

Micra 経力ターテルペーシングシステム(Micra AV)

に関する費用対効果評価 [第 1.0 版]

日本メトロニック株式会社
令和 4 年 7 月 13 日提出

本資料内容の無断転載・引用等の行為はご遠慮ください

【目次】

0. 要旨	5
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	9
1.1. 名称	9
1.2. 保険償還価格	10
1.3. 治療効果のメカニズム	10
1.3.1. 背景情報① 心臓のポンプ機能	10
1.3.2. 背景情報② 不整脈	11
1.3.3. 背景情報③ ペースメーカー	14
1.3.4. Micra AV の治療効果のメカニズム	30
1.4. 対象疾患	31
1.4.1. 保険適用となる疾患	31
1.4.2. 対象疾患	31
1.4.3. 対象疾患の疫学的性質	31
1.4.4. Micra AV を使用する患者数	31
1.4.5. Micra AV を使用する患者の主な年齢層や性別	31
1.5. 使用方法等	32
1.5.1. リードー体型ペースメーカー	32
1.5.2. 経静脈型ペースメーカー	32
1.6. 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	33
1.7. 主な有害事象	33
1.8. 他国の医療技術評価機関における評価結果	33
2. 費用効果分析における分析条件の設定	34
2.1. 分析対象とする集団	34
2.2. 比較対照	34
2.3. 分析の立場と費用の範囲	34
2.4. 効果指標	34
2.5. 分析期間	34
2.6. 割引率	35
2.7. 分析条件の設定の要約	35
3. 追加的有用性	36
3.1. クリニカルクエスチョン	36
3.2. システムティックレビュー	37

3.2.1.	臨床研究の組み入れ基準や除外基準	37
3.2.2.	使用したデータベース	38
3.2.3.	使用した検索式	38
3.2.4.	システムティックレビューの実施	39
3.3.	クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ] ...	47
3.4.	システムティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	47
3.5.	既存データの再解析	47
3.6.	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ].....	47
3.7.	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ].....	47
3.8.	追加的有用性の有無に関する評価	47
4.	分析方法の詳細	49
4.1.	分析方法	49
4.1.1.	費用対効果の算出方法	49
4.1.2.	モデルでを使用した仮定	50
4.2.	分析でを使用したパラメータ	51
4.2.1.	有効性・安全性等のパラメータの詳細	52
4.2.2.	QOL 値の詳細	53
4.2.3.	費用のパラメータの詳細	54
5.	分析結果	55
5.1.	基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果 ..	55
5.1.1.	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	55
5.1.2.	感度分析	55
5.1.3.	分析の妥当性の検討	60
5.1.4.	分析結果の解釈	61
5.1.4.	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	61
5.1.5.	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	61
5.2.	公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ].....	61
5.3.	その他の分析 [該当する場合のみ]	61
6.	再分析用のデータ	62
7.	実施体制	63
8.	参考文献	64

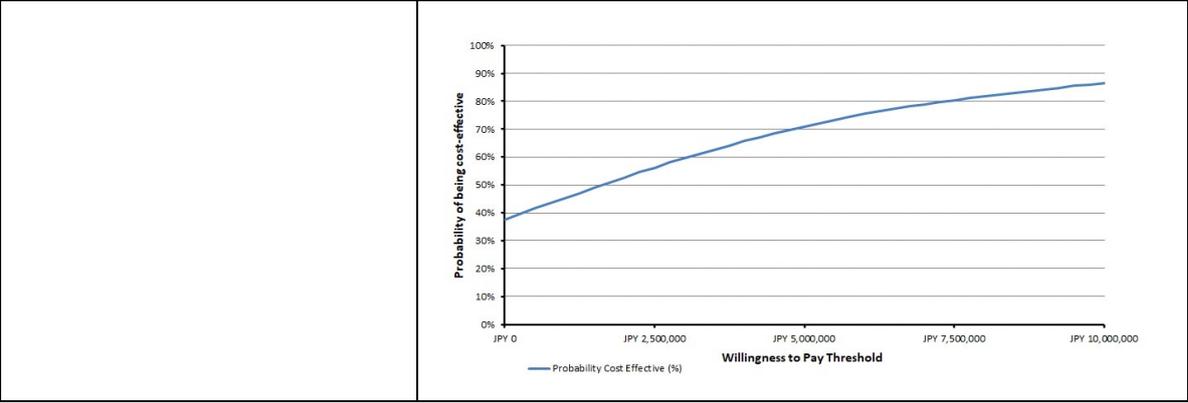
略語一覧

略語	正式表記
AV	Atrioventricular
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence Interval
CIED	Cardiovascular Implantable Electronic Device
CQ	Clinical Question
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQOL	Health-Related Quality Of Life
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases 10th Revision
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
JCS	Japanese Circulation Society
JHRS	Japanese Heart Rhythm Society
■	■
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NDB	National Database
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality Of Life
RCT	Randomized Controlled Trial

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	販売名「Micra 経カテーテルペースングシステム」の内、デュアルチャンバ型(VDD モードを実現可能)のリードー体型ペースメーカー。通称、Micra AV。 機能区分においては「112 ペースメーカー ⑤デュアルチャンバ・リードー体型ペースメーカー」。
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	他国における評価結果はなし。
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	心房細動を合併していないペースメーカー適応の房室ブロック患者のうち、経静脈ペースメーカーの留置を避けることが望ましい患者
比較対照技術名 [2.2 節]	DDD 経静脈ペースメーカー 機能区分においては「112 ペースメーカー ③デュアルチャンバ (IV 型)」。
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	公的医療の立場
使用する効果指標 [2.4 節]	QALY
設定した分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	2%
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 対象集団: 特定せず ➤ 介入: Micra AV を含むリードー体型ペースメーカー全て ➤ 比較対照: DDD 経静脈型ペースメーカーを含む経静脈型ペースメーカー全て ➤ アウトカム: 臨床的な有効性・安全性・HRQOL ➤ 研究デザイン: 全て ➤ 文献検索期間: 2022 年 5 月 31 日まで

<p>システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]</p>	<p>Micra AV の追加的有用性を検討するために、まずは DDD 経静脈型ペースメーカーに対する追加的有用性の有無をシステマティックレビューによって確認した。有効性については Micra AV と DDD 経静脈型において差があることは考えられず、比較した論文も存在しなかった。Micra AV と合併症プロファイルが同等の Micra VR と DDD 経静脈型ペースメーカーを含む経静脈型ペースメーカーを比較したデータは存在し、安全性、HRQOL において追加的有用性はあると判断された。</p>
<p>間接比較の結果 [3.7 節]</p>	<p>実施せず。</p>
<p>追加的有用性の有無 [3.8 節]</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>追加的有用性あり <input type="checkbox"/>「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」</p>
<p>費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]</p>	<p>費用対効果の算出にあたって本分析独自のマルコフモデルを作成した。効果は QALY で示され、最終的には Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカーを比較した ICER を算出した。</p> <p>モデルの起点は初回のペースメーカー植え込み入院とした。有効性の差は存在せず、合併症プロファイルだけが異なると仮定した。なお合併症発生率が異なることにより、死亡率、安心感に伴う植え込み後の HRQOL、合併症治療に伴う HRQOL 低下、合併症治療費用は異なる。</p> <p>合併症発生確率のパラメータは Micra AV のものは存在せず、同一の合併症プロファイルを有する Micra VR の市販後レジストリを用いた。</p>
<p>結果の概要 [5.1 節]</p>	<p>Micra AV を DDD 経静脈型と比較した結果、ICER は 2,364,658 円/QALY であった。これは 500 万円を下回る。また、一次元感度分析の結果の殆どが 500 万円以下であったこと、確率的感度分析において Micra AV の ICER が 500 万円/QALY となる可能性は 70.9%であったこと(以下、費用対効果需要曲線)。このことから、ICER の所属する確率が最も高い区間は 500 万円以下と考えられた。</p> <p><u>図表 費用対効果需要曲線</u></p>



ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント<input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下)<input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)<input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下)<input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超)<input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
-------------------------	--

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

対象となる医療機器は Micra AV である。その性質をまとめるために以下のように説明を行った。

1.1. 名称

対象となる Micra AV の販売名、一般的名称は以下である。

- 販売名: Micra 経カテーテルペースングシステム
- 一般的名称: 植込み型リードレス心臓ペースメーカー

なお、上販売名の製品は 2 モデルあり、対象となる医療機器は後者である。

- 製品コード: 0643169964587
 - ◇ 通称、Micra VR
 - ◇ 2017 年 9 月 1 日に保険収載されたシングルチャンバのリード一体型ペースメーカー
- 製品コード: 0763000544485(対象となる医療機器)
 - ◇ 通称、Micra AV
 - ◇ 2021 年 12 月 1 日に保険収載されたデュアルチャンバのリード一体型ペースメーカー

シングルチャンバ、デュアルチャンバ、リード一体型ペースメーカーについては 1.3. 節にて詳説。

図表 1. Micra AV 外観



1.2. 保険償還価格

Micra AV の保険償還価格、算定方式、加算率及び該当する機能区分を以下にまとめた。なお、類似機能区分は Micra VR の上市時に新設されたのちに他品目は保険収載されておらず、保険収載後の診療報酬改定でも償還価格に変更はなかった。

図表 2. Micra AV の保険償還価格⁽¹⁾

償還価格	算定方式	類似機能区分	加算率	該当する区分
1,170,000 円	類似機能区分比較方式	112 ペースメーカー (1) シングルチャンバ ^① リード一体型ペースメーカー	有用性加算 10%	112 ペースメーカー (2) シングルチャンバ ^① リード一体型ペースメーカー

1.3. 治療効果のメカニズム

Micra AV はペースメーカーの一種であり、デュアルチャンバ型のリード一体型ペースメーカーというのが主な特徴である。具体的には VVI モードしか実現できなかった Micra VR に心房センシング機能が付加されたことで、VDD モードが実現可能となった。Micra AV のメカニズムとして心房センシング機能について紹介する。さらに、背景情報として、心臓のポンプ機能、不整脈、ペースメーカーについて記載を行った。

1.3.1. 背景情報^①心臓のポンプ機能

1.3.2. 背景情報^②不整脈

1.3.3. 背景情報^③ペースメーカー

1.3.4. Micra AV のメカニズム

1.3.1. 背景情報^① 心臓のポンプ機能

心臓は血液を全身に送り出す、ポンプの役割をする臓器で、電気が流れて動く仕組みになっている。心臓が効果的に全身に血液を送り出すためには適切な順番とリズムで各部位が収縮することが重要であり、特に心房と心室が動くリズムが同期している(房室同期)が重要である。心臓上部の洞結節で生まれた電気が心房を収縮させ、房室結節を経由して心室を収縮させることで、心臓の各部位の収縮は行われる。詳細は以下にまとめた。

心腔内は上下左右で 4 つの部屋に分かれており、上を心房、下を心室と呼ぶ。更にそれぞれ、右を右心房、右心室、左を左心房、左心室と呼ぶ。血液が送り出される順番は以下のとおりである。

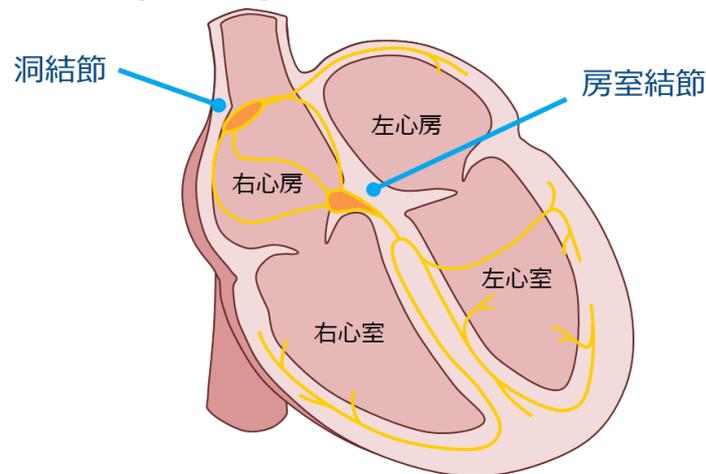
- 体循環: 酸素・栄養等の運搬のため血液が心臓から全身に送られる。
 - ◇ 左心室→動脈系→各組織→静脈系→右心房→肺循環
- 肺循環: ガス交換のため血液が心臓から肺に送られ、心臓に戻る。

◇ **右心室**→肺動脈→肺→肺静脈→**左心房**→体循環

心房と心室がある一定の時間において同期して収縮することにより、血液は血管内へ効率良く送り出されている。心房と心室が同期していることを房室同期と呼ぶ。

心臓のポンプ機能をもたらす筋肉の収縮は電氣的刺激からなる。心臓の電氣的興奮は洞結節から生じ、心房を収縮させ、房室結節を経由して心室の刺激伝導系を伝搬して心室を収縮させる。この流れを刺激伝導系と呼ぶ(図表 3)。

図表 3. 心臓の刺激伝導系(弊社作成)

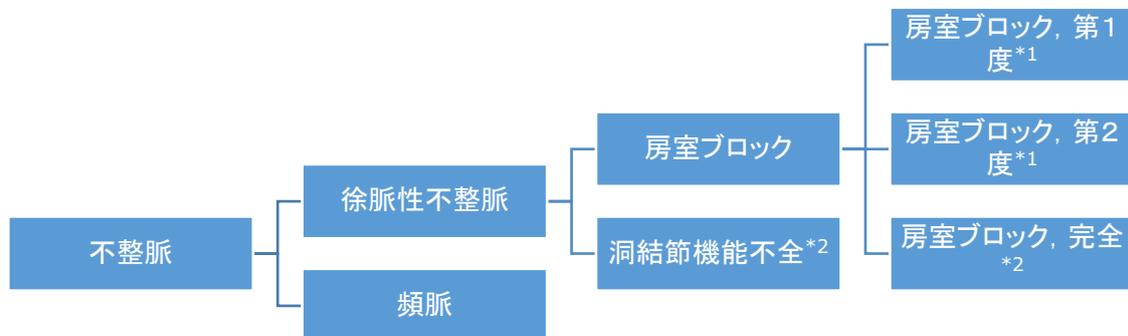


1.3.2. 背景情報② 不整脈

ペースメーカーは不整脈の一種である徐脈性不整脈に使用される医療機器であり、徐脈性不整脈は他に治療法が存在しない⁽²⁾。本項目で紹介する疾患分類を整理すると図表 4 のようになる。

不整脈の内、脈が遅くなる徐脈性不整脈には大きく 2 種類あり、房室ブロックと洞結節機能不全がある。房室ブロックは心室ペースティングだけで十分であるが、洞結節機能不全は心房ペースティングも必要である。徐脈性不整脈の全てがペースメーカーを植え込むのではなく疾患や症状の有無などで判断する。

図表 4. 不整脈の分類(弊社作成)



*1: 症状のある場合のみペースメーカー適応

*2: 症状の有無にかかわらずペースメーカー適応

(1) 不整脈の分類

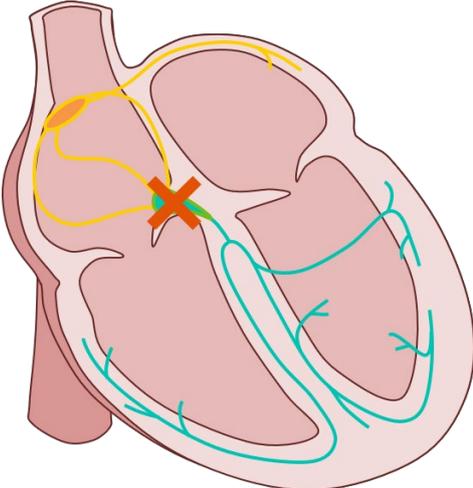
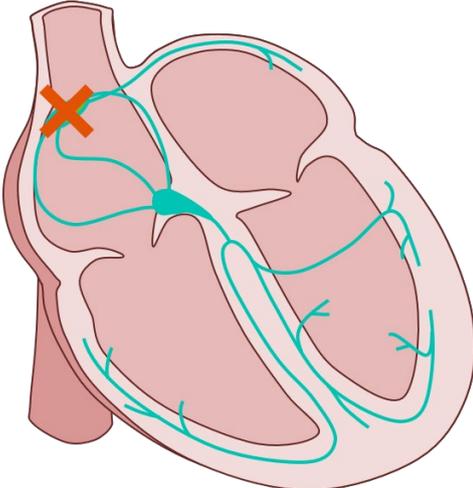
心臓は状況に合わせた一定のリズムを持って動いているが、脈がゆっくり打つ、速く打つ、または不規則に打つ状態となることがあり、それらを不整脈と呼ぶ。脈が1分間に50以下の場合には徐脈性不整脈、100以上の場合を頻脈と呼ばれる。

一般に脈拍が1分間に40以下になると、徐脈による息切れや、めまいなどの症状が出やすくなる⁽³⁾。一方、明らかな誘因がないのに、突然、脈拍が120以上になる場合は病的な頻脈の可能性もある。頻脈になると動悸(どうき)や息切れのほかに、時に胸痛やめまい、失神といった症状が出ることもある⁽³⁾。

(2) 徐脈性不整脈の分類

徐脈性不整脈は大きく房室ブロックと洞結節機能不全に分けられる。(図表 5)。

図表 5. 徐脈の分類

房室ブロック	洞結節機能不全
<p>刺激伝導系のトラブルで心房から心室への電気信号が途絶えたり、上手く伝わらなくなる病気。発作を起こし突然死を招く可能性がある。</p>	<p>拍動の信号を出す刺激伝導系のスタート部分になる洞結節の機能が低下することで、脈が遅くなる。</p>
	

房室ブロックは一般的に重症度に応じて第1度～3度までの分類がある。重症度によっては症状がなくてもペースメーカを植え込むかどうか判断される。

洞結節機能不全は ICD-10 分類では分類は存在しない。症状がある場合のみペースメーカを植え込む。

(3) 徐脈性不整脈とペースメーカ

徐脈性不整脈の唯一の治療法はペースメーカであるが、全ての徐脈性不整脈患者がペースメーカを使用するわけではない。ペースメーカ適応については不整脈非薬物治療ガイドラインに記載がされている⁽²⁾(図表 6)。

なお、薬事承認書における記載は製品ごとに異なるがガイドラインほど細分化した記載はないことが殆どである。また、いずれのペースメーカも保険上の適応制限は存在せず、ペースメーカの種類ごとの適応について理解するためには実質的にはガイドラインを参照する必要がある。

代表的な製品の薬事承認書上の使用目的を以下にまとめた(図表 7)。

図表 6. 不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)⁽²⁾におけるペースメーカー適応の記載

房室ブロック	房室ブロックの部位, 程度, 症状を考慮して適応を決定するが, もっとも重要なのはブロックにともなう徐脈に起因する症状の有無である。したがって, 症状のない第 1 度房室ブロックは適応とならない。高度または第 3 度房室ブロックでは, 投与不可欠の薬剤によるものや手術、アブレーション後で不可逆的なもの、あるいは著明な徐脈や長時間の心停止を認めるものは、ブロックの部位にかかわらず適応である。
洞結節機能不全	症状のない洞性徐脈にはペースメーカー植込みの適応はないが, 失神は骨折などの事故の原因となる。一次性の洞結節機能低下に基づく徐脈、洞房ブロック、洞停止、あるいは運動時の心拍応答不全により現れる症状(失神, 痙攣, 眼前暗黒感, めまい, 息切れ, 易疲労感, 心不全など)を把握することが重要である。

図表 7. 代表的製品の薬事承認書の使用目的

Medtronic Azure MRI シリーズ ⁽⁴⁾ (弊社の DDD 経静脈型ペースメーカー最新機種)	本品は、皮下の外科的に作製したポケットに植え込み、心臓内に留置する電極と接続して使用する植込み型心臓ペースメーカーである。 なお、本品は、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器である。 (該当ページ番号: 平成 30 年 1 月 31 日付 薬事法承認書 別紙 1)
Micra 経カテーテルペーシングシステム ⁽⁵⁾ (Micra VR, Micra AV 共通)	Micra AV は、カテーテルを用いて経皮的に右心室内に留置される電極一体型の植込み型心臓ペースメーカーである。 なお、Micra AV は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査が可能となる機器である。

1.3.3. 背景情報③ ペースメーカー

ペースメーカーは心臓の電気興奮の不足によって起きる徐脈性不整脈に対して、外部から電気刺激を送出し、徐脈を解消する医療機器である。ペースメーカーは 60 年以上の歴史を持つことから、多くの種類が存在し、使い分けが進んでいる。本項目ではペースメーカーの概要、ペースメーカーの種類について記載する。使い分けについては対象疾患を参照のこと。

重要な点は以下である。

- ペースメーカーは製造メーカー及び機種ごとに機能、性能、仕様の差が細かくあるが、モードと構造によって分類されることが基本的な分類である。
- ペースメーカーを植え込むことによる利益は徐脈解除であり、デバイス植込みに伴う合併症の発生が主な不利益である。

(1) 概要

心臓の収縮は、刺激伝導系の洞結節からの電気興奮が心筋内に刺激伝導系を介して伝搬することにより生じる。この心筋の電氣的興奮が不十分で心拍数が不足する徐脈性不整脈において、

心筋に外部から電気刺激を送出し収縮させることにより心拍数を補う医療機器がペースメーカーである。緊急時などに一時的に取り付ける一時ペースメーカーと体内に植え込んで永続的に使用する恒久ペースメーカーが存在し、ここでは恒久ペースメーカー(以下、ペースメーカー)を取り扱う。

ペースメーカーは当初、体外式で、電源はコンセントから供給されていた。1959年に体内に植え込む経静脈型ペースメーカーが開発され電池式となったことで、停電による心拍停止の懸念が払拭された。電気回路と電池によって構成される本体(ジェネレータ)とリードを組み合わせた経静脈型ペースメーカーが長く使用されてきた。

最初の経静脈型ペースメーカーは心室のみをペースングする機器で、心房の興奮は感知せず生理的とはいえなかった。患者の正常な心臓の機能に近い「生理的ペースング」を実現するために、他のモードが開発された。一般的に心室と心房の両方のセンシング/ペースングの何れかまたは両方の機能を持つものをデュアルチャンバ型と呼び、DDDやVDDが含まれる。一方、VVIはシングルチャンバ型と呼ばれる。

ペースメーカーはシステムとしては長らく経静脈型ペースメーカーのみであった。しかし、2017年にMicra VRが上市され、ペースメーカー本体を心腔内に直接留置することが可能となった。このシステムによって本体植え込みのためのポケット作成やリード留置が不要となった結果、ペースメーカーとしての機能を維持しながら、システムや手術関連合併症が少なく、より低侵襲な植え込みが可能となった。しかし、経静脈型ペースメーカーと比較して安全性が高いという有用性がありながらVVIしか実現できないため、Micra VRはシングルチャンバ適応の患者に使用が限定されてきた。

2021年12月に保険収載されたMicra AVはリード一体型ペースメーカーでありながらVDDを実現するデュアルチャンバ型である。安全性が高いというリード一体型ペースメーカーの恩恵をより多くの患者が享受できるようになったという点で、Micra AVはイノベティブな医療機器である。

本邦におけるペースメーカー治療の歴史はガイドラインにも記載されており、こちらにおいてもモード及びリード一体型ペースメーカーの登場が重要なイノベーションとして挙げられている。なお、ガイドラインに触れられている「房室伝導監視機能」は、Micra AVを含む現在主に臨床使用されているデュアルチャンバ型ペースメーカーには搭載されている機能である(Micra AVも異なる呼称であるが、右室ペースング抑制機能を有する)。

ガイドラインからの抜粋⁽⁶⁾

徐脈性不整脈に対するペースメーカー療法は、わが国では1974年に保険適用された。当初は心室ペースング機能のみであったものが、二腔性ペースングモードによる心房心室同期性の維持、右室ペースングを抑制する房室伝導監視機能などが開発され、患者の予後改善に貢献してきた。また、2017年にはカプセル型のリードレスペースメーカーがあらたに登場し、臨床応用が進んでいる。

図表 8. ペースメーカー開発の変遷(弊社作成)



上記の歴史的背景を踏まえると、ペースメーカーはモード及び構造によって分類することが最も基本的な分類であると考えられる。モードと構造については後述するが、現在ペースメーカーのモードは 3 種類に集約されており、構造は経静脈型ペースメーカーとリード一体型ペースメーカーの 2 種類が存在する。理論上は 6 種類の組み合わせが存在するが、現在臨床使用されているのは 4 種類のみである(図表 9)。

図表 9. 現在上市されているペースメーカー種類

	シングルチャンバ		デュアルチャンバ	
	VVI	VDD	VDD	DDD
経静脈型ペースメーカー	VVI 経静脈型ペースメーカー	臨床使用されていない	VDD	DDD 経静脈型ペースメーカー
リード一体型ペースメーカー	Micra VR	Micra AV		薬事承認未取得

*行が構造、列がモードを示す

(2) ペースメーカーのモード

モードを理解するためにはペースメーカーの基本的な機能であるペーシングとセンシングの理解が必要となるため、以下に定義を記載した。

- ペーシング: 心臓のリズムが遅すぎるまたは中断した場合、電気刺激を送出する機能。
- センシング: 自己心拍をモニタする機能。

ペーシングとセンシングされる部位や、自己心拍に対する反応様式によってペースメーカーのアルゴリズムは分類され、それらをモードと呼ぶ。モードは多くの場合、アルファベット 3 文字で表示される(図表 10)。

図表 10. モードを表示するコード

1 文字目	2 文字目	3 文字目
ペーシングする部位	センシングされる部位	自己心拍に対する反応様式
<ul style="list-style-type: none">● 心房:A● 心室:V● 心房及び心腔:D	<ul style="list-style-type: none">● 心房:A● 心室:V● 心房及び心腔:D	<ul style="list-style-type: none">● 抑制:I*● 同期:T**● 抑制及び同期:D● 機能なし:O

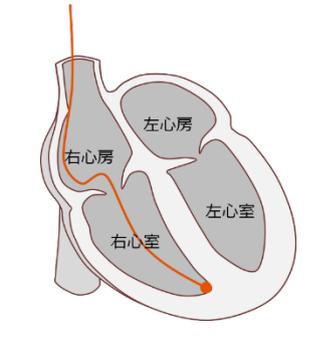
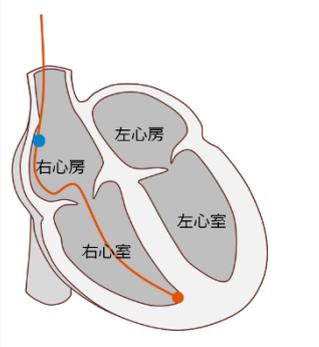
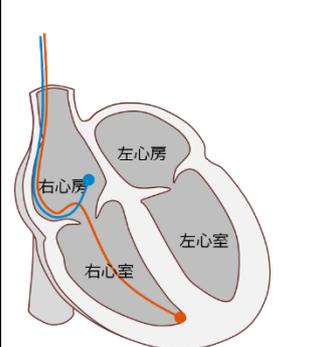
* 自己心拍があるときペーシングが抑制される。

**自己心拍を感知することによりペーシングを送出する。

ペースメーカーによって設定できるモードの種類は機種によって異なる。現在、ペースメーカーは VVI、VDD、DDD を代表的なモードとする 3 種類に集約されている。VDD を設定できる機種においては VVI も設定可能であり、DDD を設定できる機種においては VVI 及び VDD も設定可能である。

本書においてはペースメーカータイプを示す場合には経静脈型ペースメーカーに設定可能な最も上位のモードを記載する。現在、本邦において販売される経静脈型ペースメーカーには、設定が VVI のみであるペースメーカー(VVI 経静脈型ペースメーカー)、特殊なリードを用いることによりリード1本で VDD モードが可能なペースメーカー(VDD 経静脈型ペースメーカー)、DDD まで設定可能なペースメーカー(DDD 経静脈型ペースメーカー)が存在する。ペースメーカーの種類により、リードの本数や留置部位(図表 11)、が異なる。また実臨床では、リード本数の増加に伴い合併症リスクが増大することが知られている。

図表 11. 現在流通している経静脈型ペースメーカーの種類とリード留置

機能区分上の分類	シングルチャンバペースメーカー	デュアルチャンバペースメーカー	
種類	VVI 経静脈型ペースメーカー	VDD 経静脈型ペースメーカー	DDD 経静脈型ペースメーカー
用いるリードと本数	標準リード 1 本	VDD リード 1 本*	標準リード 2 本
留置			

* 通常の電極は心腔壁に固定されているのに対し、VDD リードの心房の電極は浮遊電極と呼ばれ、その他電極と異なり心腔内に浮遊している。

多様なモードとそれを実現するためのペースメーカーが開発されたのは、生理的ペーシングを指してのことである。一般的に、生理的ペーシングを実施できるペースメーカーがより望ましいと考えられている。VVI モードと VDD モードを含むデュアルチャンバにおける患者予後の比較試験では、徐脈以外に循環器に基礎疾患がない患者群の生存率は有意差がなかったものの、心不全患者群ではデュアルチャンバペースメーカー群でより高い生存率が示された^(7,8)。また、患者の自覚症状や QOL は、クロスオーバー試験の結果、VVI に比較して VDD で良好で一般的な健康状態 (General well-being) が高いという報告も存在する。国内における総論として、生理的ペーシングモードは患者 QOL に貢献することが述べられている⁽⁹⁾。

VDD 等による生理的ペーシングと比較して VVI で起こりうる臨床的な問題点は以下のように考えられている。

1. 心房-心室の非同期に起因するペースメーカー症候群 (Pacemaker Syndrome) と呼ばれる症状が出現することがある。
2. 心房細動の発生リスクが高い。

ペースメーカー症候群とは、一般的には VVI ペーシングによる房室同期の欠如により発生すると考えられている臨床症状である。めまい、息切れ、動悸などがあげられる。

このため、モードにおいては推奨される病態が存在し、実質的な適応としてコンセンサスがある。

経静脈型ペースメーカーはシングルチャンバである AAI (既に殆ど臨床使用されていない) や VVI から始まり、より正常な心臓の機能に近いペーシング機能である「生理的ペーシング」が開発されてきた。生理的ペーシングとは、心臓収縮を効率的に行うための房室同期である。そのためには心房興奮を感知して、生理的な間隔を持って心室を刺激して収縮させることが重要である。

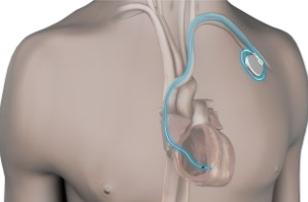
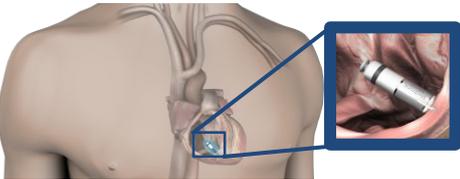
そのため、心房の電氣的信号を感知し、同期して心室ペーシングを行う方法が模索された。

DDD 経静脈型ペースメーカーの開発以降も開発は進み、心房のリードを追加することなく、心室リードの近位に心房内に位置する電極を装着することにより一本のリードで心房の収縮を感知して心室ペーシングを可能にしたのが VDD 経静脈型ペースメーカーである。最大のメリットは一本のリードで AV 同期が可能なことであった⁽¹⁰⁾。但し、非常にリードが太いのと、また Micra AV のようなモードスイッチ機能が無いため、新規植込みが殆ど実施されていない。現在は、各社が販売を取りやめている状況である。

(3) ペースメーカーの構造

ペースメーカーには経静脈型ペースメーカーとリード一体型ペースメーカーが存在する。従来は経静脈型ペースメーカーのみであったが、2017 年にリード一体型ペースメーカーが発売となった。構造の違いは図表 12 にまとめた。経静脈型ペースメーカーは複数社から様々な製品が上市されているが、リード一体型ペースメーカーは弊社の Micra VR 及び Micra AV のみである(Micra VR は VVI 型、Micra AV は VDD 型である)。

図表 12. ペースメーカーの構造による分類

経静脈型ペースメーカー	リード一体型ペースメーカー
 <p>電気回路と電池からなる本体(ジェネレータ)とリードにより構成されるシステム。前胸部に皮下ポケットを作成し植え込まれる。リードは鎖骨下静脈から心臓へ挿入し、先端部を心腔内の心筋に固定する。本体からの電気刺激がリードを介して心臓へ伝搬しペーシングを行う。</p>	 <p>本体は小さなカプセル型をしており、電池回路や電池、電極が全て組み込まれている。大腿静脈よりカテーテルにより本体を心腔内の留置位置まで運び、先端のタイン(ハネのような部分)を心筋へ刺入して本体を固定する。本体の電気回路から送出された電気信号は、先端電極から直接心臓へ伝搬しペーシングを行う。</p>

経静脈型ペースメーカーによる治療は徐脈性不整脈治療において確立された治療法であるが、植込みに伴う合併症のリスクが存在し、その主要合併症の約半数はリード及びポケットに関連すると言われている^(11,12)。対して、リード一体型ペースメーカーではリードおよびポケットが不要であることから、これらの経静脈型ペースメーカー特有のデバイス植込みに伴う合併症が起きない。代表的なデバイス植込みに伴う合併症は図表 13 にまとめた。

図表 13. 主なデバイス植込みに伴う合併症

合併症名	概要(写真は全て書籍より ⁽¹³⁾)	
気胸・血胸	静脈挿入時に発生する合併症であり、動脈や神経を傷つけることで大量の出血、空気塞栓、血栓を伴うもの。胸膜腔に気体が貯留した状態が気胸であり、胸膜腔に血液が貯留した状態が血胸である。	
リード穿孔	リードに不適切な力が加わることにより、心筋壁をリードが貫通してしまうことを指す。心房・心室どちらでも発生する可能性がある。出血量が多ければ心タンポナーデとなり血圧低下をきたすこともある。	
出血及び血腫	ポケット部位における出血や血腫。写真(左)はポケットに血腫ができてきている様子。写真(右)は出血斑ができてきている様子。血腫の圧迫に起因する局所の血流不全が著明になると、感染を引き起こす契機となることもある。	
感染	ペースメーカ植込みに伴う感染。	
皮膚の圧迫壊死	組織への機械的な圧迫等による血行不全が原因。縫合部位が壊死するなどし、多くは植込みデバイス及びリードの体外への露出を伴う。	
リードの移動・離脱・損傷・断線	手術終了後にリード線の先端が心臓内の組織から抜け落ちたり、移動してしまったり、長期間経過後にリード線に大きな負荷がかかることにより損傷・断線などが起こること。ペースメーカからの電気刺激が心筋に適切に伝わらなかったり、ペースメーカーシステムが上手く動作しなくなったりする恐れがある。	

Micra VR 保険収載時においても「日本を含む多施設共同前向き単群国際共同治験 (MDT-1112 経カテーテルペースングシステムの臨床試験⁽¹⁴⁾)」を元に以下を利点として評価された。

- リードや皮下ポケット関連など従来型のペースメーカ特有の有害事象がない
- 植込み手技が患者にとってより低侵襲

Micra VR 上市後には、実臨床における研究結果も多く公表されている。図表 14 は 2018 年に発表された、世界規模の市販後レジストリの結果であり、市販後レジストリ (n=1817)、グローバル治験の結果 (n=726) 及び、従来の経静脈型ペースメーカ

(historical control, n=2,667) を比較したものである。結果として、主要合併症の発生率はリード型ペースメーカで有意に少ないことが示されている。植込み後 12 ヶ月における主要合併症の発生率は経静脈型ペースメーカでは 7.6% (95% CI 6.6%–8.7%) に対してリード型ペースメーカでは 2.7% (95% [CI] 2.0%–3.7%) であった。この結果からリード型ペースメーカにおいて 63% のリスク低減が示される結果となった (HR 0.37 95% CI 0.27–0.52; P<0.001)。本試験には日本国外の患者も含まれているが、外挿性はあると考えた。理由としては、Micra VR の治験時の対象患者背景に違いが存在しても有効性や安全性という面では日本の患者の成績は海外と同等であったことが示されているためである⁽¹⁵⁾。

また、本邦の最新ガイドライン⁽⁶⁾においても安全性が高く評価されている(図表 15)。

このことから、上市時に評価されたペースメーカとしての機能を維持しながら、手術やデバイス関連合併症に関する安全性が高いというリード型ペースメーカの特徴は実臨床でも再現されていると言える。

図表 14. 市販後レジストリ⁽¹⁴⁾の結果

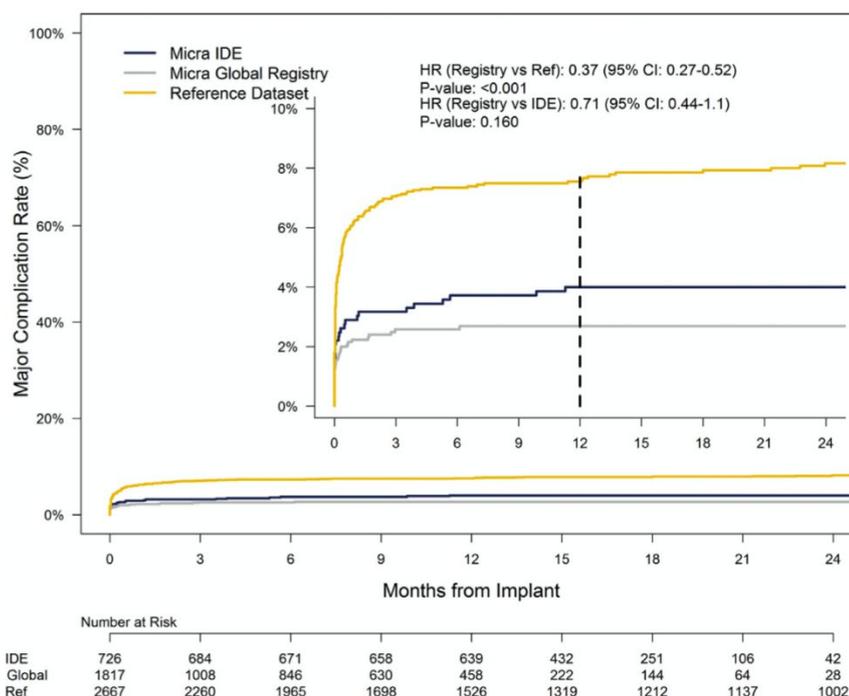


Figure 3 Major complication rates through 24 months postimplantation for Micra PAR, Micra IDE study, and transvenous reference cohorts. Subdistributional hazard ratio derived from data through 365 days postimplantation for each cohort by comparing the cumulative incidence functions given to the left of the dashed line. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IDE = Micra Investigational Device Exemption; PAR = Post-Approval Registry.

図表 15. 「ガイドライン フォーカスアップデート版⁽⁶⁾」での Micra VR の安全性についての評価

項目	抜粋	補足
1.1 リードレスペースメーカ	通常の VVI ペースメーカの適応でない患者には植込むべきではない。有症候性徐脈性心房細動(心房細動)が推奨クラス I 適応であり、洞調律中の房室ブロックや洞結節機能不全に対しては DDD が推奨される。ただし、本機器によって得られる有益性が VVI モードの限界を凌駕すると判断される場合、たとえば① 心房リード追加リスクが高く、メリットが低い、② 高度フレイルや寝たきり状態である、③期待余命 1 年未満、などの症例では本機器の植込みを考慮してもよい。	リードー体型ペースメーカの安全性が評価された上での適応の考慮が推奨されている。
	IDE 研究にはわが国からも 36 人の患者が登録されているが、安全性、有効性においてわが国以外の患者と有意差はなく、小柄な患者に対しても安全に植込みが施行できることが示された。	海外データで示されているリードー体型ペースメーカの安全性が外挿できることが示された。
	しかし、心筋損傷(心嚢液貯留など)が約 1% に認められ、うち 15% 程度に外科的修復が必要であった。また、その危険因子として女性、高齢(≧ 85 歳)、慢性肺疾患などの肺疾患、BMI < 20 kg/m ² 、うっ血性心不全、ステロイドの使用、心不全などが示されたことから、高齢化が進むわが国において、リードレスペースメーカによる心筋損傷リスクが高くなる可能性がある。本機器の植込みに際してはリスク評価を詳細に行ったうえで、丁寧な手技が必要である。	リードー体型ペースメーカによって合併症が発生することも考慮した上で、本ガイドラインでは安全性が評価されている。
1.1.1 透析患者におけるリードレスペースメーカ	透析患者では、透析カテーテルによる静脈閉塞の既往や、動静脈シャントの温存・感染のリスク軽減を目的にリードレスペースメーカが選択されることが多い。	リードー体型ペースメーカの安全性が評価された上での実臨床での患者特性が示されている。
	98% で植込みが成功し、安全性や電氣的指標(抵抗、感度、閾値)も非透析患者と比して遜色がなかった。透析患者では植込み型心臓電気デバイス(CIED)の8% に感染を合併することが報告されているが、これら201 人のリードレスペースメーカ植込み患者では感染の合併症は認められなかった。	リードー体型ペースメーカは合併症に関連するリスクが小さいという特性を示している。
1.1.2 リードレスペースメーカの抜去	Micra VR の植え込み時合併症に関連する記載はなし。	
1.1.3 感染	CIED 感染後のリードレスペースメーカ植込みの選択は安全かつ有効と考えられた。リードレスペースメーカは皮下ポケットが不要で、経静脈リードに比較して表面積が小さいこと(546 mm ² vs. 約3, 500 mm ²)、比較的早期に内皮化されること、心腔内は血液流速が速いため感染しにくい環境であること、などが理由として考えられた。	リードー体型ペースメーカは合併症に関連するリスクが小さいという特性を示している。
	これらの研究から、リードレスペースメーカは経静脈ペースメーカに比較して感染リスクが低いことが示唆されたが、今後の継続的検討が重要である。	リードー体型ペースメーカは合併症に関連するリスクが小さいという特性を示している。
1.1.4 今後のペーシングモード(VDD)	Micra VR に関連する記載はなし。	

リードー体型ペースメーカは現在、弊社より発売されている Micra VR と Micra AV のみである。両者の比較は以下である(図表 16)。

Micra AV は Micra VR に心房センシング機能と AV 伝導モードスイッチが付加されている。心房センシング機能の追加によって VDD モードが可能となり生理的ペースングを実現した。心房センシング機能は経静脈型ペースメーカーにおいては構造の複雑な VDD リードや、追加的な心房リードの留置により実現されてきた。対して、Micra AV は心臓の動きを加速度計により感知して心房センシングを行う。心房センシング機能が追加されたにも関わらず、経静脈型ペースメーカーのように複雑な構造のリードや追加的なリードの留置を必要せず、Micra VR と同一の侵襲性となる。

図表 16. Micra VR と Micra AV の比較

同じ点	
ペースング性能	心筋を興奮させるために必要なエネルギーが適切かどうかを検証するのに、ペースングにおける必要最小エネルギーが測定され、それをペースング閾値と呼ぶ。ペースメーカー植込み後に閾値上昇することがあるため、植込み時には安全性を考慮し、閾値の倍程度のペースング出力に設定することが一般的である。設定されたペースング出力が大きいと電池寿命の短期化を招くため、閾値は低いほうが望ましい。Micra VR 上市前の治験における閾値は経静脈型ペースメーカーと同等であったことから、Micra VR がペースメーカーとして十分なペースング性能を有していることは十分評価されている。また、市販後レジストリの結果においてもペースング性能の安定性が確保されていたことが報告されている。そのため、Micra AV も Micra VR と同様なペースング性能を有すると考えられ、それは経静脈型ペースメーカーと同等であると言える。
侵襲性	Micra AV は Micra VR と構造(形状、サイズ、重さ)、留置位置、手技が同一である。このことから Micra VR とリード一体型ペースメーカー(VDD)の植込み時の侵襲性は同等である。Micra VR は経静脈型ペースメーカーと比較して侵襲性が低いことから Micra AV も経静脈型ペースメーカーと比較して侵襲性が低いと言える。
異なる点	
心房センシング機能	心房センシング機能の追加によって生理的ペースングが達成されることは臨床試験により示されている。Micra AV は医学専門家へのインタビューによる定量的調査によって定められた「VVI よりも有意義な改善と見なされる AV 同期率」とされる 70%を達成し、心拍出量が増大されることが報告された。
AV 伝導モードスイッチ	AV 伝導モードスイッチは不要なペースングを回避し自己脈を温存するための機能であり、経静脈型ペースメーカーの MVP 機能などに相当する機能である

(4) 使い分け

モードと構造によって分類された様々なペースメーカーをどのように使い分けるかをまとめた。重要な点は以下である。

- ペースメーカーの使い分けは確立されているため、Micra VR のガイドライン内の記載を除いて、通常はガイドラインへの記載や薬事、保険上の適応制限も存在しない。
- ペースメーカーの使い分けはモードのもたらす臨床上の利益、構造に伴う合併症という不利益、更には血管アクセスの状況等の患者背景を考慮して決定される。
 - 各モードを実現できるペースメーカーごとに効果と安全性のバランスが異なることから病態に合わせて使い分けが進んできた。モードの持つ機能だけに注目をする、病態との組み合わせは以下ようになる。
 - ◇ 心房細動を合併した房室ブロック: VVI
 - ◇ 心房細動を合併していない房室ブロック: VDD
 - ◇ 洞結節機能不全: DDD
 - 但し、経静脈型ペースメーカーにおいて、VDD はリード構造の複雑性に起因する不具合が多かったこともあり殆ど使われなくなり、VDD 症例であっても DDD が選択される。
 - Micra VR は初のリード一体型ペースメーカーであったが、VVI しか実現できないという点で使用症例が VVI 適応患者に限られており、かつ全症例を置き換える状況ではない。具体的にはリード一体型ペースメーカーの臨床的価値が発揮されるデバイス植込みに伴う合併症の回避を積極的に行いたい患者を中心に使用されている。
 - Micra AV は VDD リード一体型ペースメーカーとして、今まで DDD 経静脈型ペースメーカーが使用されていた VDD 適応患者を主な置き換わり元とする。Micra VR と同様に使用制限等の理由により、Micra AV は VDD 適応患者の全てを置き換えることは想定されていない。具体的にはリード一体型ペースメーカーの臨床的価値が発揮されるデバイス植込みに伴う合併症の回避を積極的に行いたい患者を中心に使用されていくと考えられている。

様々なペースメーカーを、患者の臨床的特性に対してどのように使い分けるかという点に関しては既に実臨床下でコンセンサスがあるため、国内ガイドラインに臨床像によるモードの推奨は示されていない^(2,6)。また、薬事上や保険上の適応制限も存在しない。ペースメーカーの使い分けは、患者の病態に合わせて、各ペースメーカーを植込むことによる利益と不利益を考慮したうえで判断されている状況である。ペースメーカーの利益とは徐脈の改善による自覚症状、QOL、生命予後の改善であり、代表的な不利益はペースメーカー植込みに伴う合併症である。

まずはペースメーカーの利益だけを考慮した場合の使い分けを示す。これによって各病態に対して推奨されるモードが明らかとなる。実臨床においては機種によって合併症の発生状況が異なることから、デバイスごとの合併症を考慮に入れたさらに細分化した使い分けがされる。本項目では、

以下の順で説明をおこなった。

- i. ペースメーカーの利益のみを考慮した使い分け(病態とモードの関係)
- ii. 使用できるペースメーカーが経静脈型ペースメーカーのみであった状況での使い分け
- iii. Micra VR の登場後の使い分け
- iv. Micra AV の登場後の使い分け

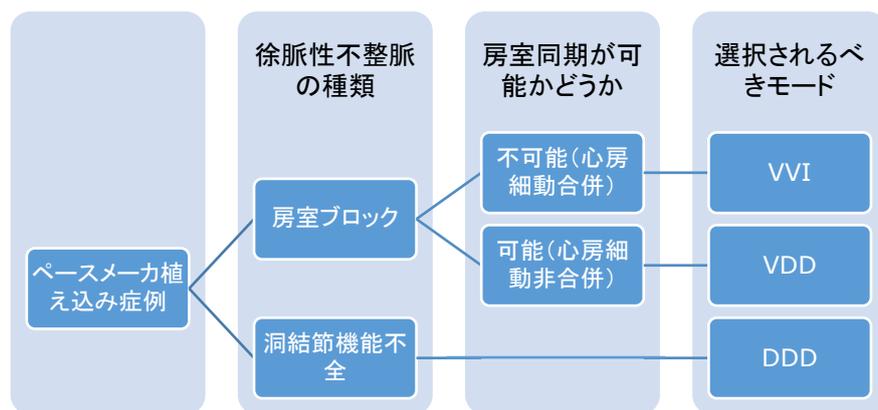
i. ペースメーカーの利益のみを考慮した使い分け(病態とモードの関係)

ペースメーカーの徐脈に対する治療はモードによって分類できる。実臨床で使用されてきた VVI、VDD、DDD の 3 種類と患者病態の組み合わせは図表 17 の通りである。

徐脈は房室ブロックと洞結節機能不全の 2 種類が存在する。房室ブロックは心房-心室間の伝導障害によって生じる徐脈であり、洞結節機能不全は心房から発生する電気信号の異常によって徐脈を呈する。このため、房室ブロックに対しては心室のペースキングが必要となり、洞結節機能不全は心房でのペースキングも必要となる。従って、洞結節機能不全症例は DDD を使用する。

房室ブロックは VVI ないしは VDD を用いる。VDD は VVI と比較して房室同期をとれるという点で臨床上的有用性が存在する。しかし、房室同期を実現できるペースメーカー機能を有していても、心房細動等の心房性不整脈の発生により、房室同期を保つことが困難になる臨床的実態も存在する。その際、VDD は過剰な機能であることから VVI を用いることが一般的である。洞結節機能不全の場合、心房のペースキングも必要になり、DDD を用いるので今回の検討の範囲外である。

図表 17. 病態とモードの関係



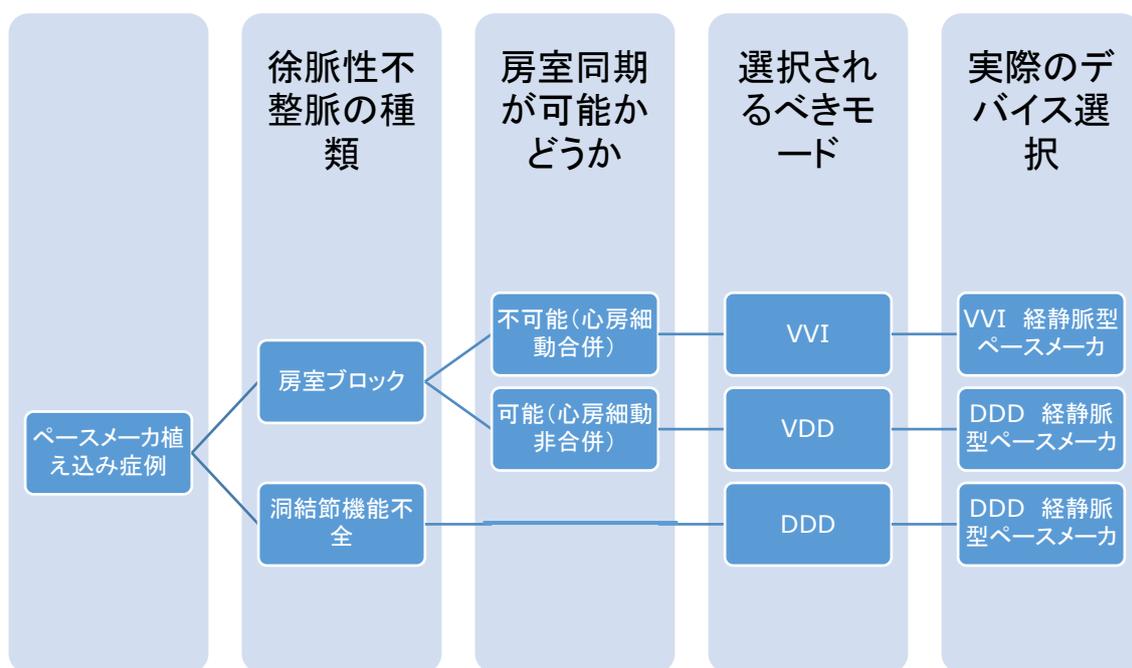
ii. 使用できるペースメーカーが経静脈型ペースメーカーのみであった状況での使い分け

上記のように病態に合わせて推奨されるモードは存在するが、実臨床ではペースメーカーの不利益である合併症も考慮してデバイス選択はされている。経静脈型ペースメーカーにお

いては、不具合の多い VDD 経静脈型ペースメーカーは実臨床で殆ど使用されなくなっていることから、VVI 経静脈型ペースメーカーと DDD 経静脈型ペースメーカーで使い分けがされてきた。

そのため、心房細動を合併しない房室ブロックは、心房ペーシング不要ではあるが房室同期は可能という点で VDD が推奨されるが、実際には DDD 経静脈型ペースメーカーが植え込まれている。この場合、実際には殆どが VDD 作動となっていると考えられる。

図表 18: 病態とデバイス選択の実態(経静脈型ペースメーカーの使い分け)



iii. Micra VR の登場後の使い分け

Micra VR は 2017 年 9 月に保険収載となった。リーダー一体型ペースメーカーとして合併症が少ないという臨床上的有用性はあったものの、VVI モードしか実現できないことから、VVI 適応に使用が限定されている。但し、心房細動を合併する房室ブロック症例の全例が Micra VR を用いるわけではない。理由はリーダー一体型ペースメーカーには施設や医師の制限があること等であると考えられている。そのため、Micra VR はリーダー一体型ペースメーカーの臨床的価値が発揮されるデバイス植込みに伴う合併症の回避を積極的に行いたい患者を中心に使用されている。

このことから、Micra VR 以降のペースメーカー使い分けは図表 19 のようになる。

Micra VR の上市と同時に JHRS は「リードレスペースメーカー Micra 使用要件等基準」を発出した⁽¹⁶⁾。その中で対象疾患は「VVI ペースメーカーの適応症例(Class I, II)」とされており、具体的には以下の患者と記載されている。

- 1) 心房細動を合併した、症状のある発作性もしくは持続性の高度房室ブロックの患者
- 2) 心房細動を合併しない、症状のある発作性もしくは持続性の高度房室ブロックで、右心房へのリード留置が困難、または有効(有用)でないと考えられる患者
- 3) 症状のある徐脈性心房細動または洞機能不全症候群で、右心房へのリード留置が困難、または有効(有用)でないと考えられる患者

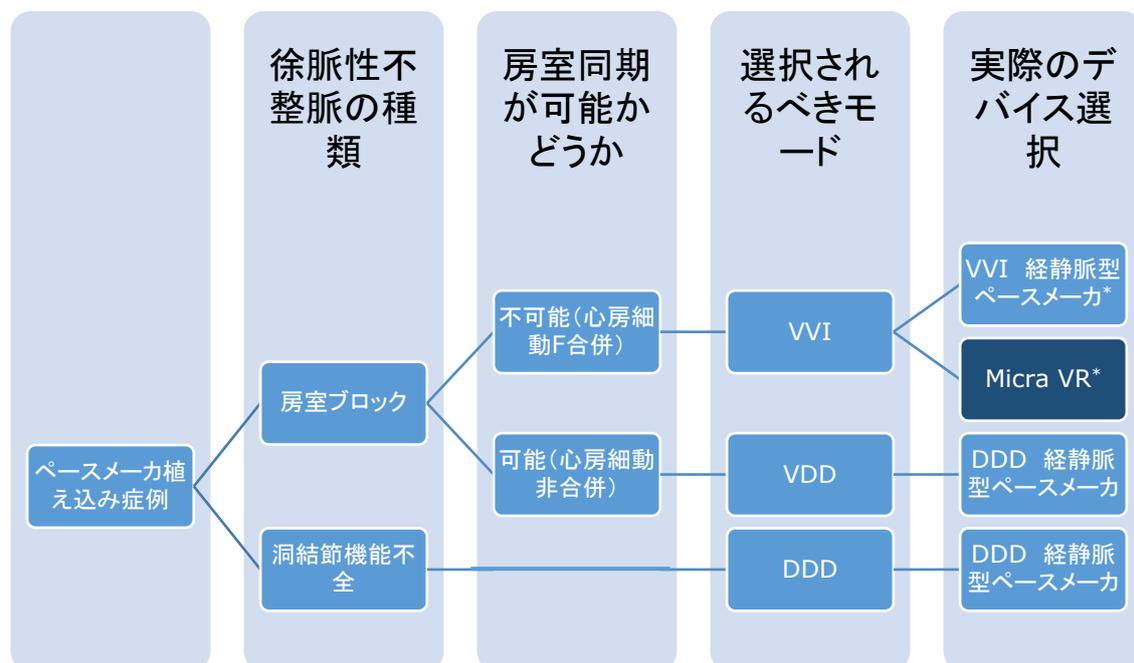
このことから、リード一体型ペースメーカは VVI 適応患者(上記 1)を中心に、植込みが行われてきていた。

さらに、国内患者に対するエビデンスが一定程度蓄積されてきたことを踏まえて公開された「2021 年 JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療⁽⁶⁾」においては Micra VR の適応は以下のように示され、VVI ペースメーカの適応でない患者には植込むべきではないと改めて明示された。

リードレスペースメーカ適応に関する「2021 年 JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療」(抜粋)⁽⁶⁾

リードレスペースメーカは徐脈に対する画期的な治療法である。2020 年 9 月現在、わが国では VVI のみが承認されており、適切な適応症例の検討が重要である。通常の VVI ペースメーカの適応でない患者には植込むべきではない。有症候性徐脈性心房細動(心房細動)が推奨クラス I 適応であり、洞調律中の房室ブロックや洞結節機能不全に対しては DDD が推奨される。ただし、本機器によって得られる有益性が VVI モードの限界を凌駕すると判断される場合、たとえば①心房リード追加リスクが高く、メリットが低い、②高度フレイルや寝たきり状態である、③期待余命 1 年未満、などの症例では本機器の植込みを考慮してもよい。

図表 19. 病態とデバイス選択の実態(Micra VR 登場以降、Micra AV 登場以前)



* 経静脈型ペースメーカーの植込みに問題がない症例は経静脈型ペースメーカーを選択することが多い

iv. Micra AV の登場後の使い分け

Micra AV は 2021 年 12 月に保険収載となった。デュアルチャンバである VDD リード一体型ペースメーカーとして、Micra VR が適応とできなかった VDD 症例にも使用することが可能である。

保険評価における Micra AV の臨床上的有用性は以下のように中医協資料に記載されている⁽¹⁾。なお、前者は Micra VR と経静脈型ペースメーカーを比較した市販後レジストリであり⁽¹⁴⁾、後者は Micra AV と Micra VR を比較したデータである⁽¹⁷⁾。

- ◇ 本品と同じリード一体型ペースメーカーの市販後レジストリー（1817 例）及びグローバル治験の結果（726 例）と、従来の経静脈型ペースメーカーのヒストリカルデータ（2,667 例）を比較したところ、12 ヶ月における主要合併症の発生率について、リード一体型において 63% のリスク低減が示される結果となった。
- ◇ 12 施設 75 名の患者に対して本品を植込み、AV 同期率を評価したところ、解析コホートでは平均値 89.2%、中央値 94.3% と高い同期率を示した。

前述の通り、VDD 適応患者は DDD 経静脈型ペースメーカーしか選択肢がなかったことから、Micra AV の置き換えり元は DDD 経静脈型ペースメーカーとなる。なお、DDD 経静脈型ペースメーカーは体内では VDD 作動していると考えられることから、ペースメーカーとしての臨床上的利益は DDD 経静脈型ペースメーカーであっても Micra AV であっても差はない。

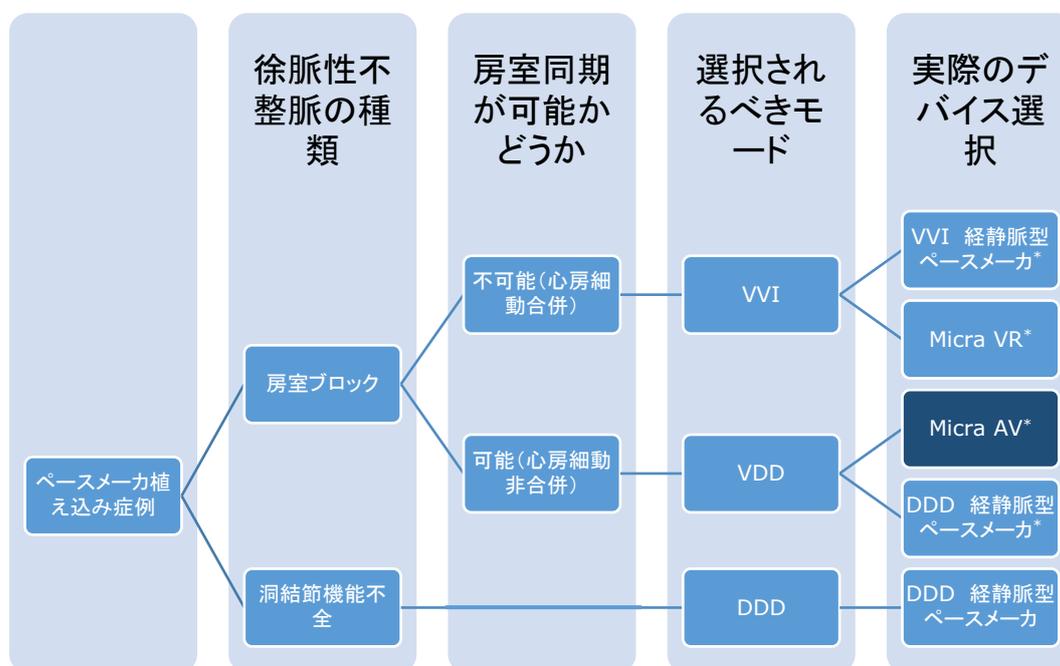
一方で、植込みに伴う合併症は Micra AV でよりリスクが低いと考えられる。

但し、置き換わりについては、VDD 適応患者の全例が Micra AV を用いるわけではない。理由はリーダー一体型ペースメーカーには施設や医師の制限があること等であると考えられている。そのため、Micra AV はリーダー一体型ペースメーカーの臨床的価値が発揮されるデバイス植込みに伴う合併症の回避を積極的に行いたい患者を中心に使用されている。

そのため、Micra AV 登場以降の使い分けは図表 20 のようになる。

このことから、Micra VR は VDD 適応の患者群(心房細動を合併していない房室ブロック患者)に使用される。また、臨床における置き換わり元は VDD 適応に使用されていた DDD 経静脈型ペースメーカーとなる。

図表 20. 病態とデバイス選択の実態(Micra AV 登場以降)



* 経静脈型ペースメーカーの植込みに問題がない症例は経静脈型ペースメーカーを選択することが多い

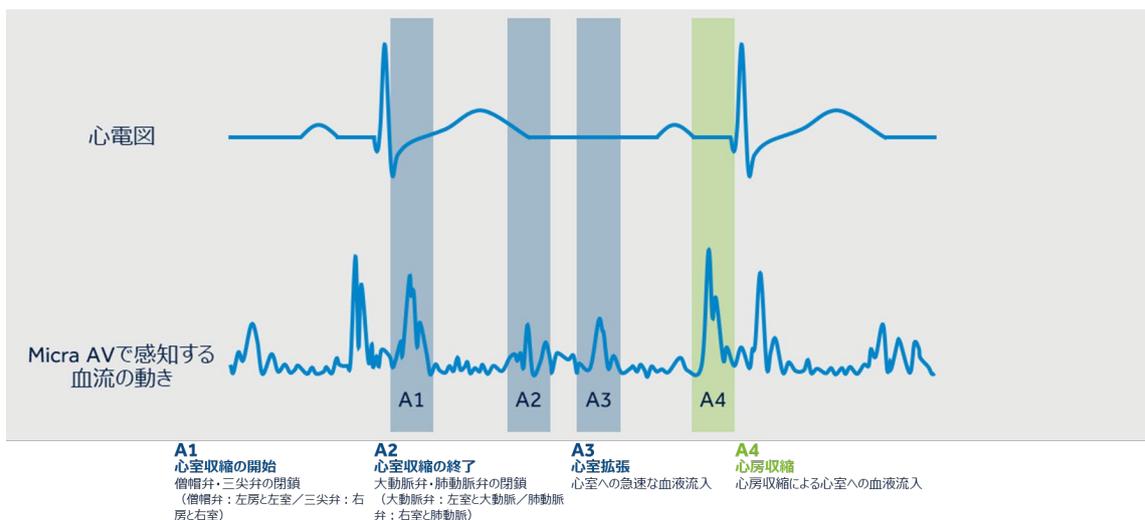
1.3.4. Micra AV の治療効果のメカニズム

Micra AV はリード一体型ペースメーカかつ房室同期を実現する医療機器である。以下に、房室同期をもたらすメカニズムをまとめた。

従来の経静脈型ペースメーカにおいては、心房センシング(心房の収縮の検知)を行う場合、心房にリードを留置し、電気信号として識別する方法が取られてきた(図表 11 参照のこと)。VDD 経静脈型ペースメーカの場合もリードを使用し、心房内に浮遊している電極により心房の電気信号を感知していた。Micra AV は、経静脈リードを持たず、デバイス本体を心室内に留置するため、心房センシングのためには本体内にある加速度計の信号を利用している。具体的には右心房から右心室へ流入する血流による Micra AV の揺れを、加速度計が感知する。

図表 21 に加速度計による心房センシングのイメージ図を示す。一番上の線は一般的な心電図を示し、二番目の線は Micra AV で感知する血流の動きを示す。時間経過ごとに起きる心臓にとってのイベント(心室収縮、心室拡張等)はハイライトで示した(A1-A4)。

図表 21. 加速度計による心房センシング(弊社作成)



1.4. 対象疾患

1.4.1. 保険適用となる疾患

Micra AV の保険適用となるのは一般的なペースメーカー適応の患者であり、疾患としては房室ブロック及び洞結節不全患者である。但し、留意すべき点が 2 点ある。1 点目は医薬品においては通常指定されている「効能・効果」が医療機器においては必ずしも全製品で薬事承認、保険収載に際して明示されておらず、ガイドライン等を参照する必要があることである。2 点目は一般的なペースメーカー適応の患者の中で、実臨床においては Micra AV を使用する患者は限定的であることである。そのため、1.4.2 に対象疾患を詳説した。

1.4.2. 対象疾患

ペースメーカー適応患者のうち、実臨床で Micra AV を使用するのには主に VDD 適応患者、つまり「心房細動を合併していない房室ブロック患者」である。VDD 適応患者には DDD 経静脈型ペースメーカーと Micra AV の選択肢が存在し、リード一体型ペースメーカーの臨床的価値が発揮されるデバイス植込みに伴う合併症の回避を行いたい患者を中心に使用されている。このことから、分析前協議において対象疾患は以下のように定められた。

- 心房細動を合併していないペースメーカー適応の房室ブロック患者のうち、経静脈ペースメーカーの留置を避けることが望ましい患者

なお、現時点で薬事及び保険において一般的なペースメーカー適応患者は網羅されており、モード及び構造による使い分けは既に確立していることから、品目の指定から分析結果の提出時まで間に適応が追加されていない。

1.4.3. 対象疾患の疫学的性質

新規ペースメーカー植え込み患者は年間 40,000 人程度いると考えられる(最新の第 6 回 NDB オープンデータ⁽¹⁸⁾が集計された平成 31 年度において K597 ペースメーカー移植術の算定回数の合計は 41,456 回と報告されていた)。男女比はほぼ同数で第 6 回 NDB オープンデータにおいて男性比率は 50.62%であった。平均年齢は 79.58 歳と報告されていた。

1.4.4. Micra AV を使用する患者数

保険収載時において、発売後 10 年間のピーク時には  の使用と推計された⁽¹⁾。

1.4.5. Micra AV を使用する患者の主な年齢層や性別

Micra AV を使用する患者は高齢となる傾向がある。理由としては、リード一体型ペースメーカーが経静脈型ペースメーカーと比較しても安全性という臨床上的有用性があるが、なお、施設や医師の制限があること等である。そのため、リード一体型ペースメーカーはリード一体型ペースメーカーの臨床的価値が発揮されるデバイス植込みに伴う合併症の回避を積極的に行いたい患者を中心に

使用されている。

実際に、第 6 回 NDB オープンデータ⁽¹⁸⁾において Micra VR の植込み年齢は 83.03 歳とされており、男性比率は 56.52%であった。Micra AV も同様の患者背景を持つようになると考えられている。

1.5. 使用方法等

Micra AV を含めてペースメーカーは 1 患者あたり 1 システムが使用される。但し、ペースメーカーの種類によってシステム構造、植込み手技は異なる。植込み後は定期的な外来を続けることはどのペースメーカーも同様であるが、電池寿命に伴う再手術は頻度及び手技が異なる。本項目においては Micra AV だけではなく、経静脈型ペースメーカーについても記載を行った。

1.5.1. リード一体型ペースメーカー

Micra AV と Micra VR は手技が同一である。以下、植込み手技について国内臨床医が解説している文献より説明を抜粋した⁽¹⁹⁾。

植込み手技

まず、外径 27 フレンチのイントロデューサーを大腿静脈から右房まで挿入する。次に、イントロデューサーからデリバリーカテーテルを右室へ挿入する。デリバリーカテーテル先端を右室心尖部中隔よりに進め、デリバリーカテーテルからリードレスペースメーカーを右室心内膜面に挿入固定する。その際リードレスペースメーカーのタインは露出するとともに反転し、心筋内に展開留置される。右前斜位ならびに左前斜位で X 線透視像を拡大する。リードレスペースメーカーにつながる糸を引き、張力をかけタインのかかり具合を確認する。その際、少なくとも 2 つのタインが固定されている必要がある。固定がよければ、閾値、抵抗値、波高値を測定する。良好であれば、糸を切断、デリバリーカテーテルを抜去し圧迫止血を行う。

抜去及び電池交換

抜去については本体後端にスネアを引っかけて抜去することもあるが、抜去困難となっていることも多いため、電池消耗時には別システムを留置することが一般的である。

1.5.2. 経静脈型ペースメーカー

植込み手技について国内臨床医が解説しているホームページより説明を抜粋した⁽²⁰⁾。

植込み手技

前胸部の皮膚を十分に消毒します。血管撮影により静脈の走行を確認します。(稀に鎖骨下静脈の閉塞や左上大静脈遺残のように、生まれつき静脈の走行異常の方がいるためです)鎖骨から 2

～3cm 程度下の位置に局所麻酔をします。鎖骨下静脈を穿刺しワイヤーを挿入します。次にペースメーカーが入る小さな皮下ポケットを作ります。鎖骨下静脈に導線(リード)を挿入します。レントゲンを見ながらリードを心臓の中の適切な位置に留置します。リードはペースメーカーの種類により2本使用する場合と1本だけ使用場合があります。
本体を皮下のポケットに入れて皮膚縫合して手技は終了です。

抜去及び電池交換

感染やリード不全等を理由にリードを抜去することも有るが、電池消耗時にはリードを残したまま本体部分のみを交換することが一般的である。

1.6. 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

1.4.節に記載した。

1.7. 主な有害事象

前述の通り、Micra AV を含むペースメーカーの有害事象として特に考慮すべきはデバイス植込みに伴う合併症である(図表 13)。Micra AV の合併症プロファイルの理解を目的とした臨床試験は現在ない。但し、合併症プロファイルが同一である Micra VR の合併症は既に報告されており、経静脈型ペースメーカーと比較して合併症発生確率が低いことが報告されている⁽²¹⁾。

Micra AV と Micra VR の合併症プロファイルが同一であるのは、構造(形状、サイズ、重さ)、留置位置、手技が同一であり、植込み時の侵襲性は同等であるためである。

1.8. 他国の医療技術評価機関における評価結果

英・仏等、他国の医療技術評価機関における評価結果について、既に存在する報告は存在しなかった。また、Micra AV を評価対象としている公的な制度は存在しない(図表 22)。

図表 22. 他国の医療技術評価機関における評価の有無一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	なし
フランス	HAS	なし
カナダ	CADTH/ Health Quality Ontario	なし
オーストラリア	MSAC	なし

2. 費用効果分析における分析条件の設定

前述の記載を踏まえて、費用対効果分析における分析条件の設定をまとめた。

2.1. 分析対象とする集団

ペースメーカー適応患者のうち、実臨床で Micra AV を使用するのは主に VDD 適応患者、つまり「心房細動を合併していない房室ブロック患者」である。VDD 適応患者には DDD 経静脈型ペースメーカーと Micra AV の選択肢が存在し、リード一体型ペースメーカーの臨床的価値が発揮されるデバイス植込みに伴う合併症の回避を行いたい患者を中心に使用されている。このことから、分析前協議において対象疾患は以下のように定められた。

- 心房細動を合併していないペースメーカー適応の房室ブロック患者のうち、経静脈ペースメーカーの留置を避けることが望ましい患者

2.2. 比較対照

Micra AV は現在主に臨床使用されているペースメーカーのうち、VDD 適応の DDD 経静脈型ペースメーカーから置き換わることが想定されている。DDD 経静脈型ペースメーカーには複数の機能区分があるが、最も臨床使用されている IV 型を比較対照とした(図表 23)。

図表 23. DDD 経静脈型ペースメーカーの算定台数(機能区分ごと)

機能区分	第 6 回 NDB オープンデータ ⁽¹⁸⁾ における算定			DDD 経静脈型ペースメーカーに占める割合(%)* ²
	外来(個)	入院(個)	総計(個)	
III型	0	12	12	0.03
IV型	143	45,305	45,448	96.05
V型	-* ¹	1,859	1,859	3.93

*1 1 個以上 10 個未満の算定回数のため、詳細不明

*2 小数点第三位で四捨五入した値での記載であるため、合計は 100 にはならない。

2.3. 分析の立場と費用の範囲

本分析は公的医療の立場で行う。

2.4. 効果指標

本分析は QALY を効果指標として用いる。

2.5. 分析期間

本分析は生涯を分析期間とする。

2.6. 割引率

本分析はガイドラインに則り、2%を割引率とする。

2.7. 分析条件の設定の要約

下表(図表 24)にしたがい、分析を実施する集団ごとに 2.1 節から 2.6 節までの内容をまとめた。

図表 24. 2.1 節から 2.6 節までの内容

分析対象とする集団	心房細動を合併していないペースメーカー適応の房室ブロック患者のうち、経静脈ペースメーカーの留置を避けることが望ましい患者
比較対照	DDD 経静脈ペースメーカー(デュアルチャンバ(IV 型))
比較対照を選定した理由	「2021 年年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療 ⁽⁶⁾ 」では、心房細動を有さない房室ブロックに対しては DDD 経静脈ペースメーカーの使用が一般には推奨されており、臨床専門臨床専門家への聴取でも DDD 経静脈ペースメーカーが通常使用されていることが支持された。また、DDD 経静脈ペースメーカーでは、デュアルチャンバ経静脈ペースメーカー (IV 型)が多くの場合に使用されているため、比較対照技術は DDD 経静脈ペースメーカー経静脈ペースメーカー(デュアルチャンバデュアルチャンバ(IV 型))とすることが適当である。
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	2%

3. 追加的有用性

Micra AV の追加的有用性を検討するために、まずは DDD 経静脈型ペースメーカーに対する追加的有用性の有無をシステマティックレビューによって確認した。分析ガイドラインにおいては、以下の記載があり、Micra AV の追加的有用性の検証にあたっては評価対照技術を Micra VR も含めたリード一体型ペースメーカーとすることで判断を行った。

- 5.6 単群試験しか存在しない場合は、評価対象技術と比較対照技術それぞれについての SR に基づき、間接比較を実施する。

その結果、Micra AV と合併症プロファイルが同等の Micra VR と DDD 経静脈型ペースメーカーを含む経静脈型ペースメーカーを比較したデータは存在し、安全性、QOL において差があると確認された^(21,22)。

なお、Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカーを比較した RCT は存在せず、アウトカムを比較した非 RCT も存在しなかった。

Micra AV はカテーテルを用いて経皮的に留置するリード一体型ペースメーカーである。そのため、リードやポケット(経静脈型ペースメーカーを植え込む皮下の空間)に関連する合併症が起きない。この点で DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して有害事象が少ないという追加的有用性があることは明らかである。実際に、Micra VR の市販後レジストリのデータを経静脈型ペースメーカーと比較した結果として、リード一体型ペースメーカーの安全性は既に報告されている⁽¹⁴⁾。Micra AV と Micra VR は安全性プロファイルが同一であることから、Micra AV は DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して安全性が高いと言える⁽²¹⁾。また、有害事象の少なさによって QOL の差も出てくる⁽²²⁾。一方で、Micra AV は DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して、心房ペーシング機能を持たないという特徴があるが、分析対象集団においては心房ペーシングが不要である。このことから、有効性の差はない。

3.1. クリニカルクエスチョン

追加的有効性・安全性を検討するための、クリニカルクエスチョン(Clinical question: CQ)を設定した(図表 25)。介入及び比較対照においては、評価対象技術あるいは比較対照技術とアウトカムが同等であると考えられる技術も網羅した。

アウトカム指標は、臨床的な有効性・安全性・HRQOL を確認した。文献検索時期は分析枠組みが決定された後の 2022 年 5 月 31 日までである。

図表 25. システマティックレビューのリサーチクエスション

対象集団	特定せず
介入	Micra AV を含むリード一体型ペースメーカ全て
比較対照	DDD 経静脈型ペースメーカを含む経静脈型ペースメーカ全て
アウトカム	臨床的な有効性・安全性・HRQOL
研究デザイン	全て
文献検索期間	2022 年 5 月 31 日まで

3.2. システマティックレビュー

上記で定義した CQ に基づき、システマティックレビューを実施した。

3.2.1. 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの組み入れ基準や除外基準は以下である。除外基準に含まれる「Nanostim」とは他社が開発中のリード一体型ペースメーカである。留置のための構造などが異なり合併症プロファイルなど異なる可能性があることから、除外基準に含めた。

- 組み入れ基準
 - Any study on leadless pacemakers, such as Micra VR or Micra AV
 - Clinical studies incl single-arm and retrospective
 - Health-related quality of life studies
 - HTAs and economic evaluations incl. resource use only (tag HTA/econ)
 - Reviews on leadless pacemakers
- 除外基準
 - Studies that only look at Nanostim, not Micra
 - Studies that look at future leadless technologies or improvements
 - Studies that look at imaging of leadless pacemakers only
 - Studies that only look at access, with no data on adverse events
 - Any pre-clinical studies incl animal studies
 - Languages other than English, Japanese, or German
 - Opinion pieces or news reports incl. editorials, commentaries, letters to the editor without new data
 - Case reports and case series
 - Reviews not exclusively focused on leadless pacemakers
 - Abstracts/conference proceeding not containing original data

- Design papers (need to search for references - tag design)
- Studies reporting on less than 20 subjects

3.2.2. 使用したデータベース

以下のデータベースを対象とした。文献検索期間は 2022 年 5 月 31 日までである。

- PubMed
- Embase
- 医中誌

3.2.3. 使用した検索式

それぞれのデータベースで使用した検索式を以下にまとめた(図表 26、図表 27、図表 28)。

図表 26. PubMed における検索式

```

("Pacemaker, Artificial"[Mesh] OR Pacemaker*[tiab] OR pacing*[tiab])
  AND
(("lead-less"[tiab] OR "lead less"[tiab] OR leadless*[tiab])
 OR
 micra*[tiab]
 NOT (letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR review[pt])
 Filter: Languages: English, German, Japanese

```

図表 27. Embase における検索式

```

#11 #10 AND (([english]/lim OR [german]/lim OR [japanese]/lim) AND 'human'/de NOT 'animal'/de AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim)
#10 #5 AND #9
#9 #6 OR #7 OR #8
#8 micra:ti,ab
#7 'leadless pacemaker'
#6 'lead less':ti,ab OR 'lead-less':ti,ab OR 'leadless':ti,ab
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#4 pacemaker:ab,ti
#3 'pacemaker implantation'
#2 'artificial heart pacemaker'
#1 'cardiac rhythm management device'/exp OR 'cardiac rhythm management device'

```

図表 28. 医中誌における検索式

```

(((((((リードレス/AL) and ((人工/AL) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペースメーカー
/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or ペースメーカー/AL)) or ((人工心臓ペースング/TH or
人工心臓ペースング/AL)) or ((人工心臓ペースング/TH or ペースング/AL)) or ((人工心臓
/TH or 人工心臓/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペースメーカー/AL)) or ((人工ペ
ースメーカー/TH or 人工心臓ペースメーカー/AL)) or (人工ペースング/AL)))))) or ((Micra/AL)
and ((リードレス/AL) and ((人工/AL) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペースメーカー
/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or ペースメーカー/AL)) or ((人工心臓ペースング/TH or
人工心臓ペースング/AL)) or ((人工心臓ペースング/TH or ペースング/AL)) or ((人工心臓
/TH or 人工心臓/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペースメーカー/AL)) or ((人工ペ
ースメーカー/TH or 人工心臓ペースメーカー/AL)) or (人工ペースング/AL)))))) and (PT=原
著論文)) or ((((((((((リードレス/AL) and ((人工/AL) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペース
メーカー/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or ペースメーカー/AL)) or ((人工心臓ペースン
グ/TH or 人工心臓ペースング/AL)) or ((人工心臓ペースング/TH or ペースング/AL)) or ((人
工心臓/TH or 人工心臓/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペースメーカー/AL)) or
((人工ペースメーカー/TH or 人工心臓ペースメーカー/AL)) or (人工ペースング/AL)))))) or
((Micra/AL) and ((リードレス/AL) and ((人工/AL) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペース
メーカー/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or ペースメーカー/AL)) or ((人工心臓ペースン
グ/TH or 人工心臓ペースング/AL)) or ((人工心臓ペースング/TH or ペースング/AL)) or ((人
工心臓/TH or 人工心臓/AL)) or ((人工ペースメーカー/TH or 人工ペースメーカー/AL)) or
((人工ペースメーカー/TH or 人工心臓ペースメーカー/AL)) or (人工ペースング/AL))))))
and (PT=症例報告,事例))) and (PT=会議録除く)

```

3.2.4. システマティックレビューの実施

以下に、実施の流れ及び結果を示す。また、追加的有用性の判断に使用した主なデータの要約も記載した。

(1) 概要

システマティックレビューはタイトルと抄録のレビュー、フルテキストレビューの2段階で行った。各段階とも2名の独立したレビューアが行った。両者の判断が異なる論文については、両者の協議により最終判断を行った後に次の段階に進んだ。

(2) システマティックレビューのフローチャート

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) 声明の推奨する形式にてフローチャートを記載した(図表 29)。

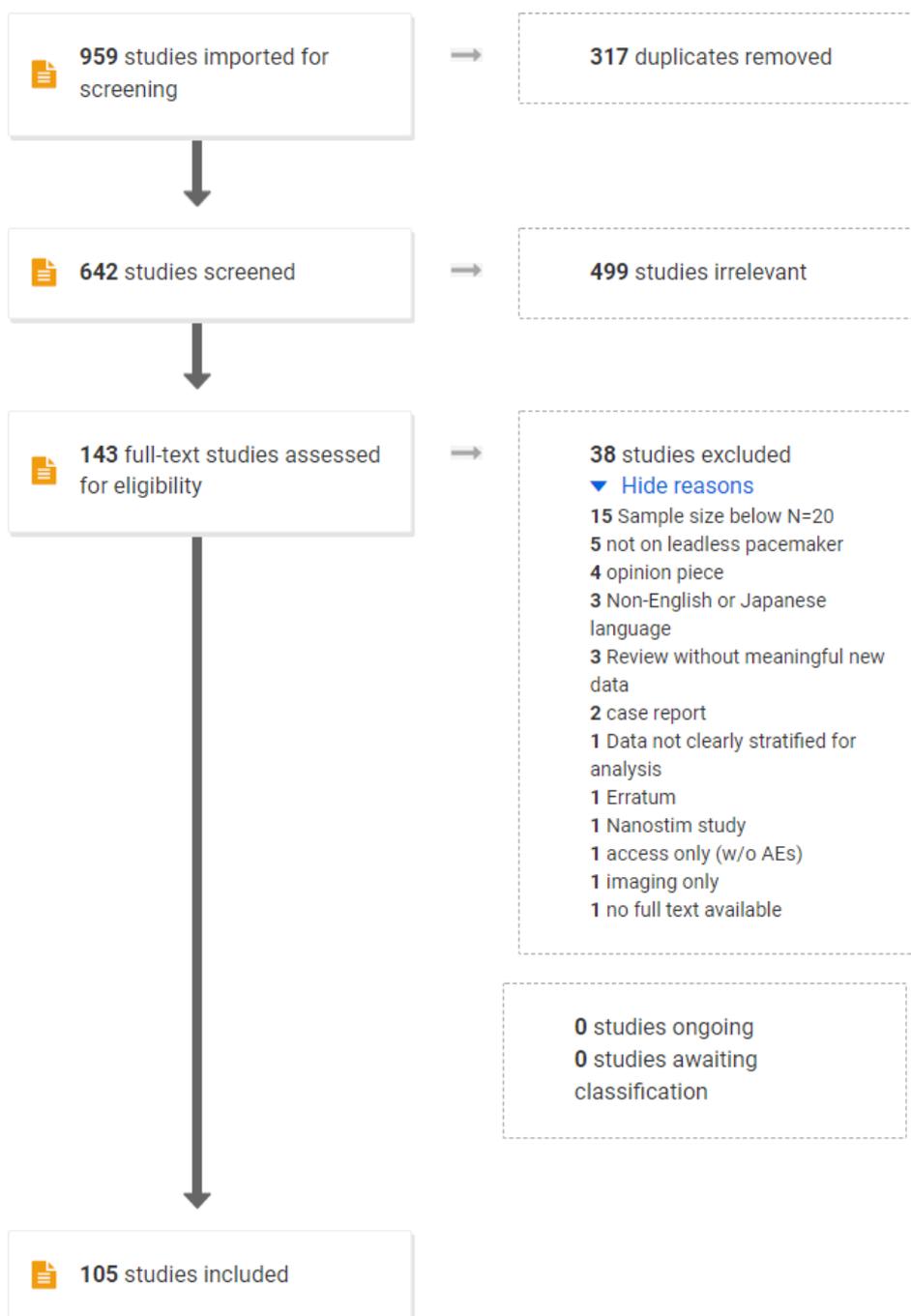
(3) 同定した臨床研究(論文)の一覧

同定した論文は 105 報存在した。一覧は補足資料にまとめた。

(4) システマティックレビューに組み込んだ臨床研究(論文)の詳細

詳細は補足資料にまとめた。

図表 29. システマティックレビューのフローチャート



(5) 追加的有用性の判断に使用した主なデータ

安全性、有効性、HRQOL については以下の文献を参照して追加的有用性を判断した。なお、各文献の詳細は(図表 30、図表 31、図表 32、図表 33、図表 34)にまとめた。

- 安全性
 - Micra AV と合併症プロファイルが同一の Micra VR のデータで評価を行った。Micra VR 市販後レジストリ等のデータを使用した^(21,23,24,25)。複数文献において3年間のフォローアップ期間において726名、1,817名の患者をそれぞれ組み入れられた報告がされている。これらをヒストリカルコントロールデータの2,667名の経静脈型ペースメーカー患者と比較することで安全性を評価している。HRは0.37($P < 0.01$)であった。文献内においては、Micra VRとVVI経静脈型ペースメーカー患者を比較することを目的としていた。そのため、ヒストリカルコントロールデータ群においてDDD経静脈型ペースメーカーを植え込んだ患者群であっても、VVI経静脈型ペースメーカーと同様の合併症プロファイルとみなすために以下の対応を行っている。
 - ◇ DDD経静脈型ペースメーカーにしか存在しない心房リードに関連する合併症イベントは解析対象外とする。

本分析においては再度、心房リードに関連する合併症イベントも含めて解析を行った。このことでHRは0.35($p < 0.01$)となった。
- 有効性
 - Micra AVとDDD経静脈型ペースメーカーを比較した研究は同定されなかった。
- HRQOL
 - リード一体型ペースメーカーと経静脈型ペースメーカーを比較している文献は複数存在した。
 - ◇ 両群にランダムに割り付けたのち、植込み後6か月後のSF-36を評価した研究においては、身体的にも精神的にもリード一体型ペースメーカー群のQOLが高いとされていた⁽²⁵⁾。
 - ◇ 植込み後1週間、3か月、6か月後のSF-36を評価した研究においては、有意差を以てリード一体型ペースメーカー群のQOLが高いとされていた⁽²⁶⁾。

図表 30. 安全性の追加的有用性の判断に用いた文献の要約①

Duray et al, 2017⁽²³⁾	
Study site	56 worldwide participating centers, 19 countries
Participant recruitment period	December 4, 2013 - May 22, 2015
Target population	Enrolled patients met class I or II guideline recommendations for de novo ventricular pacing.
Key exclusion criteria	No pacemaker implanted
Details of intervention method	Micra device is implanted using a 23-F internal diameter/ 27-F outer diameter introducer through a femoral vein, and the delivery catheter is advanced into the right ventricle.
Details of comparator	N/A
Study design	Prospective, single arm, nonrandomized, worldwide clinical trial
Blinding method	N/A
Primary endpoint	Safety at 12 months, efficacy (electrical performance) at 24 months
Key secondary endpoints	Decrease major complications
Statistical analysis methods	Kaplan-Meier, Fine-Gray competing risk model, Monte Carlo methods SAS version 9.4
Sample size	N=798, control N=2667
Follow-up period	12 to 24 months
Main background factors of subjects	Male 58.8%, Mean age 75.9±10.9, Afib 72.6%, HTN 78.6%
Results of primary endpoints	Freedom from major complication rate of 96.0% at 12 months
Results of key secondary endpoints	Risk of major complications for patients with Micra (N=726) was 48% lower than that for patients with transvenous systems followed 12 months postimplant (hazard ratio 0.52)
Limitations of the study	Absence of randomized control group Safety analysis was restricted to events meetings Limited data on system revisions
Conclusions	Conclusion was that Micra TPS achieved long-term safety with 96% freedom from major complications.

図表 31. 安全性の追加的有用性の判断に用いた文献の要約②

El-Chami et al, 2018⁽²¹⁾	
Study site	179 centers in 23 countries
Participant recruitment period	July 26, 2015 – March 2, 2018
Target population	All patients intended to be implanted with a market-approved Micra device at participating centers were eligible.
Key exclusion criteria	N/A
Details of intervention method	The device is implanted directly in the right ventricle through a femoral vein. The device is fixated in the myocardium via 4 flexible nitinol tines
Details of comparator	N/A
Study design	Prospective, nonrandomized, multicenter registry
Blinding method	N/A
Primary endpoint	Access system- or procedure-related major complications through 12 months post-implantation
Key secondary endpoints	Electrical performance at implantation/prehospital discharge and follow-up
Statistical analysis methods	Fine-Gray competing risk model, Fisher exact test, Kaplan-Meier SAS version 9.4 or the R statistical package
Sample size	Micra IDE N=726, historic control N=2667, Micra PAR N=1817
Follow-up period	12 months to 24 months follow-up with required 9-year registry follow-up period
Main background factors of subjects	Male 60.5%, Afib 75.4%, HTN 68.3% (for N=2543 Micra IDE and PAR)
Results of primary endpoints	Major complication rate 2.7% for 12 months (for transvenous historic controls 7.6%); ≤30 days major complication rate was 1.98% in Micra PAR study. For Micra PAR study (7/2015 – 3/2018) major complication rate was 63% lower than transvenous pacemakers (hazard ratio 0.37) and trended lower in the PAR than in the IDE study (hazard ratio 0.71).
Results of key secondary endpoints	Mean pacing capture threshold was 0.6±0.55 V at 0.24 ms (n=1661) at implantation and remained stable through 18 months of follow-up (0.66±0.45 V) (n=202)
Limitations of the study	Prospective study comparing Micra TPS to historic controls using dual chamber pacemakers Excluded complications related to atrial lead Comparison to implanted VVI pacemaker may have provided a fairer assessment Randomized controlled study would have allowed direct comparison and better comparison between Micra TPS and conventional pacemakers
Conclusions	This study concluded Micra PAR show major advantages for LP in reducing complications associated with pocket and leads over transvenous pacemakers. Low rates of infection and dislodgements were seen.

図表 32. 安全性の追加的有用性の判断に用いた文献の要約③

El-Chami et al, 2019⁽²⁴⁾	
Study site	N/A
Participant recruitment period	December 2013 – May 2015
Target population	Patients enrolled in the Micra investigational device exemption (IDE) study who had documented bacteremia or the diagnosis of endocarditis during follow-up were included in this analysis.
Key exclusion criteria	Exclusion criteria same as for Micra IDE study
Details of intervention method	N/A
Details of comparator	No sepsis developing
Study design	Cohort study, IDE study
Blinding method	N/A
Primary endpoint	Development of sepsis
Key secondary endpoints	Infection related deaths
Statistical analysis methods	Mean and SD, <i>t</i> test, Fisher's exact test SAS version 9.4
Sample size	N=720 (N=16 developed sepsis, N=704 no sepsis)
Follow-up period	Minimum of 12 months
Main background factors of subjects	Developed sepsis – Male 62.5%, mean age 71.9±11.7, Afib 81.3%, HTN 81.3% No Sepsis – Male 58.9%, mean age 75.9±11.0, Afib 75.4%, HTN 78.4%
Results of primary endpoints	16 (2.2%) had documented 21 infections that occurred 4.8 ± 4.5 months after implantation. Gram positive in 13 patients, gram negative in 3.
Results of key secondary endpoints	Two deaths directly resulting from SIE occurred in this cohort of patients with a Micra leadless pacemaker
Limitations of the study	Small number of patients Workup of bacteremia was left to the discretion of treating physicians
Conclusions	Study concluded that in this small study the occurrence of bacteremia and/or endocarditis did not appear to develop into persistent bacteremia.

図表 33. 安全性の追加的有用性の判断に用いた文献の要約④

Garg et al, 2020⁽²⁵⁾	
Study site	Global network of hospitals, clinics, and clinicians
Participant recruitment period	2010 – 2018
Target population	All patients undergoing a Micra implantation attempt from the Micra IDE study and Micra PAR study were included
Key exclusion criteria	Patients with existing pacemaker or cardioverter-defibrillator
Details of intervention method	Implant success was 99% in each group, with no significant difference in either mean procedure duration (35±31.8 minutes vs 33.6±23.1 minutes; P=.28) or mean fluoroscopy duration (10±23 minutes vs 9.1±14.5 minutes; P=.11)
Details of comparator	N/A
Study design	Prospective nonrandomized study
Blinding method	N/A
Primary endpoint	Safety and All-cause mortality
Key secondary endpoints	Major complications
Statistical analysis methods	Fisher exact tests, Kaplan-Meier, Univariate Cox hazard models, multivariate Cox model SAS version 9.4 or R version 3.5.1
Sample size	N=2817 (Micra implant and N=546 precluded from conventional PM, Micra implant N=2268 not precluded, single chamber TV-PM N=515)
Follow-up period	9-year follow-up for Micra PAR is ongoing.
Main background factors of subjects	Micra implant (precluded) – Male 59.4%, Age 71.6±14.3, BMI 28.4±6.7, AFib 66.4%, HTN 68.3% Micra implant (not precluded) – Male 60.3%, Age 76.7±12.1, BMI 27.6±5.4, AFib 79.1%, HTN 70.1%
Results of primary endpoints	All-cause mortality for Micra precluded, Micra non-precluded and Conventional PM at 12 postimplant were 20.9%, 7.8% 9.1% respectively; at 24 months 30.9%, 14.5% 16.6% respectively; at 36 months 38.1%, 20.6%, 23.2% respectively.
Results of key secondary endpoints	In precluded Micra implant patients the acute complication rate was 2.93% compared to non-precluded group 2.47% and total major complications was 4.3% compared to non-precluded group 3.81%.
Limitations of the study	Based on ad hoc analysis of prospectively collected data Implanting doctor had discretion to preclude patient Baseline medications not covered Ventricular pacing percentage data incomplete Comparison the TV-PM not randomized 50% of patients in TV-PM historical cohort enrolled after implant, could underestimate acute mortality rate within group
Conclusions	Conclusions are all cause mortality (acute and chronic) was higher in Micra patients who were precluded from receiving a TV-PPM but not in the non-precluded patients receiving a Micra implant.

図表 34. HRQOL の追加的有用性の判断に用いた文献の要約

Palmisano, 2020⁽²⁶⁾	
Study site	Giovanni Panico Hospital, Italy
Participant recruitment period	Feb 2016 – May 2020
Target population	Subjects undergoing single-chamber PM implantation for any cause
Key exclusion criteria	Leadless PM implantation after extraction of conventional PM or transvenous PM implantation after failed leadless PM attempt
Details of intervention method	Femoral vein catheter for implantation in septo-apical region of RV or other position if not accessible for leadless PM. Subclavian vein access positioned in right ventricular apical septum or right ventricular apex for transvenous PM.
Details of comparator	Transvenous pacemaker
Study design	Prospective, cohort-matched, single center study
Blinding method	None
Primary endpoint	Intra and post-procedural findings
Key secondary endpoints	Quality of life, patient acceptance, complications
Statistical analysis methods	Mean +/- SD, Student's t-test, Mann-Whitney U test, analysis of variance, Fisher's exact test, binary logistic regression for propensity scores
Sample size	N = 243 (leadless 91, transvenous 152)
Follow-up period	Baseline, 1 week, 3 months, 6 months
Main background factors of subjects	Mean age was 75.3 years for leadless and 80.6 years for transvenous. Gender was 72% male for leadless and 86% for transvenous.
Results of primary endpoints	Leadless implantation of Micra was significantly longer than transvenous, required more fluoroscopy and involved more team members. No significant differences in electrical parameters on implantation. Lower pain intensity for leadless compared to transvenous (persisted at 1 hour, no difference at 6 hours). Leadless had a lower rate of patients requiring analgesics in postoperative period. Mobilization was earlier for transvenous. Leadless had a shorter duration of hospitalization.
Results of key secondary endpoints	Leadless had a significantly higher quality of life as measured by SF-36 compared to transvenous at 1 week, 3 weeks and 6 months. FPAS was higher in leadless than transvenous (patient acceptance). Two transvenous developed pocket hematoma within 24 hours, with one requiring surgical drainage. No device related complications were observed for leadless. One leadless and one transvenous died in the follow-up.
Limitations of the study	Observational and non-random Total population was relatively small Duration was too short to assess long-term quality of life
Conclusions	L-PM implantation procedure is longer and requires more team members and longer postoperative immobilization than T-PM implantation. Patients who undergo L-PM implantation have less intra- and post-procedural pain and can be discharged earlier than those who undergo T-PM implantation. On medium-term follow-up, L-PM is associated with better QOL, on both physical and mental health scales, and greater patient acceptance than T-PM.

3.3. クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし。

3.4. システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし。

3.5. 既存データの再解析

該当なし。

3.6. メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]

該当なし。

3.7. 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]

該当なし。

3.8. 追加的有用性の有無に関する評価

Micra AV の追加的有用性を検討するために、まずは DDD 経静脈型ペースメーカーに対する追加的有用性の有無をシステマティックレビューによって確認した。分析ガイドラインにおいては、以下の記載があり、Micra AV の追加的有用性の検証にあたっては評価対照技術を Micra VR も含めたリード一体型ペースメーカーとすることで判断を行った。

- 5.6 単群試験しか存在しない場合は、評価対象技術と比較対照技術それぞれについての SR に基づき、間接比較を実施する。

その結果、Micra AV と合併症プロファイルが同等の Micra VR と DDD 経静脈型ペースメーカーを含む経静脈型ペースメーカーを比較したデータは存在し、安全性、QOL において差があると確認された^(21,22,27)。

なお、Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカーを比較した RCT は存在せず、アウトカムを比較した非 RCT も存在しなかった。

Micra AV はカテーテルを用いて経皮的に留置するリード一体型ペースメーカーである。そのため、リードやポケット(経静脈型ペースメーカーを植え込む皮下の空間)に関連する合併症が起きないという点で DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して有害事象が少ないという追加的有用性があることは明らかである。実際に、Micra VR の市販後レジストリの結果を経静脈型ペースメーカーと比較した結果として、リード一体型ペースメーカーの安全性は既に報告されている⁽¹⁴⁾。Micra AV と Micra VR は安全性プロファイルが同一であることから、Micra AV は DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して安全性が高いと言える⁽²¹⁾。また、有害事象の少なさによって QOL の差も出てくる^(22,27)。一方で、Micra AV は DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して、心房ペーシング機能を持

たないという特徴があるが、分析対象集団においては心房ペーシングが不要である。このことから、有効性の差はない。

以下、アウトカムごとの結論をまとめた(図表 35)。追加的有用性については以下にまとめた(図表 36)。

図表 35. アウトカムごとの結論

安全性	リード一体型ペースメーカの安全性は市販後レジストリとヒストリカルデータの比較によって明らかにされた ⁽²¹⁾ 。
臨床的有効性	比較した文献は同定されなかったが、この点に関する差分は存在しないと考えられる。Micra AV に搭載された加速度計による心房センシング機能は生理的ペーシングを実現するが、これに伴う臨床的有効性との差分は DDD 経静脈型ペースメーカとは存在せず、Micra VR に対するもののみである。
HRQOL	リード一体型ペースメーカとの経静脈型ペースメーカの HRQOL の比較は 2 文献によって示されていた。いずれも経静脈型ペースメーカと比較して安全性が高いことによる安心感が高いことから植込み後の QOL が高いことが示されていた ^(22,27) 。

図表 36. 追加的有用性

対象集団	特定せず
介入	Micra AV を含むリード一体型ペースメーカ全て
比較対照	DDD 経静脈型ペースメーカを含む経静脈型ペースメーカ全て
アウトカム	臨床的な有効性・安全性・HRQOL
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input checked="" type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	Micra AV と同一の合併症プロファイルを有する Micra VR と経静脈型ペースメーカとの比較において以下の点で追加的有用性があると判断されたため。 ● 安全性(デバイス植込みに伴う合併症のリスクが低いため) ● HRQOL(安全性が高いことによる安心感が高いため)

4. 分析方法の詳細

4.1. 分析方法

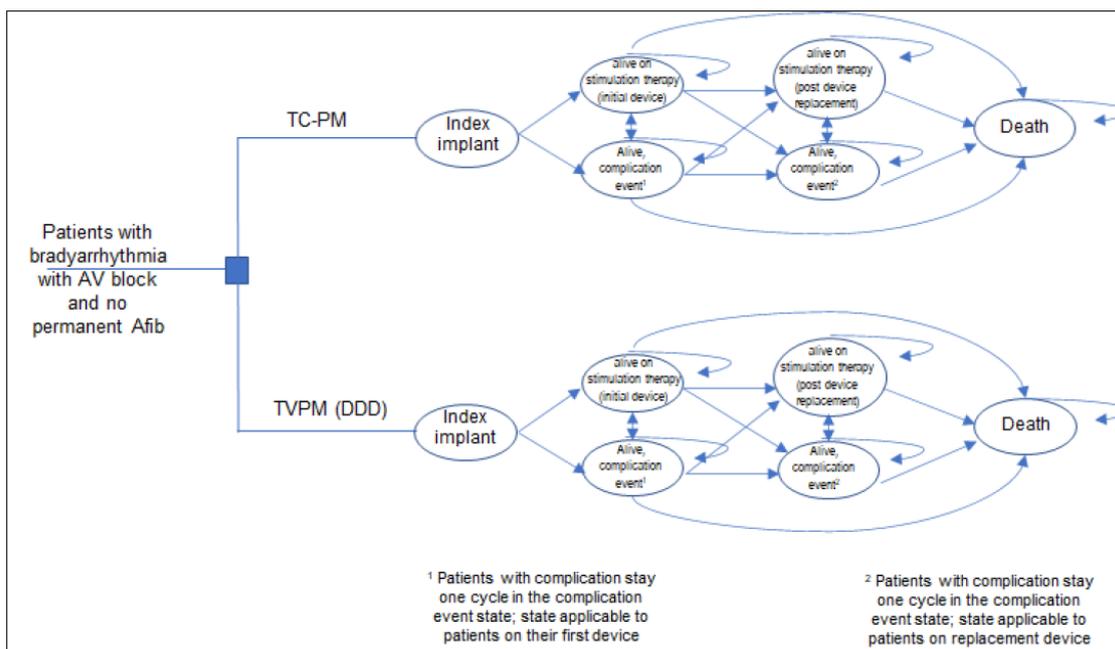
4.1.1. 費用対効果の算出方法

費用対効果の算出にあたっては本分析独自のマルコフモデル(図表 37)を作成した。効果は QALY で示され、最終的には Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカを比較した ICER を算出した。マルコフモデルは主に 3 つの健康状態から構成され、サイクルは 1 月ごととされた。上記の健康状態に含まれないようなイベント(以下)を捉えるために下位の健康状態も設定された。

- 健康状態
 - ◇ alive on stimulation therapy (initial device)
 - ◇ alive on stimulation therapy (post device replacement)
 - ◇ dead
- その他イベント
 - ◇ index implantation
 - ◇ complications subsequent to index or replacement procedures
 - ◇ device replacement procedures

なお、モデルにおいては分析期間における死亡率や HRQOL を考慮している。但し、ガイドラインに基づいた費用対効果分析を行う範囲においては、Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカにおける上記以外のイベントや病態の進行は本モデルでは考慮する必要はないと判断した。

図表 37. 本分析に用いたマルコフモデル



費用については Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカーにおいて以下の点で異なると考えられ、これらを分析に含めた。これら以外の費用については両群で差がないと考えられたため、分析においては考慮されなかった。

- ペースメーカー植込費用(入院期間中に合併症が発生した場合にはその治療費用も含む)
- ペースメーカー交換費用(入院期間中に合併症が発生した場合にはその治療費用も含む)
- 上記両イベントに関する退院後に別途入院をして治療を行う合併症治療費用

4.1.2. モデルで使用した仮定

モデルに用いた仮定はシステムティックレビュー、ヒストリカルコントロールデータ、レセプトデータ解析に基づいて設定された。以下、患者背景、安全性、有効性、生存曲線、HRQOL、ペースメーカーの電池寿命、費用データについての仮定をまとめた。

(1) 患者背景

モデルの起点は初回のペースメーカー植え込み入院とした。初回のペースメーカー植え込みを行う時点の患者の性年齢情報は、Micra VR 植え込みを行った患者の情報を参考にした。理由としては Micra AV のデータは購入したデータベースの対象期間には含まれておらず、DDD 経静脈型ペースメーカーと比較すると Micra VR の患者背景が近いと思われたためである。

(2) 安全性

Micra AV の安全性は Micra VR のデータで代替された。具体的には 2018 年に発表された、世界規模の市販後レジストリの結果であり、市販後レジストリ (n=1817)、グローバル治験の結果 (n=726) 及び、従来の経静脈型ペースメーカー (historical control, n=2,667) を比較したものである⁽²¹⁾。本試験には日本国外の患者も含まれているが、外挿性はあると考えた。理由としては、Micra VR の治験時の対象患者背景に違いが存在しても有効性や安全性という面では日本の患者の成績は海外と同等であったことが示されているためである⁽¹⁵⁾。

従来の経静脈型ペースメーカーのデータはヒストリカルコントロールデータと呼ばれるものであり、既存試験において得られたデータを利用した群である。

植込み後 36 か月以降の期間の合併症発生率はそれ以前の一か月あたりの平均発生率のデータで代替した

(3) 有効性

分析の対象患者群においては Micra AV 及び DDD 経静脈型ペースメーカーの有効性の差はないと考えられたため、本分析においては考慮されていない。

(4) 生存曲線

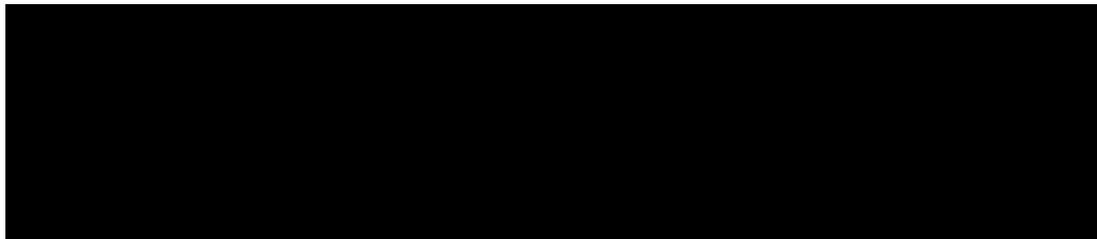
一般死亡は日本の性年齢別生命表に基づいて設定された。一般人口と比較してペースメーカー使用患者は生存率が低いと想定された。そのため、文献に報告されている日本における経静脈型ペースメーカーの HR を乗じた⁽²⁸⁾。

さらに、植込み後 30 日間の合併症があった患者は、なかった患者と比較して生存率が低いことが報告されていた。そのため、植込み後 30 日間に合併症が発生することによる追加的な死亡率を本分析においては設定した⁽²⁶⁾。

(5) HRQOL

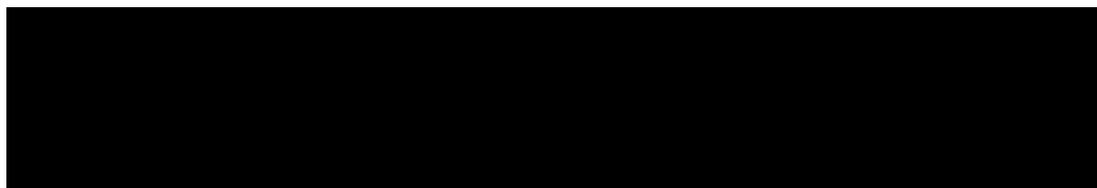
合併症リスクが少ないこと等を理由として、QOL という意味でもリード一体型ペースメーカーは経静脈型ペースメーカーに優れるという報告が存在した⁽²²⁾。そのことから、植込み後の QOL は両群で異なる値を用いた。また、合併症及び本体交換や追加に伴う入院時には QOL は一時的に低下すると仮定した。

(6) ペースメーカー電池寿命



初回植込み後のデバイスの交換や追加は 2 回以上発生しないと仮定した。

(7) 費用データ



4.2. 分析で使用したパラメータ

分析に用いたパラメータを以下図表にまとめた(図表 38、図表 39、図表 40、図表 42)。確率的感度分析に用いたパラメータは分布も図表内に記載した。QOL 値については別途参照した研究についても図表 41 にまとめた。

図表 38. モデルの仮定に用いたパラメータの詳細

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
コホートの仮定				
年齢(歳)	84	70-95	Normal(82.3;6)	Micra VR の植込み平均年齢 ⁽¹⁸⁾
男性比率(%)	55.8	0-100 の範囲と仮定	-	Micra VR の植込み平均比率 ⁽¹⁸⁾
生存率の仮定				
比較対照群の一般人口に対するハザード比	1.98	-	-	公表文献 ⁽²⁸⁾ より引用。
評価対象群の一般人口に対するハザード比	1.98	-	-	比較対照群と同等と仮定し、公表文献 ⁽²⁸⁾ より引用。
割引率				
割引率 (%)	2%	0-4%	-	ガイドラインに準拠

4.2.1. 有効性・安全性等のパラメータの詳細

図表 39. 有効性・安全性等のパラメータの詳細

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
植込み後 30 日間に合併症が発生することによる追加的な死亡率				
植込み後 30 日間に合併症が発生することによる追加的な死亡率 (%)	9.5	0-9.5% の範囲と仮定	-	公表文献 ⁽²⁹⁾ より算出。算出方法に関する詳細は補足資料参照。
植込み後 30 日間の合併症発生率				
比較対照群 (%)	7.2	-	-	市販後レジストリとヒストリカルコントロールデータより算出。
評価対象群 (%)	2.5	比較対照群との HR は 0.31-0.51 と仮定した。	Normal と仮定した。	
植込み後 36 か月時点での合併症発生率				
比較対照群 (%)	9.8	-	-	同上
評価対象群 (%)	3.8	比較対照群との HR は 0.31-0.51 と仮定した。	-	
植込み後 36 か月より後の合併症発生率(1 月あたり)				
比較対照群 (%)	0.031	-	-	同上
評価対象群 (%)	0.014	-	-	
電池寿命(平均値)				
比較対照群(平均値±SD、年)	██████	██████	██████	██████
評価対象群(平均値±SD、年)	██████	██████	██████	██████

4.2.2. QOL 値の詳細

図表 40. QOL 値の詳細

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
植込み時点での効用値				
比較対照群	0.59	-	-	公表文献 ⁽²²⁾ で得られたSF-36の値をEQ-5Dに変換した。変換にあたっては公表文献 ⁽³⁰⁾ を参照。
評価対象群	0.59	-	-	
植込み後 1 か月の効用値				
比較対照群	0.65	-	-	同上
評価対象群	0.73	-	-	
植込み後 6 か月の効用値				
比較対照群	0.62	-	-	同上
評価対象群	0.74	-	-	
植込み後 12 か月及びそれ以降の効用値				
比較対照群	0.73	0.64-0.83	Normal(0.73,0.05)	公表文献 ⁽³¹⁾ で報告された植込み後5年のデータで代替。
評価対象群	0.76	-	Normal(0.03,0.02)	植込み後6か月の時点での差分があることを考慮して比較対照群と比較して高い効用値とした。過大推計とならないように6か月時点での差分(0.12)の1/4の値を加算。
電池寿命に対応する手術の際の効用値低下				
比較対照群	0.002	-	-	2週間程度の入院に伴って0.05下がると仮定し、入院期間(約6日)に合わせて値を推計した。
評価対象群	0.001	-	-	心腔内でカテーテル手術を行うという点でMicra AVの留置と同様の人工弁置換術での効用値低下の値に準拠 ⁽³²⁾ 。
合併症治療の際の効用値低下				
比較対照群	0.004	-	-	1月間の入院で効用値が0.05下がると仮定し、入院期間(約2日)に合わせて値を推計。
評価対象群	0.004	-	-	

図表 41. 使用する QOL 値の測定の対象とした集団や使用した尺度等

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	reference
植込み時点での効用値	スペイン	VVI 経静脈型ペースメーカーを 2016 年 12 月～2018 年 3 月に植え込んだ患者。	SF-36	N=106	Cabanas-Grandío et al, 2020 ⁽²²⁾
植込み後 1 か月の効用値					
植込み後 6 か月の効用値					
植込み後 12 か月及びそれ以降の効用値	スペイン	経静脈型ペースメーカーを植え込む直前の患者。組み入れ期間は 2012 年 10 月～2013 年 11 月。	EQ-5D	N=89	López-Liria et al, 2020 ⁽³¹⁾
電池寿命に対応する手術の際の効用値低下 (Micra AV 群)	イギリス	人工生体弁による人工弁置換術を受けた患者。組み入れ期間は 2014 年 4 月～2018 年 4 月。	EQ-5D-5L	N=458	Rombach et al, 2020 ⁽³²⁾

4.2.3. 費用のパラメータの詳細

図表 42. 費用のパラメータの詳細

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
システムの償還価格				
比較対照群 (円)	■	-	-	最新の診療報酬より。比較対照群はペースメーカーとリード 2 本の総計。
評価対象群 (円)	■	-	-	
合併症が発生しない場合の初回植込み入院時費用(システム償還価格なし)				
比較対照群 (平均値 ± SD、円)	■	■	■	レセプトデータ解析より
評価対象群 (平均値 ± SD、円)	■	■	■	
合併症が発生する場合の初回植込み入院時費用(システム償還価格なし)				
比較対照群 (平均値 ± SD、円)	■	■	■	同上
評価対象群 (平均値 ± SD、円)	■	■	■	
合併症治療のための植込み後入院時費用				
比較対照群 (平均値 ± SD、円)	■	■	■	同上
評価対象群 (平均値 ± SD、円)	■	■	■	

5. 分析結果

5.1. 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

- 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する)
 費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する)

5.1.1. 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

図表 43. 基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円/QALY)
評価対象技術	3.671	0.214	2,418,890	505,306	2,364,658
比較対照技術	3.457		1,913,584		

5.1.2. 感度分析

以下、一次元感度分析と確率的感度分析の結果をまとめた。

(1) 一次元感度分析

主要なパラメータについて一次元感度分析を実施した(図表 44)。ICER への影響が最も大きかったパラメータは HRQOL であった。なお、本分析において両群の HRQOL において差が現れるのは、合併症発生率に差があるためである。本分析で用いた合併症発生率のデータの妥当性を検証するために、本分析で用いなかった臨床試験の値も用いた分析結果も表内に示した。これらの臨床試験においては、本分析に用いたヒストリカルコントロールデータと比較して、比較対照群の合併症発生率が高かった。その結果、これらのシナリオ分析はいずれのデータを用いても ICER は 500 万円以下となった。

図表 44. パラメータの範囲と分析結果

	QALYs			Costs (JPY)			ICER
	比較対照技術 (TV-PM)	評価対象技術 (TC-PM)	Diff.	比較対照技術 (TV-PM)	評価対象技術 (TC-PM)	Diff.	
Base case	3.457	3.671	0.214	1,913,584	2,418,890	505,306	2,364,658
一次元感度分析							
Age 78	5.415	5.720	0.305	2,093,159	2,815,723	722,564	2,372,520
Age 80	4,727	5.000	0.273	2,018,174	2,662,707	644,503	2,362,986
100% female	4.158	4.405	0.247	1,950,422	2,518,750	568,328	2,305,570
100% male	2.901	3.089	0.188	1,884,405	2,339,970	455,385	2,426,124
Cohort mortality RR 1.67 (90% of base case RR)	3.861	4.093	0.233	1,941,275	2,487,588	546,312	2,349,233
Cohort mortality RR 2.04 (110% of	3.389	3.599	0.211	1,909,492	2,408,326	498,834	2,369,743

	QALYs			Costs (JPY)			ICER
	比較 対照 技術 (TV- PM)	評価 対象 技術 (TC- PM)	Diff.	比較対照技 術 (TV-PM)	評価対象技 術 (TC- PM)	Diff.	
base case RR)							
No survival benefit considered for reduction in early complications	3,457	3.654	0.197	1,913,584	2,417,981	504,396	2,559,460
Survival benefit considered for reduction of early complications 50% of base case	3,457	3,662	0.205	1,913,584	2,418,436	504,851	2,458,118
Survival benefit considered for reduction of early complications 150% of base case	3.457	3.679	0.222	1,913,584	2,419,345	505,761	2,278,194
TC-PM procedure-related mortality 1% higher than TV-PM (exploratory assumption)	3.457	3.571	0.114	1,913,584	2,400,800	487,216	4,278,210
QALY gain 50% of base case	3.457	3.572	0.115	1,913,584	2,418,890	505,306	4,384,096
QALY gain 150% of base case	3.457	3.769	0.312	1,913,584	2,418,890	505,306	1,618,932
TC-PM utility in years 1 and following 0.02 higher for TC-PM than TV-PM	3.457	3.629	0.172	1,913,584	2,418,890	505,306	2,934,110
TC-PM utility in years 1 and following 0.01 higher for TC-PM than TV-PM	3.457	3.588	0.131	1,913,584	2,418,890	505,306	3,864,831
Utility in years 1 and following similar for TC-PM and TV-PM	3.457	3.546	0.089	1,913,584	2,418,890	505,306	5,660,327
TC-PM utility in years 1 and following 0.06 higher for TC-PM than TV-PM (50% of the 6-month gain)	3.457	3.795	0.338	1,913,584	2,418,890	505,306	1,494,500
30% of TV-PM assumed higher-reimbursed TV-PM V as opposed	3.457	3.671	0.214	1,959,849	2,418,890	459,042	2,418,159

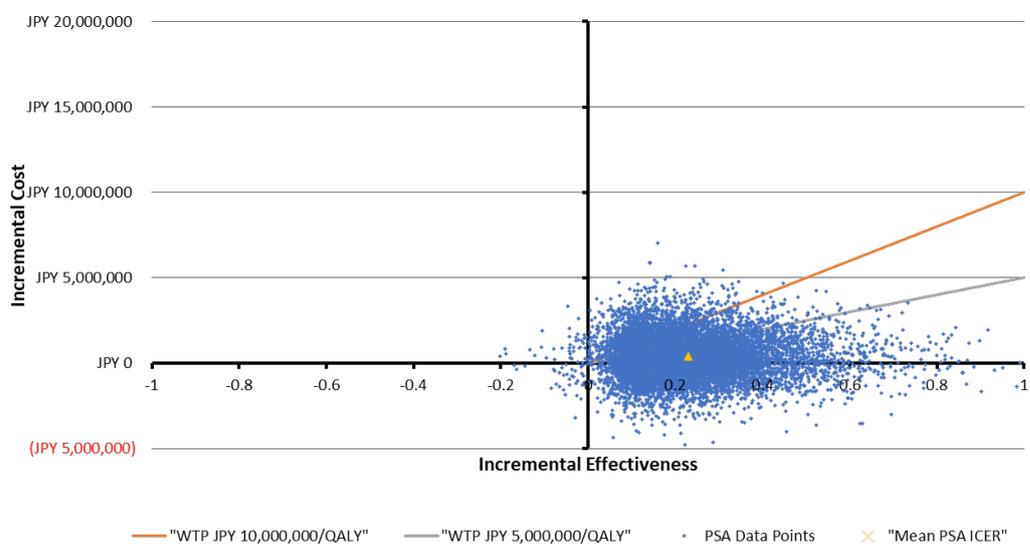
	QALYs			Costs (JPY)			ICER
	比較対照技術 (TV-PM)	評価対象技術 (TC-PM)	Diff.	比較対照技術 (TV-PM)	評価対象技術 (TC-PM)	Diff.	
to TV-PM IV							
Median as opposed to mean costs of claims data analysis	3.457	3.671	0.214	1,545,884	1,889,525	343,640	1,608,118
No procedure-related and complication-related temporary disutility	3.459	3.672	0.213	1,913,584	2,418,890	505,306	2,375,524
No discounting of costs and effects	3.732	3.959	0.227	1,926,510	2,453,384	526,874	2,321,243
4% discounting of costs and effects	3.217	3.419	0.202	1,903,146	2,390,972	487,826	2,414,166
TC-PM battery survival 18 months longer than projected (approx. same as TV-PM)	3.457	3.671	0.214	1,913,584	2,340,135	426,550	1,995,761
本分析で用いなかった臨床試験の値も用いた分析結果							
HR of 90-day TC-PM vs. TV-PM AEs 0.49 (approximated from Ngo, 2021 ⁽³³⁾ OR of 0.49 at 90 days)	3.457	3.666	0.209	1,913,584	2,422,238	508,654	2,429,376
No difference in 30-day complications (HR 1.0) between TC-PM vs. TV-PM AEs (per Piccini, 2021 data ⁽³⁴⁾)	3.457	3.654	0.197	1,913,584	2,431,810	518,226	2,629,817
TV-PM 1- and 36-month AE rate based on Cantillon et al. 2017 ⁽³⁵⁾ (9.13%, 15.01% ; HR vs. TV-PM base case : 1.265 ; 2.295)	3.457	3.677	0.220	1,956,042	2,419,257	463,215	2,101,860
TV-PM 1- and 36-month AE rate based on MOST ⁽³⁶⁾ (4.8%, 7.5% ; HR vs. base case 0.665 ; 1.055)	3.457	3.662	0.205	1,899,187	2,418,428	519,241	2,530,030
TV-PM 2- and 60-	3.457	3.686	0.229	1,985,534	2,419,747	434,213	1,893,248

	QALYs			Costs (JPY)			ICER
	比較対照技術 (TV-PM)	評価対象技術 (TC-PM)	Diff.	比較対照技術 (TV-PM)	評価対象技術 (TC-PM)	Diff.	
month AE rate based on FOLLOWPACE ⁽¹²⁾ (12.4%,19.7% ; HR vs. base case 1.62 ,2.85)							
TV-PM 1-month AE rate based on Shakya et al. 2017 ⁽¹¹⁾ (2.5% ; HR vs. base case 0.35)	3.457	3.654	0.197	1,883,172	2,417,992	534,820	2,711,023
TC-PM AE rate based on 0.9% AEs reported at 2.2 yrs. by Tjong et al. 2018 ⁽³⁷⁾ (HR vs. base case 0.25)	3.457	3.677	0.220	1,913,584	2,407,657	494,073	2,244,122

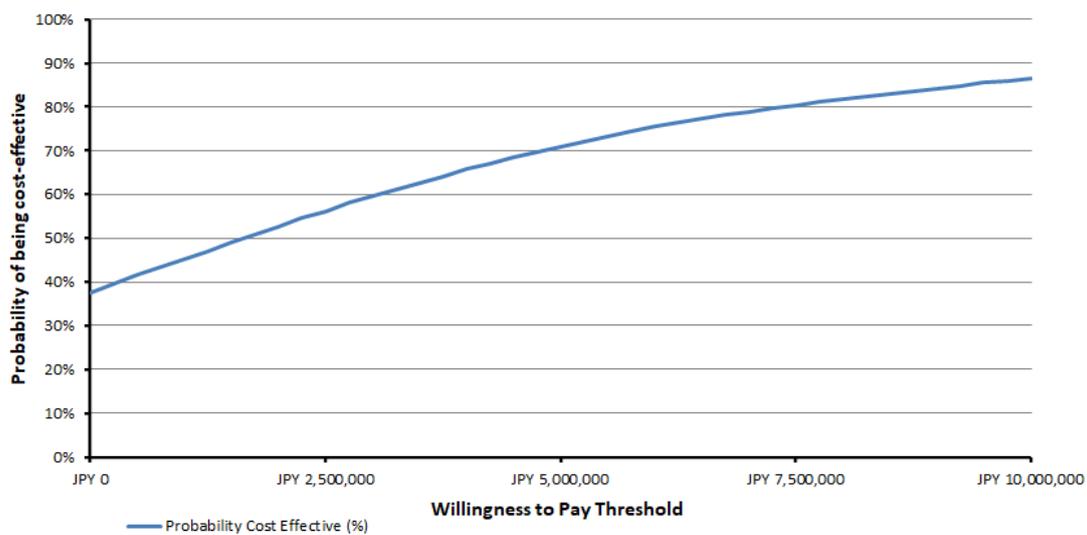
(2) 確率的感度分析

パラメータの不確実性を考慮するために 10,000 回の Bootstrapped sample を試行し、subsequent second-order Markov-Chain Monte Carlo simulations を 5,000 回行った。費用効果平面上の散布図(図表 45)と費用効果受容曲線(図表 46)を以下にまとめた。設定にあたっての分布は 4.2 節に記載した。確率的感度分析において評価対象技術の ICER が 500 万円/QALY となる可能性は 70.9%であった。なお、解析にあたっては Stata/MP15 (Stata Corp LLC, College Station, TX), Microsoft Excel, and JMP 15 (SAS Institute, Carey, NC)を用いた。

図表 45. 費用効果平面上の散布図



図表 46. 費用効果受容曲線



5.1.3. 分析の妥当性の検討

本分析では Micra AV の DDD 経静脈型ペースメーカーに対する費用対効果を生涯において分析した。Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカーの差分は植込みや交換の費用差及び主に合併症の発生プロファイルに基づき、一方では有効性については差がないと仮定した。

合併症プロファイルの差とは Micra AV は DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して合併症の発生確率が低いという点及び、治療にかかる費用が異なる点である。合併症の発生確率の差においては最も大規模に検証したと考えられる市販後レジストリとヒストリカルコントロールデータとの差を元に検証を行った。市販後レジストリは Micra AV ではなく Micra VR を対象にしたものではあるが、両医療機器の合併症プロファイルは同一であり、保険審査においても同試験による有用性を記載した希望書にて有用性が評価された。レセプトデータ解析などによる合併症頻度の推定は、発生確率が低くバリデーション研究が進んでいない本領域においては適切ではないと考えられたため、上記データを用いた。なお、安全性について海外データで外挿性があることは既に検証されている。一方で、治療にかかる費用はレセプトデータ解析を行い、本邦での臨床実態を反映した。

Micra AV と DDD 経静脈型ペースメーカーとは直接比較試験は存在しないが、Micra AV に安全性という追加的有用性があること、さらにはその費用対効果を検証するためのパラメータはそれぞれ最適なものを選択したという点で本分析は現時点で最も妥当なものである。

5.1.4 分析結果の解釈

対象集団	心房細動を合併していないペースメーカー適応の房室ブロック患者のうち、 経静脈ペースメーカーの留置を避けることが望ましい患者
比較対照	DDD 経静脈ペースメーカー 機能区分においては「112 ペースメーカー ③デュアルチャンバ(IV型)」。
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	分析の結果、DDD 経静脈型ペースメーカーを比較対照とした場合における ICER は 500 万円以下であった。また、確率感度分析の結果から不確実性はそこまで高くなく、パラメータ選択などの点からも本分析の妥当性は十分にあると考えられることから、ICER の所属する確率が最も高いのは 500 万円以下と考えられた。

5.1.4. 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

該当なし。

5.1.5. 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当なし。

5.2. 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当なし。

5.3. その他の分析 [該当する場合のみ]

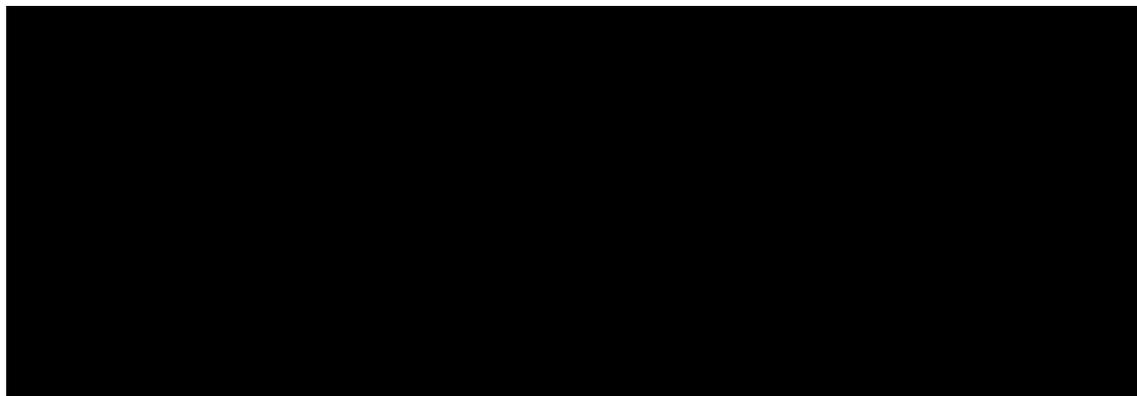
該当なし。

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
[Redacted]			

7. 実施体制

費用対効果評価を実施するにあたって分析の助言や実施を依頼した医療経済等の専門家や臨床家は以下である。



8. 参考文献

1. 厚生労働省 中央社会保険医療協議会. 医療機器の保険適用について(令和3年12月収載予定) [Internet]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000842515.pdf>
2. 日本循環器学会 /日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン(2018 年改訂版) [Internet]. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf
3. 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター. 不整脈 | 病気について | 循環器病について知る | 患者の皆様へ [Internet]. Available from:
<https://www.ncvc.go.jp/hospital/pub/knowledge/disease/arrhythmia/>
4. Medtronic Azure MRIシリーズ. 薬事承認書(日本).
5. Micra 経カテーテルペースングシステム. 薬事承認書(日本).
6. 日本循環器学会 /日本不整脈心電学会. 2021 年 JCS / JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療 [Internet]. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Kurita_Nogami.pdf
7. Alpert MA, Curtis JJ, Sanfelippo JF, Flaker GC, Walls JT, Mukerji V, et al. Comparative survival after permanent ventricular and dual chamber pacing for patients with chronic high degree atrioventricular block with and without preexistent congestive heart failure. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1986;7(4):925-32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80358-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80358-8)
8. Linde-Edelstam C, Gullberg B, Norlander R, Pehrsson SK, Rosenqvist M, Rydén L. Longevity in patients with high degree atrioventricular block paced in the atrial synchronous or the fixed rate ventricular inhibited mode. Pacing Clin Electrophysiol. 1992 Mar;15(3):304-13.
9. Perrins EJ, Morley CA, Chan SL, Sutton R. Randomised controlled trial of physiological and ventricular pacing. Br Heart J. 1983 Aug;50(2):112-7.
10. 水谷登. ペースメーカー-この1年の進歩. 人工臓器. 1995;24(6):1038-40.
11. Shakya S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital complications after implantation of cardiac implantable electronic devices: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Cardiol. 2017 Nov;70(5):405-10.
12. Udo EO, Zuithoff NPA, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Hear Rhythm. 2012 May;9(5):728-35.

13. Sheldon SH, Hayes DL, Friedman PA, Asirvatham SJ. 6. Implant-Related Complications: Relevant Anatomy and an Approach for Prevention. In: Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization: A Clinical Approach. 2012. p. 219–54.
14. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med*. 2016 Feb;374(6):533–41.
15. Soejima K, Asano T, Ishikawa T, Kusano K, Sato T, Okamura H, et al. Performance of Leadless Pacemaker in Japanese Patients vs. Rest of the World - Results From a Global Clinical Trial. *Circ J*. 2017 Oct;81(11):1589–95.
16. 日本不整脈心電学会. リードレスペースメーカ Micra 使用要件等基準 [Internet]. 2017. Available from: https://new.jhrs.or.jp/information-on-statements-standards-and-requirements/guideline/statement201709_01/
17. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Chan JYS, Ritter P, Johansen JB, et al. Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Jan;6(1):94–106.
18. 厚生労働省. 第6回NDBオープンデータ 特定保健医療材料 [Internet]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000821780.xlsx>
19. 佐藤俊明. 脈が遅くなったら: リードレペースメーカによる治療. *杏林医会誌*. 2019;50(1):55–6.
20. 医療法人錦秀会. ペースメーカ植込み術 [Internet]. Available from: <http://kinshukai.or.jp/hanwakinen/wp/wp-content/uploads/2019/11/pmi.pdf>
21. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, Garweg C, Martinez-Sande JL, Piccini JP, et al. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Hear Rhythm*. 2018 Dec;15(12):1800–7.
22. Cabanas-Grandío P, García Campo E, Bisbal F, García-Seara J, Pachón M, Juan-Salvadores P, et al. Quality of life of patients undergoing conventional vs leadless pacemaker implantation: A multicenter observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Jan;31(1):330–6.
23. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, Narasimhan C, Omar R, Tolosana JM, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Hear Rhythm*. 2017 May;14(5):702–9.

24. El-Chami MF, Soejima K, Piccini JP, Reynolds D, Ritter P, Okabe T, et al. Incidence and outcomes of systemic infections in patients with leadless pacemakers: Data from the Micra IDE study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019 Aug;42(8):1105–10.
25. Garg A, Koneru JN, Fagan DH, Stromberg K, Padala SK, El-Chami MF, et al. Morbidity and mortality in patients precluded for transvenous pacemaker implantation: Experience with a leadless pacemaker. *Hear Rhythm*. 2020 Dec;17(12):2056–63.
26. Palmisano P, Guerra F, Dell’Era G, Ammendola E, Ziacchi M, Laffi M, et al. Impact on All-Cause and Cardiovascular Mortality of Cardiac Implantable Electronic Device Complications: Results From the POINTED Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Apr;6(4):382–92.
27. Tjong FVY, Beurskens NEG, de Groot JR, Waweru C, Liu S, Ritter P, et al. Health-related quality of life impact of a transcatheter pacing system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Dec;29(12):1697–704.
28. Matsuda Y, Masuda M, Asai M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, et al. Comparison of prognosis and safety of pacemaker implantation in patients aged less than or 85 years and older. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021 Jun;61(1):171–9.
29. Clémenty N, Fernandes J, Carion PL, de Léotoing L, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, et al. Pacemaker complications and costs: a nationwide economic study. *J Med Econ*. 2019 Nov;22(11):1171–8.
30. Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1131–43.
31. López-Liria R, López-Villegas A, Leal-Costa C, Peiró S, Robles-Musso E, Bautista-Mesa R, et al. Effectiveness and Safety in Remote Monitoring of Patients with Pacemakers Five Years after an Implant: The Poniente Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb;17(4):1431.
32. Rombach I, Banning A, Hildick-Smith D, M. Gray A, D. Toff W. Analysis of costs and quality of life at one year in the United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation (UK TAVI) Trial. In: *PCR Valves e-Course 2020*. 2020.
33. Ngo L, Nour D, Denman RA, Walters TE, Haqqani HM, Woodman RJ, et al. Safety and Efficacy of Leadless Pacemakers: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jul;10(13):e019212.
34. Arps K, Piccini JP, Yapejian R, Leguire R, Smith B, Al-Khatib SM, et al. Optimizing mechanically sensed atrial tracking in patients with atrioventricular-synchronous leadless pacemakers: A single-center experience. *Hear Rhythm O2.* 2021 Oct;2(5):455–62.
 35. Cantillon DJ, Exner D V, Badie N, Davis K, Gu NY, Nabutovsky Y, et al. Complications and Health Care Costs Associated With Transvenous Cardiac Pacemakers in a Nationwide Assessment. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017 Nov;3(11):1296–305.
 36. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunãs JL, Love JC, Hadjis TA, et al. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol.* 2003 Sep;92(6):740–1.
 37. Tjong FVY, Knops RE, Udo EO, Brouwer TF, Dukkipati SR, Koruth JS, et al. Leadless pacemaker versus transvenous single-chamber pacemaker therapy: A propensity score-matched analysis. *Hear Rhythm.* 2018 Sep;15(9):1387–93.