incremental cost-utility ratio. PCI: percutaneous coronary intervention. GGT: genotype-guided therapy. Note: The category RCTs refers to studies on model analysis as an extension of RCTs for convenience.

(出典) 文献 2

多くの場合、GGT 介入群の治療成績 (QALY が指標) は、一般の DAPT 群と比較して改善するか、治療費が減少した。選択されているすべての論文において、CYP2C19 LOF 対立遺伝子 (GGT) 治療戦略に基づいた薬剤選択は、ユニバーサルクロピドグレル、ユニバーサル プラスグレル、またはチカグレロルに基づくものよりも費用対効果が良かった (図 2)。GGT グループの ICUR は概ね 50,000 (US\$/Qaly) 未満だった。GGT 介入が最も高い費用対効果を示し、次にクロピドグレル (ジェネリックを含む)、チカグレロル、プラスグレルが続いた。調査期間が長かったため、薬剤の世代変遷が結果に影響を与えた可能性があった。また、いくつかの報告 (総説論文) では、チカグレロルの費用対効果が高いことを示唆していた。

図 2. 遺伝子型に基づく治療 (CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択) の費用対効果の結果

GGT cost-effectiveness results
(composition by drug: overlap with each other)



GGT: 遺伝子型に基づく治療法
(出典) 文献 2

4. 研究の考察

この研究は、PCI 後の抗血小板療法 (GGT; CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択) の費用対効果を判定し、関連するエビデンスをまとめることに焦点を当てて、心臓遺伝学の医療経済学を調査することを目的とした。研究の結果、CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択は、関わる全ての普遍的なレジメンと比較して優れており、臨床経済的利益をもたらすことが示された。

いくつかの研究によると、CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択は、臨床的意義が無いことが示された [4,5]。これらと対照的に本研究は、遺伝子型に基づく治療の費用対効果が優れていることを示していた。両者の結果の違いは、臨床的利益と経済的利益の両方を含む費用対効果の特性、および最新の報告のアップデート (タイムラグ) の影響、が背景にあると考えられる。言い換えれば、臨床転帰に変化がないにもかかわらずコストが削減されると費用対効果が向上するため、費用最小化分析として診療介入の経済的パフォーマンスが向上し、この研究で提示された結論につながったと想像される。さらに、シミュレーション研究には、複数の研究の結果 (被験対象または比較対照の平均値など) を外挿する計算アプローチが含まれていた。したがって、臨床試験ではグループ間に統計的に有意な差が示されない場合でも、外挿算定の過程で大きな変動が特定される場合があるとも想像された。関わるエビデンスのレベルに限界があることも踏まえて、これらの傾向

(アプローチ) に対しては、感度分析などの追加手法を応用して検証する意義が高いと考えられる。

シミュレーション研究は、本研究のテーマ以外の費用対効果に関連する研究においても、高い構成割合を占めており、このことが費用対効果の研究分野における大きな特徴となっている。その背景として、モデル計算を含むシミュレーション研究は、利害関係者が特定の条件の下で合理的な意思決定を行うための効果的なアプローチであることが挙げられる。したがって、関わる手法は心臓遺伝学など臨床応用が十分に進んでいない新しい診療介入について、政策的観点からの医療経済評価を構築するのに適している。一方で、シミュレーション研究の報告が組み込まれた本研究の知見によると、対象となる介入技術が臨床現場で広く展開され、医療ガイドラインなどに反映することが検討される場合には、因果推論に基づいたエビデンスのレベルを議論する必要性が生じると理解される。そのため、シミュレーション研究の結果や関わる仮説は、臨床試験を通じてさらに検証されることも不可欠と推察される。また、シミュレーション研究をより精度高く活用するためにも、良好な研究デザインによる臨床試験の結果が必要と考えられる。

5. 研究の結論

心臓遺伝学の医療経済的な評価の可能性に関する研究は、この分野の研究開発、臨床応用の状況なども背景に、まだ初期段階にある。ただし、特定の分野（遺伝子スクリーニングや遺伝子に基づく治療選択による適用者の特定など）では研究結果が蓄積され始めている。PCI 後の抗血小板療法（GGT; CYP2C19 LOF 対立遺伝子に基づく薬剤選択）は、相当数の研究報告があり、費用対効果が非常に優れている。また、費用対効果分析手法は、当該分野への適用において技術的な制限はないと考えられる。しかし、正確な意思決定とメタ分析をさらに促進するためには、質の高い臨床研究が不足している状況にある。

文献

1. Walter, C.W. Balancing lifestyle and genomics research for disease prevention. *Science* 2002, 296, 695–698.
2. Takura T. Consideration of the Medical Economics of Cardiac Genetics, Focusing on the Cost-Effectiveness of P2Y12 Inhibitor Selection Based on the CYP2C19 Loss-of-Function Allele: A Semi-Systematic Review. *Cardiogenetics*. 2024; 14(2):59-73.
3. Beitelshes, A.L.; Thomas, C.D.; Empey, P.E.; Stouffer, G.A.; Angiolillo, D.J.; Franchi, F.; Tuteja, S.; Limdi, N.A.; Lee, J.C.; Duarte, J.D.; et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in diverse clinical settings. *J. Am. Heart Assoc.* 2022, 11, e024159.
4. Pereira, N.L.; Farkouh, M.E.; So, D.; Lennon, R.; Geller, N.; Mathew, V.; Bell, M.; Bae,

- J.H.; Jeong, M.H.; Chavez, I.; et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: The TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2020, 324, 761–771.
5. Claassens, D.M.F.; Vos, G.J.A.; Bergmeijer, T.O.; Hermanides, R.S.; van't Hof, A.W.J.; van der Harst, P.; Barbato, E.; Morisco, C.; Tjon Joe Gin, R.M.; Asselbergs, F.W.; et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1621–1631.
 6. AlMukdad, S.; Elewa, H.; Al-Badriyeh, D. Economic evaluations of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared to the universal use of antiplatelets in patients with acute coronary syndrome: A systematic review. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2020, 25, 201–211.
 7. Dong, O.M.; Friede, K.A.; Chanfreau-Coffinier, C.; Voora, D. Cost-Effectiveness of CYP2C19-Guided P2Y12 Inhibitors in Veterans Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 2023, 9, 249–257.
 8. Claassens, D.M.F.; van Dorst, P.W.M.; Vos, G.J.A.; Bergmeijer, T.O.; Hermanides, R.S.; van't Hof, A.W.J.; van der Harst, P.; Barbato, E.; Morisco, C.; Tjon Joe Gin, R.M.; et al. Cost effectiveness of a CYP2C19 genotype-guided strategy in patients with acute myocardial infarction: Results from the POPular genetics trial. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2022, 22, 195–206.
 9. Panattoni, L.; Brown, P.M.; Te Ao, B.; Webster, M.; Gladding, P. The Cost Effectiveness of Genetic Testing for CYP2C19 Variants to Guide Thienopyridine Treatment in Patients with Acute Coronary Syndromes: A New Zealand Evaluation. *Pharmacoeconomics* 2012, 30, 1067–1084.
 10. Limdi, N.A.; Cavallari, L.H.; Lee, C.R.; Hillegass, W.B.; Holmes, A.M.; Skaar, T.C.; Pisu, M.; Dillon, C.; Beitelshees, A.L.; Empey, P.E.; et al. Cost-Effectiveness of CYP2C19-Guided Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention Informed by Real-World Data. *Pharmacogenomics J.* 2020, 20, 724–735.
 11. AlMukdad, S.; Elewa, H.; Arafa, S.; Al-Badriyeh, D. Short- and Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of CYP2C19 Genotype-Guided Therapy, Universal Clopidogrel, Versus Universal Ticagrelor in Post-percutaneous Coronary Intervention Patients in Qatar. *Int. J. Cardiol.* 2021, 331, 27–34.
 12. Fragoulakis, V.; Bartsakoulia, M.; Díaz-Villamarín, X.; Chalikiopoulou, K.; Kehagia, K.; Ramos, J.G.S.; Martínez-González, L.J.; Gkotsi, M.; Katrali, E.; Skoufas, E.; et al.

- Cost-Effectiveness Analysis of Pharmacogenomics-Guided Clopidogrel Treatment in Spanish Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Pharmacogenomics J.* 2019, 19, 438–445.
13. Wang, Y.; Yan, B.P.; Liew, D.; Lee, V.W.Y. Cost-Effectiveness of Cytochrome P450 2C19 *2 Genotype-Guided Selection of Clopidogrel or Ticagrelor in Chinese Patients with Acute Coronary Syndrome. *Pharmacogenomics J.* 2018, 18, 113–120.
 14. Jiang, M.; You, J.H. CYP2C19 LOF and GOF-Guided Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017, 31, 39–49.
 15. Deiman, B.A.; Tonino, P.A.; Kouhestani, K.; Schrover, C.E.; Scharnhorst, V.; Dekker, L.R.; Pijls, N.H. Reduced Number of Cardiovascular Events and Increased Cost-Effectiveness by Genotype-Guided Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions in the Netherlands. *Neth. Heart J.* 2016, 24, 589–599.
 16. Jiang, M.; You, J.H. Review of Pharmacoeconomic Evaluation of Genotype-Guided Antiplatelet Therapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015, 16, 771–779.
 17. Patel, V.; Lin, F.J.; Ojo, O.; Rao, S.; Yu, S.; Zhan, L.; Touchette, D.R. Cost-Utility Analysis of Genotype-Guided Antiplatelet Therapy in Patients with Moderate-to-High Risk Acute Coronary Syndrome and Planned Percutaneous Coronary Intervention. *Pharm. Pract.* 2014, 12, 438.
 18. Lala, A.; Berger, J.S.; Sharma, G.; Hochman, J.S.; Scott Braithwaite, R.; Ladapo, J.A. Genetic Testing in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cost-Effectiveness Analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2013, 11, 81–91.
 19. Reese, E.S.; Daniel Mullins, C.; Beitelshes, A.L.; Onukwugha, E. Cost-Effectiveness of Cytochrome P450 2C19 Genotype Screening for Selection of Antiplatelet Therapy with Clopidogrel or Prasugrel. *Pharmacotherapy* 2012, 32, 323–332.
 20. Kazi, D.S.; Garber, A.M.; Shah, R.U.; Dudley, R.A.; Mell, M.W.; Rhee, C.; Moshkevich, S.; Boothroyd, D.B.; Owens, D.K.; Hlatky, M.A. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2014, 160, 221–232.
 21. Kim, K.; Touchette, D.R.; Cavallari, L.H.; Ardati, A.K.; DiDomenico, R.J. Cost-Effectiveness of Strategies to Personalize the Selection of p2y12 Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2019, 33, 533–546.
 22. Jiang, M.; You, J.H. CYP2C19 Genotype plus Platelet Reactivity-Guided Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome Patients: A Decision Analysis.

- Pharmacogenet. Genom. 2015, 25, 609–617.
23. Jiang, M.; You, J.H. Cost-Effectiveness Analysis of Personalized Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Pharmacogenomics* 2016, 17, 701–713.
24. Johnson, S.G.; Gruntowicz, D.; Chua, T.; Morlock, R.J. Financial Analysis of CYP2C19 Genotyping in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy Following Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention. *J Manag Care Spec Pharm* 2015, 21, 552–557.

