

**【Micra 経力ターテルペーシングシステム(Micra AV)】に
関する公的分析の結果**

**[第 1.0 版 2023 年 2 月 24 日]
[第 1.1 版 2023 年 5 月 23 日]**

【目次】

[略語表]	4
0. 分析枠組み	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	6
1.1 評価結果の概要	6
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	9
1.3 公的分析における参考事項	9
2. 追加的有用性の評価	10
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	10
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	10
2.1.2 実施の流れ	11
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	11
2.1.4 使用したデータベース	11
2.1.5 使用した検索式	12
2.1.6 検索結果	18
2.1.7 臨床試験および観察研究の概要	21
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	31
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	32
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	33
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	36
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	37
3. 費用対効果の評価	38
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	38
3.1.1 DDD 経静脈ペースメーカーと比較した費用効果分析の概要	38
3.1.2 DDD 経静脈ペースメーカー比較した費用効果分析に対する見解	41
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	44
3.3 実施が必要な再分析の概要	45
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	45
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	45
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	46
3.4.1 QOL 値設定のデータソースについて	46
【具体的な再分析の内容】	47
3.4.2 植込み後 12 か月以降の QOL 値	48
【具体的な再分析の内容】	48

3.4.3 入院費用.....	49
【具体的な再分析の内容】.....	49
4. 分析結果	51
4.1 再分析における基本分析の結果	51
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	51
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	52
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	52
4.2 再分析における感度分析の結果	53
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果.....	55
4.4 分析結果の解釈	57
5. 参考文献	58
6. Appendix.....	61
6.1. 2.3に記載した以外の文献における追加的有用性の評価に関する内容	61
6.2. NDBを用いた入院費用の分析方法の概要	62
6.3. NDBを用いた入院費用の再分析において使用したマスタ.....	63

【略語表】

略語	正式表記
AV	Atrioventricular
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence Interval
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health-Related Quality of Life
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio
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
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency

0. 分析枠組み

対象品目名は「Micra 経カテーテルペースングシステム(Micra AV)」で、製造販売業者名は日本メドトロニック株式会社である。Micra AV は「不整脈非薬物治療ガイドライン」又はこれと同等以上のガイドライン等に基づく徐脈性不整脈患者を植込み適応とした医療機器であり、2021年10月13日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。市場規模は76.53億円で、費用対効果評価の区分はH2(市場規模が50億円以上100億円未満)に該当する。分析枠組みは、2021年12月24日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	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	DDD 経静脈ペースメーカー（デュアルチャンバ(IV型)）
比較対照技術を選定した理由	「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」*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(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（デュアルチャンバ(IV型)）とすることが適当である。 * JCS: the Japanese Circulation Society, JHRS: the Japanese Heart Rhythm Society
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	該当せず

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関における Micra AV の評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。表 1-1-1、1-1-2 に要約した通り、これらの医療技術評価機関における評価結果は存在しなかった。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・その他(存在しない)	・左記に同じ
	SMC	・その他(存在しない)	・左記に同じ
フランス	HAS	・その他(存在しない)	・左記に同じ
カナダ	CADTH/ Health Quality Ontario	・その他(存在しない)	・左記に同じ
オーストラリア	MSAC	・その他(存在しない)	・左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	なし	左記に同じ
	SMC	なし	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ

カナダ	CADTH/ Health Quality Ontario	なし	左記に同じ
オーストラリア	MSAC	なし	左記に同じ

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、公的分析と製造販売業者の報告内容に相違はなかった。

1.3 公的分析における参考事項

該当なし

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析は、Micra AV の追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1、表 2-1-1-2 に示すリサーチクエスチョンに基づくシステマティックレビューを実施した。まず、費用対効果評価の分析ガイドライン第 2 版(以下、分析ガイドライン)[1]5.2 に準じて RCT を対象としたシステマティックレビューを行ったところ、RCT が特定されなかったため、続けて同ガイドラインの 5.3 に準じて非 RCT の臨床試験や前向き観察研究を対象としたシステマティックレビューを行った。

対象集団は特定せず、介入は Micra AV を含むリード一体型ペースメーカ全て、比較対照は DDD 経静脈ペースメーカを含む経静脈ペースメーカ全てと設定した。アウトカムは安全性とし、検索期間は 2022 年 11 月 17 日までの全期間とした。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン(RCT)

項目	内容
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 経静脈ペースメーカを含む経静脈ペースメーカ全て
アウトカム	安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2022 年 11 月 17 日までの全期間

表 2-1-1-2 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン(非 RCT、観察研究)

項目	内容
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 経静脈ペースメーカを含む経静脈ペースメーカ全て
アウトカム	安全性
研究デザイン	非 RCT、前向き観察研究
文献検索期間	2022 年 11 月 17 日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

公的分析では、Micra AV の追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家がリサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献を特定する適格性評価からなり、2名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。特定された文献の概要を表 2-1-7-1 及び表 2-1-7-7 にまとめた。

2.1.3 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主な適格基準を表 2-1-3 に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	—	人を対象としない研究
介入	リードレスペースメーカ	リードレスペースメーカのうち Nanostim を用いた研究*
比較対照	経静脈ペースメーカ	—
アウトカム	安全性	—
研究デザイン	RCT 非 RCT、前向き観察研究	アウトカムの比較を行わない研究
文献の種類	原著論文	—
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

*他社開発のリードレスペースメーカであり、合併症プロファイルが異なる可能性があることから除外基準に含めた。

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌 web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表 2-1-5-1 から表 2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 MEDLINE に対して用いた検索式

検索日:2022年11月17日

通番	検索式	結果数
#1	S LEADLES? OR MICRA? OR NANOSTIM?	2514
#2	S CARDIAC PACING, ARTIFICIAL+NT/CT OR PACEMAKER, ARTIFICIAL+NT/CT OR PACEMAK? OR PACING?	86354
#3	S TRANSVEN? OR COMPAR? OR VERSUS	6693522
#4	S L1 AND L2 AND L3	301
#5	QUE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?)	NA: 検索数過多による検索停止を防ぐため、ヒットした件数をカウントしなかった
#6	QUE (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT	NA
#7	QUE (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL? OR SINGLE(W)ARM? OR OPEN(W)LABEL?	NA
#8	QUE OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT	NA
#9	QUE (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR	NA

	TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)	
#10	S L4 AND (L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9)	121
#11	S (META-ANALYSIS OR SYSTEMATIC REVIEW)/DT OR META(1W)ANALY? OR METAANAL? OR METANAL? OR SYSTEMATIC?(2A)(REVIEW? OR OVERVIEW?) OR INTEGRATIVE?(1A)RESEARCH?(1A)REVIEW? OR RESEARCH?(1A)INTEGRATION?	444545
#12	S L10 NOT L11	118
#13	S L12 NOT ((CASE REPORT? OR REVIEW? OR LETTER? OR EDITORIAL? OR CONF?)/DT OR CASE(W)REPORT? OR REVIEW?)	91
#14	S L13 AND (EN OR JA)/LA	89

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日:2022年11月17日

通番	検索式	結果数
#1	S LEADLESS PACEMAKER+PFT,NT/CT	977
#2	S NANOSTIM? OR MICRA? OR LEADLES?	4481
#3	S ARTIFICIAL HEART PACEMAKER+PFT,NT/CT OR HEART PACING+PFT,NT/CT OR PACEMAK? OR PACING?	146524
#4	S (L16 AND L17) OR L15	1602
#5	S TRANSVEN? OR COMPAR? OR VERSUS	10186807
#6	S L18 AND L19	687
#7	QUE (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+NT,PFT OR RANDOM ALLOCATION+NT,PFT OR SINGLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT,PFT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?)	NA
#8	QUE (CLINICAL STUDY+NT,PFT OR EVALUATION STUDY+NT,PFT OR VALIDATION STUDY+NT,PFT)/CT	NA
#9	QUE (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR	NA

	SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL? OR SINGLE(W)ARM? OR OPEN(W)LABEL?	
#10	QUE (OBSERVATIONAL STUDY+NT,PFT OR CROSS-SECTIONAL STUDY+NT,PFT OR LONGITUDINAL STUDY+NT,PFT OR RETROSPECTIVE STUDY+NT,PFT OR PROSPECTIVE STUDY+NT,PFT)/CT	NA
#11	QUE (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)	NA
#12	S L20 AND (L21 OR L22 OR L23 OR L24 OR L25)	538
#13	S (META ANALYSIS+NT,PFT OR SYSTEMATIC REVIEW+NT,PFT)/CT OR META(1W)ANALY? OR METAANAL? OR METANAL? OR SYSTEMATIC?(2A)(REVIEW? OR OVERVIEW?) OR INTEGRATIVE?(1A)RESEARCH?(1A)REVIEW? OR RESEARCH?(1A)INTEGRATION?	679110
#14	S L26 NOT L27	524
#15	S L28 NOT (REVIEW+PFT,NT/CT OR CASE REPORT+PFT,NT/CT OR LETTER+PFT,NT/CT OR EDITORIAL+PFT,NT/CT OR CASE(W)REPORT? OR REVIEW?)	320
#16	S L29 NOT CONF?/DT	132
#17	S L30 AND (EN OR JA)/LA	130

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日:2022年11月17日

通番	検索式	結果数
#1	LEADLES* OR MICRA* OR NANOSTIM*	116

#2	[mh "Cardiac Pacing, Artificial"] OR [mh "PACEMAKER, ARTIFICIAL"] OR PACEMAK* OR PACING*	6504
#3	#1 AND #2	26

表 2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式

検索日:2022年11月17日

通番	検索式	結果数
#1	リードレス/AL or LEADLESS/AL or リードなし/AL or NANOSTIM/AL or Micra/AL	388
#2	人工心臓ペースング/TH or 人工ペースメーカー/TH or PACEMAK/AL or PACING/AL or ペースメーカー/AL or ペーシング/AL	32761
#3	#1 and #2	233
#4	経静脈/AL or TRANSVEN/AL or 比較/AL or COMPAR/AL or VERSUS/AL	704759
#5	#3 and #4	41
#6	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al	87461
#7	臨床試験/TH or 評価研究/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "mega stud"/al or	386738

	"clinical trial"/al or "mega trial"/al or 単群試験/AL or 単群研究/AL or 非盲検/AL or "OPEN TRIAL"/AL or オープン試験/AL or "SINGLE ARM"/AL or シングルアーム/AL or SINGLE-ARM/AL or OPEN-LABEL/AL or "OPEN LABEL"/AL	
#8	RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較研究/AL	273018
#9	観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察的試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的評価/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al	220775
#10	#3 and (#6 or #7 or #8 or #9)	25
#11	#5 not PT=解説,総説,会議録,レター,症例報告	7
#12	#10 or #11	28

#13	<p>システムティックレビュー/TH or システムティックレビュー/al or システムチックレビュー/al or システムティック・レビュー/al or システムチック・レビュー/al or システムティックレヴュ/al or システムチックレヴュ/al or システムティック・レヴュ/al or システムチック・レヴュ/al or 系統的レビュー/al or 系統的にレビュー/al or 系統的なレビュー/al or 系統レビュー/al or 系統的レヴュ/al or 系統的にレヴュ/al or 系統的なレヴュ/al or 体系的レビュー/al or 体系的にレビュー/al or 体系的なレビュー/al or 体系的レヴュ/al or 体系的にレヴュ/al or 体系的なレヴュ/al or 系統的考察/al or 系統的に考察/al or 系統的な考察/al or 体系的考察/al or 体系的に考察/al or 体系的な考察/al or "SYSTEMATIC REVIEW"/al or SYSTEMATIC-REVIEW/al or "SYSTEMATICAL REVIEW"/al or SYSTEMATICAL-REVIEW/al or "SYSTEMATIC OVERVIEW"/al or SYSTEMATIC-OVERVIEW/al or "SYSTEMATICAL OVERVIEW"/al or SYSTEMATICAL-OVERVIEW/al or RD=メタアナリシス or メタアナリシス/TH or メタ分析/al or メタアナ/al or メタ・アナ/al or メタ解析/al or メタ研究/al or META-ANALYS/al or "META ANALYS"/al or METAANALYS/al or METANALYS/al or META 解析/al or META 分析/al or META 研究/al or 展望研究/AL or 展望的研究/AL</p>	13980
#14	#12 not #13	28
#15	(#14) and (LA=日本語,英語)	28

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6-1、2-1-6-2 の通り要約された。

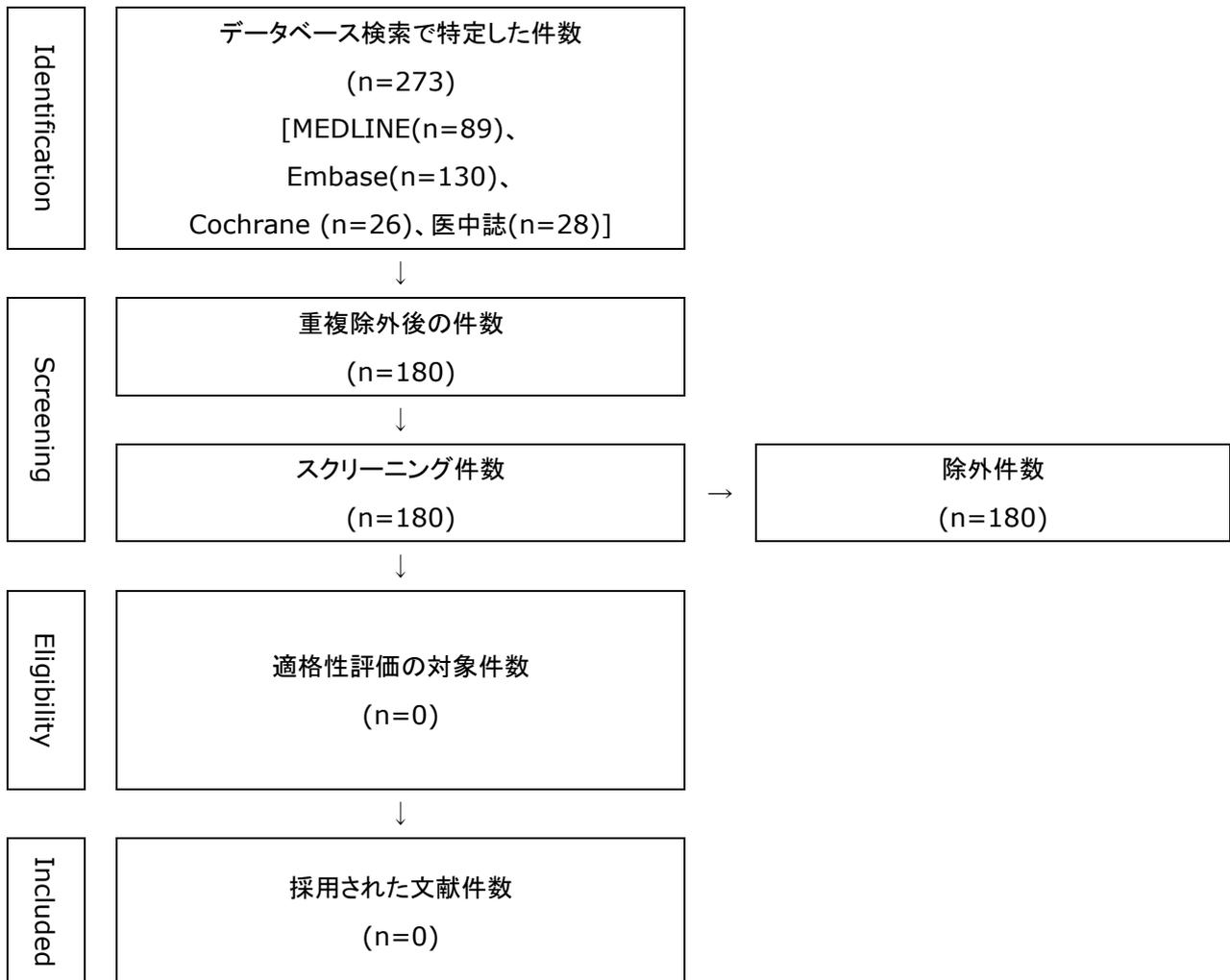


図 2-1-6-1 フローチャート(RCT)



図 2-1-6-2 フローチャート(非 RCT、観察研究)

Micra と経静脈ペースメーカーを比較した非 RCT の臨床試験 1 件、前向き観察研究 6 件(合計 10 文献)を特定した。公的分析のシステマティックレビューで特定された 10 件の文献について下記に示す。

<公的分析のシステマティックレビューで特定された 10 文献のリスト>

- Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med*. 2016;374(6):533-541.
- Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):702-709.
- El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, 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. *Heart Rhythm*. 2018;15(12):1800-1807.
- Garg A, Koneru JN, Fagan DH, et al. Morbidity and mortality in patients precluded for transvenous pacemaker implantation: Experience with a leadless pacemaker. *Heart Rhythm*. 2020;17(12):2056-2063.
- Piccini JP, El-Chami M, Wherry K, Crossley GH, Kowal RC, Stromberg K, Longacre C, Hinnenthal J, Bockstedt L. Contemporaneous comparison of outcomes among patients implanted with a leadless vs transvenous single-chamber ventricular pacemaker. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1187-1195.
- El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, Higuera L, Stromberg K, Crossley G, Kowal RC, Piccini JP. Leadless vs. transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study: 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(12):1207-1215.
- Palmisano P, Facchin D, Ziacchi M, et al. Rate and nature of complications with leadless transcatheter pacemakers compared with transvenous pacemakers: results from an Italian multicentre large population analysis. *Europace*. 2022; euac112.
- Bertelli M, Toniolo S, Ziacchi M, Gasperetti A, Schiavone M, Arosio R, Capobianco C, Mitacchione G, Statuto G, Angeletti A, Martignani C, Diemberger I, Forleo GB, Biffi M. Is less always more? A prospective two-centre study addressing clinical outcomes in leadless versus transvenous single-chamber pacemaker recipients. *J Clin Med*. 2022;11(20):6071.
- Zucchelli G, Tolve S, Barletta V, Di Cori A, Parollo M, De Lucia R, Della Tommasina V, Giannotti Santoro M, Viani S, Cellamaro T, Segreti L, Paperini L, Soldati E, Bongiorno MG. Comparison between leadless and transvenous single-chamber pacemaker therapy in a referral centre for lead extraction. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;61(2):395-404.

- Martinez-Sande JL, Garcia-Seara J, Gonzalez-Melchor L, et al. Conventional single-chamber pacemakers versus transcatheter pacing systems in a "real world" cohort of patients: A comparative prospective single-center study. Indian Pacing Electrophysiol J. 2021;21(2):89-94.

2.1.7 臨床試験および観察研究の概要

公的分析のシステムティックレビューで特定された臨床試験および観察研究の概要を表 2-1-7-1～表 2-1-7-7 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	Micra Transcatheter Pacing Study
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. N Engl J Med. 2016;374(6):533-541.[2] ● Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. Heart Rhythm. 2017;14(5):702-709.[3] El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, 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. Heart Rhythm. 2018;15(12):1800-1807.[4] ● Garg A, Koneru JN, Fagan DH, et al. Morbidity and mortality in patients precluded for transvenous pacemaker implantation: Experience with a leadless pacemaker. Heart Rhythm. 2020;17(12):2056-2063.[5]
臨床試験登録情報	NCT02004873
試験を実施した場所	19 か国 56 施設(n=725)
試験の登録期間	2013 年 11 月～2017 年 5 月

対象集団	ACC/AHA/HRS 2001 ガイドラインおよび各国のガイドラインに基づく、クラス I またはクラス II の心室ペースメーカ植込み適応の患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 完全にペースメーカに依存している患者(エスケープリズム <30bpm) ● ペースメーカ、ICD または CRT デバイスを現在植え込んでいる、または過去に植え込んだことのある患者 ● 適格性評価前の 30 日間に不安定狭心症、または急性心筋梗塞(AMI)を発症している患者 ● 神経刺激装置またはその他の慢性的に体内に電流を流す装置を現在埋め込んでいる患者 ● 機械式三尖弁、植込み式大静脈フィルター、または左心室補助装置を装着している患者 ● 重度の肥満で、プログラマーヘッドで 5 インチ(12.7cm)以下のテレメトリー通信が得られないと主治医が判断した患者 ● 大腿静脈の閉塞や屈曲など解剖学的構造により、心臓の右心室に 23 French のイントロデューサーシースを挿入できない、あるいは Micra を留置できない患者
介入方法の詳細	右心室内への Micra の留置
比較対照の詳細	製造販売業者が過去に施行したデュアルチャンバ経静脈ペースメーカに関する 6 試験からヒストリカルコントロール (n = 2,667)を設定した。主要合併症については、ヒストリカルコントロールにおける右心房リードにのみ関連するイベントを除外することにより、Micra との比較を行った。
試験デザイン	非ランダム化単群臨床試験
盲検化法	該当なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要合併症の発生率 ● ペーシング補足閾値
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 心室補足管理閾値 ● Micra のレートレスポンス
有効性	適切なペーシング補足閾値割合： <u>植込み後 6 ヶ月</u> 98.3%(95%CI: 96.1 to 99.5)

安全性	<p>主要合併症の発生:</p> <p><u>植込み後 6 ヶ月</u></p> <p>調整なし HR 0.49(95%CI: 0.33 to 0.75)</p> <p>調整済み HR 0.46(95%CI: 0.28 to 0.74)</p> <p><u>植込み後 12 ヶ月</u></p> <p>合併症未発生率 96.0%(95%CI: 94.2 to 97.2)</p> <p>調整なし HR 0.52(95%CI: 0.35 to 0.77)</p> <p>調整済み HR 0.46(95%CI: 0.30 to 0.72)</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-2 観察研究の概要

試験名	Micra Transcatheter System Post-Approval Registry
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, 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. Heart Rhythm. 2018;15(12):1800-1807.[4] ● Garg A, Koneru JN, Fagan DH, et al. Morbidity and mortality in patients precluded for transvenous pacemaker implantation: Experience with a leadless pacemaker. Heart Rhythm. 2020;17(12):2056-2063.[5]
臨床試験登録情報	NCT02536118
試験を実施した場所	24 か国 156 施設(n=1,817)
試験の登録期間	2015 年 7 月～2026 年 8 月
対象集団	Micra が植え込まれた患者
適格基準	● Micra 植込み前に臨床試験の参加に同意した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 追跡ができない、あるいはそれが見込まれる患者 ● 結果に影響する可能性がある薬剤や医療機器の臨床試験に参加している、または参加予定の患者
介入方法の詳細	大腿静脈から経カテーテルでの右心室への Micra 留置

比較対照の詳細	製造販売業者が過去に施行したデュアルチャンバ経静脈ペースメーカーに関する6試験からヒストリカルコントロール(n = 2,667)を設定した。主要合併症については、ヒストリカルコントロールにおける右心房リードにのみ関連するイベントを除外することにより、Micra との比較を行った。
試験デザイン	前向きコホート研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 早期合併症の発生率 ● 長期合併症の発生なしでの生存率
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● ペーシングインピーダンス ● 他の植込み型デバイスの有無で層別化した合併症の発生 ● システム改訂率 ● 電池寿命 ● レートレスポンス
有効性	該当なし
安全性	<p>主要合併症の発生： <u>植込み後 12 ヶ月</u> 合併症発生 2.7%(95%CI: 2.0 to 3.7) 調整なし HR 0.37(95%CI: 0.27 to 0.52、$p < 0.001$)</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-3 観察研究の概要

試験名	Longitudinal Coverage with Evidence Development Study on Micra Leadless Pacemakers (Micra CED)
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Piccini JP, El-Chami M, Wherry K, Crossley GH, Kowal RC, Stromberg K, Longacre C, Hinnenthal J, Bockstedt L. Contemporaneous comparison of outcomes among patients implanted with a leadless vs transvenous single-chamber ventricular pacemaker. JAMA Cardiol. 2021;6(10):1187-1195.[6] ● El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, Higuera L, Stromberg K, Crossley G, Kowal RC, Piccini

	JP. Leadless vs. transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study: 2-year follow-up. Eur Heart J. 2022;43(12):1207-1215.[7]
臨床試験登録情報	NCT03039712
試験を実施した場所	米国(Medicare 受益者の保険請求データを使用)
試験の登録期間	2017年3月10日~2027年6月
対象集団	登録期間中に Micra またはシングルチャンバ経静脈ペースメーカを植え込まれた全 Medicare 受益者(2018年12月31日時点、n=16,431、うち Micra を植え込まれた患者、n=6,219)
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 試験開始日以降にリードレスペースメーカを植え込まれたメディケア受益者 ● 試験開始日以降にシングルチャンバ経静脈ペースメーカ (CPT 33207 または ICD-10 PCS 0JH605Z または 0JH604Z および 02HK3JZ)を植え込まれた Medicare 受益者
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	該当なし
比較対照の詳細	傾向スコアの overlap weighting により性、年齢、病院受診に関する因子、植込みに関する背景因子、併存疾患を Micra 群と一致させた、シングルチャンバ経静脈ペースメーカが植え込まれた患者(n=10,212)
試験デザイン	前向きコホート研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	早期合併症発症率、2年生存率
主な副次的評価項目	晚期合併症発症率、デバイス関連の再介入率
有効性	2年生存率:調整済み HR 0.97 (95%CI: 0.91 to 1.04、 $p=0.37$)
安全性	<p>早期合併症率:調整済みリスク差 0.3 (95%CI: -0.6 to 1.3)</p> <p>晚期合併症発症率:調整済み HR 0.69 (95%CI : 0.60 to 0.81、$p<0.001$)</p> <p>再介入率:調整済み HR 0.62 (95%CI: 0.45 to 0.85、$p=0.003$)</p>
日本人集団における有効性	該当なし

日本人集団における安全性	該当なし
--------------	------

表 2-1-7-4 観察研究の概要

試験名	One Hospital ClinicalService project
書誌情報	Palmisano P, Facchin D, Ziacchi M, et al. Rate and nature of complications with leadless transcatheter pacemakers compared with transvenous pacemakers: results from an Italian multicentre large population analysis. Europace. 2022;euac112.[8]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	イタリアの 16 施設(n=2,669)
試験の登録期間	2016 年 5 月~2019 年 12 月
対象集団	試験実施施設でガイドラインに基づきペースメーカ植込み適応と判断された患者(うちリードレスペースメーカ植込み患者 665 人)
適格基準	記載なし
主な除外基準	両心室ペーシングを受けている患者
介入方法の詳細	記載なし
比較対照の詳細	試験実施施設でガイドラインに基づきペースメーカ植込み適応と判断され、性、年齢、BMI、心機能、併存疾患、循環器作動薬の内服を Micra 群とマッチさせた経静脈ペースメーカ植込み患者 (n=2,004)
試験デザイン	前向きコホート研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	デバイス関連合併症の発生
主な副次的評価項目	該当なし
有効性	該当なし
安全性	デバイス関連早期合併症発生率:0.7% (Micra、n=442) vs 0.5% (経静脈ペースメーカ、n=442)、 $p=0.654$ デバイス関連晚期合併症発生率:0% (Micra、n=442) vs 1.4% (経静脈ペースメーカ、n=442)、 $p=0.013$
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-5 観察研究の概要

書誌情報	Bertelli M, Toniolo S, Ziacchi M, Gasperetti A, Schiavone M, Arosio R, Capobianco C, Mitacchione G, Statuto G, Angeletti A, Martignani C, Diemberger I, Forleo GB, Biffi M. Is Less always more? A prospective two-centre study addressing clinical outcomes in leadless versus transvenous single-chamber pacemaker recipients. J Clin Med. 2022;11(20):6071.[9]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	イタリアの 2 施設(n=344)
試験の登録期間	2015 年 5 月~2021 年 5 月
対象集団	試験参加施設で登録期間中に Micra または VVI 経静脈ペースメーカー植込みを受けた患者(うち Micra 患者は 72 人)
適格基準	記載なし
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	記載なし
比較対照の詳細	臨床医の判断により VVI 経静脈ペースメーカー植込みが適切と判断された患者(n=272)
試験デザイン	前向きコホート研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	合併症発生率
主な副次的評価項目	電気パラメータ、死亡率
有効性	該当なし
安全性	早期合併症発生率:5.6% (Micra、n=72) vs 5.1% (VVI 経静脈型ペースメーカー、n=272)、 $p=0.33$ 晚期合併症発生率:0% (Micra、n=72) vs 1.9% (VVI 経静脈型ペースメーカー、n=272), $p=0.25$ 死亡率:調整済みオッズ比 1.42、95%CI 0.56 to 3.56、 $p=0.46$
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-6 観察研究の概要

書誌情報	Zucchelli G, Tolve S, Barletta V, Di Cori A, Parollo M, De Lucia R, Della Tommasina V, Giannotti Santoro M, Viani S, Cellamaro T, Segreti L, Paperini L, Soldati E, Bongiorno MG. Comparison between leadless and transvenous single-chamber pacemaker therapy in a referral centre for lead extraction. J Interv Card Electrophysiol. 2021;61(2):395-404.[10]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	イタリアの 1 施設(n=200)
試験の登録期間	2014 年 5 月~2019 年 4 月
対象集団	シングルチャンパペースメーカ クラス I 適応の患者(うち Micra 植込み患者は 100 人)
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● Micra の植込みを受けた患者 ● 感染のリスクが高い患者 ● 上大静脈のアクセスに問題がある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳未満 ● 循環動態が不安定な患者 ● 機械式三尖弁または下大静脈フィルターが留置されている患者 ● 肥満により Micra の遠隔コントロールが困難な患者 ● 大腿静脈閉塞がある患者 ● Micra を構成する物質にアレルギーのある患者 ● 期待余命 12 ヶ月未満の患者 ● 他の電子機器による干渉リスクの高い患者
介入方法の詳細	記載なし
比較対照の詳細	性、年齢、左心室収縮能、過去のリード抜去術の手術歴を Micra 群とマッチさせた、登録期間中に VVI 経静脈ペースメーカ植込みを受けた患者(n=100)
試験デザイン	前向きコホート研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	植込み手術時間
主な副次的評価項目	合併症の発生率
有効性	該当なし

安全性	植込み手術時間(分):43.86 ± 22.38 (Micra、n=100) vs 58.38 ± 17.85 (VVI 経静脈ペースメーカー、n=100)、 $p<0.001$ 早期合併症発生率:0% (Micra、n=100) vs 7% (VVI 経静脈ペースメーカー、n=100)、 $p=0.02$ 晚期合併症発生率:0% (Micra) vs 3% (VVI 経静脈ペースメーカー、n=100)、 $p=0.24$
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-7 観察研究の概要

書誌情報	Martinez-Sande JL, Garcia-Seara J, Gonzalez-Melchor L, et al. Conventional single-chamber pacemakers versus transcatheter pacing systems in a "real world" cohort of patients: A comparative prospective single-center study. Indian Pacing Electrophysiol J. 2021;21(2):89-94.[11]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	スペインの 1 施設(n=443)
試験の登録期間	2015 年 6 月 1 日~2019 年 12 月 31 日
対象集団	試験実施施設でガイドラインに基づきシングルチャンバペースメーカー植込み適応と判断された患者(うち Micra 植込み患者、n=198)
適格基準	記載なし
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	記載なし
比較対照の詳細	主治医の判断により VVI 経静脈ペースメーカー植込みが適切と判断された患者(n=245)
試験デザイン	前向きコホート研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	合併症発生率
主な副次的評価項目	死亡率
有効性	該当なし
安全性	合併症発生率:調整済み HR 0.39 (95%CI: 0.15 to 0.98)

	死亡率:9.1% (Micra、n=198) vs 17.9% (経静脈ペースメーカー、n=245)、 $p=0.007$
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

Micra AV の追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステマティックレビューでは、Micra Transcatheter Pacing Study 試験を含む 105 文献が特定された。製造販売業者のシステマティックレビューでは、公的分析のシステマティックレビューと異なり研究デザインを特定せず、Micra、経静脈ペースメーカーのそれぞれについて比較対照を設定しない単群の観察研究を広くレビューしていた。公的分析によるシステマティックレビューの検索対象期間は 2022 年 11 月 17 日までであり、製造販売業者が行った期間(2022 年 5 月 31 日まで)と異なるが、製造販売業者が特定した文献には公的分析が行ったシステマティックレビューで同定した 10 文献が全て含まれていた。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

表 2-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3	41	1

【報告書等の記述】

● 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⁾。

＜公的分析におけるレビュー結果＞

製造販売業者は、Micra AV と DDD 経静脈ペースメーカを直接比較した RCT、臨床試験等は同定されなかったため、Micra 経カテーテルペースングシステムとして承認されており、本体、デリバリーカテーテルシステム、および術式が一致している[12] Micra VR を含めた Micra と VVI モード等を含めた経静脈ペースメーカを比較した研究を参照し、追加的有用性を判断した。また、追加的有用性評価に用いる安全性のアウトカムには合併症発症率が用いられていた。公的分析は、アウトカムに合併症発症率を用いることは妥当であると考え、Micra VR を含めたデータを参照することは、合併症発症率の評価においては受け入れ可能であると考えた。しかしながら、製造販売業者は特定された文献のうち、追加的有用性評価に Micra Transcatheter Pacing Study のみを用いている一方で、残りの文献を用いていない理由は報告書上に記載していなかった。

Micra の安全性を評価した単群の臨床試験である Micra Transcatheter Pacing Study では、探索的項目として経静脈ペースメーカのレジストリなどからヒストリカルコントロール(2,667 例)を設定し、合併症発症率を比較した。その結果、傾向スコアマッチングにより年齢、性別、冠動脈疾患、うっ血性心不全、心房細動、高血圧、弁膜症の既往ならびに交互作用項を調整した場合において、Micra 群では経静脈ペースメーカと比較して植込み後 6 か月時点の合併症発症率の HR が 0.46(95%CI: 0.28 to 0.74)であり、統計的に有意に低い結果が示された。また、植込み 12 ヶ月時点の合併症発症率の HR は 0.46(95%CI: 0.30 to 0.72)であり、同様に Micra で統計的に有意に低い結果が示された。

また製造販売業者が中心となって行われた、Micra の市販後調査として世界 24 か国 156 施設で 2015 年 7 月から現在まで進行中の前向き観察研究である Micra Transcatheter System Post-Approval Registry においては、ヒストリカルコントロールと比較して植込み後 12 ヶ月時点での合併症発症率の HR が 0.37(95%CI: 0.27 to 0.52)と、Micra で統計的に有意に低い結果が示された[4]。

しかし、一連の臨床試験及び観察研究の分析手法には以下の懸念があり、結果の解釈には注意が必要である。

- 試験で設定した対象集団には、本分析対象集団である「心房細動を合併していないペースメーカ適応の房室ブロック患者のうち、経静脈ペースメーカの留置を避けることが望ましい患者」とは異なる集団が含まれている可能性があるため、上記の研究から得られた合併症発症率が、分析対象集団の合併症発症率と一致するかについては不確実性がある。経静脈ペースメーカの植え込みが望ましくない患者 546 例に対して Micra の植込みを行った前向き研究[5]では、年齢、性別、BMI、循環器疾患の既往歴、5 つの併存疾患について調整した後の合併症発生なしでの生存率は、ヒストリカルコントロールと比較して HR1.11(95%CI:0.88 to 1.40)と統計的に有意な差は示されなかった。ただし、当研究は Micra Transcatheter Pacing Study や Micra Transcatheter System Post-Approval Registry の全体よ

りもサンプル数が小さいため、発生率の低い植込み後合併症の評価のためのエビデンスとしては不確実性が大きいと考えられる。

- 試験で設定した比較対照群はヒストリカルコントロールである。ペースメーカー留置における合併症発症率等の治療成績には習熟効果が存在すると考えられるなど、Micra 群との比較においては時間の交絡因子によるバイアスが存在すると考えられる。

Micra と経静脈ペースメーカーの安全性を比較した最も規模の大きな前向き観察研究である、米国 Medicare の受益者に対して行われた Micra CED study では、Micra を植え込まれた患者と VVI 経静脈ペースメーカーを植え込まれた患者の早期合併症、晚期合併症、再介入の発生をそれぞれ比較した[6,7]。2017 年 3 月 9 日から 2018 年 12 月 1 日に組み入れられた患者における年齢、性別、居住地域、病院受診に関する変数、植込みに関する変数、21 の併存疾患、チャールソン併存疾患指数を傾向スコアオーバーラップ重み付けで調整した、早期合併症発生率は Micra 群(5,746 例)で 7.7%、VVI 経静脈ペースメーカー群(9,662 例)で 7.4%であり、統計学的に有意な差は認めなかった(調整済みリスク差 0.3 (95%CI -0.6 to 1.3))[6]。その一方で、2017 年 3 月 9 日から 2018 年 12 月 31 日に組み入れられた患者の晚期合併症発生率、再介入率に関しては Micra 群(6,219 例)が VVI 経静脈ペースメーカー群(10,212 例)と比較して統計学的有意に低いという結果であった(晚期合併症:調整済み HR 0.69(95%CI: 0.60 to 0.81)、再介入率:調整済み HR 0.62 (95%CI: 0.45 to 0.85))[7]。

特定されたその他の前向き観察研究[8-11]ほとんどにおいても、上記の研究と同様に背景因子の調整を行った上で、Micra で合併症発症率が低いと報告されている。これらの研究における、追加的有用性評価に関する結果を Appendix 6.1 に記載した。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 Micra AV の追加的有用性に関する評価

対象集団	特定せず
介入	Micra 経カテーテルペースングシステム
比較対照	経静脈ペースメーカー
アウトカム	合併症発生率
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」 <input type="checkbox"/> その他()
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 checked="" 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"/> その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>Micra と経静脈ペースメーカーの安全性を比較した唯一の臨床試験である Micra Transcatheter Pacing Study では、傾向スコアマッチングにより背景因子を調整した場合の主要合併症の発生率は経静脈ペースメーカーのヒストリカルコントロールと比較して、Micra で統計的に有意に低かった。(HR: 0.46 (95%CI: 0.28 to 0.74))。</p> <p>また、システマティックレビューにより特定された、Micra と経静脈ペースメーカーを比較した複数の前向き観察研究のうち最もサンプルサイズが大きい Micra CED study においても、早期合併症に統計学的有意差は認めなかったものの、晩期合併症発生率、再介入率に関して Micra 群が VVI 経静脈ペースメーカー群と比較して統計学的に有意に低かった(晩期合併症発生率: 調整済み HR 0.69 (95%CI: 0.60 to 0.81))。同様に、特定されたその他のほとんどの観察研究においても Micra 群で合併症発生率が低い結果が示されていた。</p>

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、Micra AV は DDD 経静脈ペースメーカーに対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 DDD 経静脈ペースメーカーと比較した費用効果分析の概要

分析手法

製造販売業者が行った費用効果分析は、デバイス植込み前、初回植込みデバイス使用中、初回デバイス植込み後の合併症発症状態、交換デバイス植込み中、デバイス交換後の合併症発症状態、死亡の6つの健康状態から構成されるマルコフモデルによる分析が行われた。各状態間の遷移確率の設定には、Micra Transcatheter Pacing Studyなどの文献データが用いられ、分析期間は生涯と設定された。

費用には、Micra AVのシステム費用、DDD 経静脈ペースメーカーのシステム費用とジェネレータ費用、合併症の有無別の植込みの入院費用、合併症の治療や各システム交換に伴う再入院費用が含まれていた。ペースメーカーシステムやジェネレータの費用は医科診療報酬点数表から、入院費用は製造販売業者の所有する[]より推計された。

Micra AVとDDD 経静脈型ペースメーカー植込み前、植込み後1か月、6ヶ月のそれぞれのQOL値は、文献[13]において取得されていたリードレスペースメーカー群と経静脈ペースメーカー群それぞれのSF-36のドメイン別の集計値を、既報の換算アルゴリズム[14]を用いてEQ-5DのQOL値に変換したものが用いられた。DDD 経静脈ペースメーカーの植込み後12ヶ月およびそれ以降のQOL値は、別文献で取得されたEQ-5DのQOL値が用いられた。その一方で、Micra AVの植込み後12ヶ月以降のQOL値は、DDD 経静脈型ペースメーカーのQOL値を基準として、6か月時点におけるQOL値の群間差の1/4の差を加算するという、データに基づかない単純な仮定により設定された。植込み後1-6か月、および7-12か月の期間のQOL値については、それぞれの期間の両端の月のQOL値を結んで線形に遷移すると仮定された。Micra AVのシステム交換による入院に伴うQOL値の低下には、別文献の大動脈弁置換術での入院における値を使用した。その他、DDD 経静脈ペースメーカーのシステム交換による入院に伴うQOL値の低下およびMicra AV、DDD 経静脈ペースメーカーの合併症治療による入院に伴うQOL値の低下が製造販売業者の分析に含まれた。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表3-1-1-1に示した。

表 3-1-1-1 製造販売業者の費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
分析対象とする集団	Micra 経カテーテルペースングシステム (Micra AV)を植え込んだ患者	5
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別	開始年齢は 84 歳、男性比率が 55.5%となるよう仮定された。	52
比較対照	DDD 経静脈ペースメーカー	5
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場で、費用は公的医療費のみ	5
効果指標	QALY	5
分析期間	生涯	5
割引	費用及び効果ともに年率 2%	5
使用ソフトウェア	エクセルで作成	58
シミュレーションの種類	マルコフモデルによるコホートシミュレーション	6、49
モデルで検討した健康状態	デバイス植込み前、初回植込みデバイス使用中、初回デバイス植込み後の合併症発症状態、交換デバイス植込み中、デバイス交換後の合併症発症状態、死亡の 6 つの健康状態	49
早期合併症による追加的死亡	心血管植込み型デバイスの早期合併症と全死亡率の関連を検証したレジストリによる観察研究の文献値を使用	52、Appendix 57
合併症発生率	Micra Transcatheter Pacing Study で使用されたグローバル治験の結果、市販後レジストリ、及びヒストリカルコントロールの合併症発生率を直接使用	50、52
電池寿命		51、52
死亡率	性・年齢別の一般人口の死亡率に各状態のハザード比など(文献値)を乗じることで算出	51、52

費用	Micra AV のシステム費用、DDD 経静脈ペースメーカーのシステム費用とジェネレータ費用は診療報酬点数表より取得し、合併症の有無別の植込み入院費用、合併症の発生やシステム交換に伴う再入院費用は [REDACTED] より推計した	51、54
QOL 値	<ul style="list-style-type: none"> ● Micra AV と DDD 経静脈ペースメーカーの植込み前、植込み後 1 か月、6 ヶ月時点の QOL 値は、文献の SF-36 の要約値を EQ-5D の QOL 値に変換した値を使用 ● DDD 経静脈ペースメーカーの植込み後 12 ヶ月およびそれ以降の QOL 値は、別文献の EQ-5D の値を使用 ● Micra AV の植込み後 12 ヶ月およびそれ以降の QOL 値は、DDD 経静脈ペースメーカーとの差分は 6 か月時点での差分の 1/4 であるという、データに基づかない単純な仮定に基づき DDD 経静脈ペースメーカーの値に加算して算出 ● Micra AV のシステム交換による入院に伴う QOL 値低下には、別文献の大動脈弁置換術での入院における値を使用 	51、53

分析結果

Micra AV は DDD 経静脈型ペースメーカーと比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER は 2,364,658 円/QALY だった。一元感度分析の結果、ICER に最も大きな影響を及ぼすパラメータは、Micra AV の植込み後 12 ヶ月およびそれ以降の QOL 値であった。確率的感度分析では、費用対効果評価の基準値が 500 万円、750 万円、1000 万円の場合、Micra AV の費用対効果が良好と判断される確率は、それぞれ 71.0%、81.1%、87.1%であった。

製造販売業者が行った基本分析の結果を表 3-1-1-2 に示した。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
Micra AV	3.671	0.214	2,418,890	505,306	2,364,658
DDD 経静脈型 ペースメーカー	3.457		1,913,584		

3.1.2 DDD 経静脈ペースメーカー比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1 QOL 値設定のデータソースについて

製造販売業者の分析モデルでは、Micra AV 群および DDD 経静脈ペースメーカー群の植込み後 6 か月までの QOL 値について、先行研究[13]において VVI リードレスペースメーカーと VVI 経静脈ペースメーカーを植え込んだ患者それぞれから取得した SF-36 スコアの集計値を、既報の個票データがない場合に SF-36 から EQ-5D への変換を行うアルゴリズム[14]を用いて取得した。また、植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値については、3.1.2.2 で述べるように、6 か月時点の QOL 値を基にデータに基づかない仮定の下で設定した。

しかし、上記の植込み後 6 か月時点までの QOL 値の設定については、以下の点に留意する必要がある。

- 植込み後 6 か月までの QOL 値を測定した研究[13]は、観察研究であるために共変量等のバイアスが存在すると思われるにもかかわらず、共変量の調整を行っていない QOL 値が用いられているため、製造販売業者の設定は妥当ではないと考えられる。
- 製造販売業者が用いた SF-36 から EQ-5D への変換アルゴリズム[14]は徐脈性不整脈などの心疾患を有する高齢患者が含まれないなど、分析対象集団とは異なる集団から作成されている。したがって、本分析に当該アルゴリズムを使用することの妥当性については不確実性があると考えられる。
- QOL 値を測定した研究[13]の対象は VVI モードのペースメーカー適応の患者であるが、それらの QOL 値を Micra AV と DDD 経静脈ペースメーカーのものとして使用することに関する妥当性については不確実性がある。

3.1.2.2 植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値について

製造販売業者は、植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値について、両群には植込み後 6 か月時点での QOL 値の群間差(=0.12)の 1/4 (=0.03)の差があると仮定した (表 3-1-2-2-

1)。公的分析が製造販売業者に照会を行ったところ、製造販売業者はこの仮定の根拠として、Micra AV では DDD 経静脈ペースメーカーと比較して活動制限が少ないことや合併症の恐れが少ないことによる安心感があること、およびそれらの効果が 6 ヶ月で途切れるものでないと考えられることなどを主張した。しかし、公的分析では以下の理由から、製造販売業者の植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値の設定には課題があると考えた。

- 「3.1.2. QOL 設定のデータソース」で記載したとおり、SF-36 から EQ-5D への変換アルゴリズムが分析対象集団とは異なる集団のデータから作成されていること、SF-36 が VVI ペースメーカーを植込み患者から取得されていること、および SF-36 スコアが観察研究から取得されたものであることから、12 か月以降の QOL 値設定の前提となっている植込み後 6 か月までの QOL 値について不確実性がある。したがって、6 か月時点の QOL 値をデータの存在しない 12 か月以降の QOL 値の設定根拠とすることは、その不確実性を増大させる可能性がある。
- Micra AV 群の植込み 12 か月以降における、DDD 経静脈ペースメーカーと比較した QOL 値の差が 0.03 であること、およびその差が長期にわたって存在することが文献等のエビデンスに基づいていないため、これらの仮定の妥当性は明らかでない。
- 臨床専門家への聴取より、Micra AV による DDD 経静脈ペースメーカーと比較した植込み後 12 か月以降の QOL のベネフィットはほとんどないとの意見を得た。

表 3-1-2-2-1: 製造販売業者の設定した QOL 値

	植込み時点	1 か月後	6 か月後	12 か月およびそれ以降
Micra AV 群	0.59	0.73	0.74	0.76
DDD 経静脈群	0.58	0.65	0.62	0.73
両群の差分	0.009	0.08	0.12	0.03
設定の根拠	先行研究[13]における SF-36 の集計値を、既報のアルゴリズム[14]を用いて EQ-5D の QOL 値に換算			先行研究における QOL 値 (0.73) [15]をベースに、Micra AV では 6 ヶ月時点の両群の差分の 1/4 (0.03) を加算

3.1.2.3. 入院費用について

製造販売業者のモデルでは、[REDACTED]を使用してペースメーカー初回植込み時の入院費用、および合併症の治療やデバイス交換に関する再入院費用を推計している。公的分析の照会により製造販売業者が開示した[REDACTED]の解析計画書によると、Micra、経静脈ペースメーカーを植え込んだ両群の患者をペースメーカーに関する特定機材コード、およびペースメーカー植込みに関する診療行為コードを用いて定義した。その一方で、傷病名による分析対象集団の定義は行われていなかった。したがって、製造販売業者の分析は、例えば大動脈弁狭窄症における人工弁植込み後の患者、その他の心臓外科手術後の患者、がん患者などの疾患を主傷病とする患者を含んでいる点で課題があると考えられる。

また、分析のサンプル数について公的分析の照会により製造販売業者が提供したデータによると、製造販売業者の[REDACTED]であった。心臓ペースメーカー、特にリードレスペースメーカー植込み後の合併症発症率は数%程度であると報告されているため[4,7]、サンプル数に関する詳細な情報は製造販売業者より提供されていないものの、Micra 群で合併症が発生した場合の植込み時入院費用および再入院費用に関しては非常に限られた数の症例データから推計されていると考えられる。

さらに、[REDACTED]。しかし、DDD 経静脈ペースメーカー植込みは DPC 病院以外の医療機関でも実施されているため、非 DPC 病院も含むデータを用いて入院費用の推計を行う方が望ましい。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- a) QOL 値設定のデータソースについて
- b) 植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値
- c) 入院費用

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

該当なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 QOL 値設定のデータソースについて

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2.	53	図表 40

【報告書等の記述】				
植込み後時点の効用値				
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	-	-	同上
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	-	-	同上
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。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は植込み後 6 か月までの QOL 値の設定について、Cabanas-Grandío ら [13]の研究から得られた VVI モードのリードレスペースメーカ (n = 42) および経静脈ペースメーカ群 (n = 64) の SF-36 スコアの集計値を、既報のアルゴリズムを用いて EQ-5D の QOL 値に変換した値を用いた。公的分析としては、当該研究は VVI ペースメーカを用いた研究であることや、換算アルゴリズムが分析対象集団とは異なる集団のデータから作成されている点は QOL 値設定における不確実性の一因となり得るが、植込み後 6 か月までの QOL 値の設定においては受け入れ可能であると考えた。しかしながら、SF-36 を測定した Cabanas-Grandío らの観察研究では、群間で共変量の調整が行われていないため、用いられている QOL 値設定のデータソースとしての妥当性には課題がある。

Palmisano らは、前向き観察研究においてリードレスペースメーカ(n=91)および経静脈ペースメーカ群(n=152)それぞれの SF-36 スコアを測定し、傾向スコアマッチングにより観測されているすべての背景因子を用いて共変量の調整を行った上で両群(各群 n = 77)の比較を行った[17]。共変量の調整が行われていること、QOL の測定点が多いことから、Palmisano らの報告が QOL 値設定のデータソースとしてより適切であると考えられる。

そこで公的分析では QOL 値の設定について、Palmisano らの報告における SF-36 スコアの集計値を、製造販売業者の分析と同じアルゴリズム[14]で EQ-5D に換算した値を使用した[17]。再分析で用いた QOL 値は表 3-4-1-2 の通りである。

その際、Cabanas-Grandío らの報告では植込み後 1 か月、6 か月時点で、Palmisano らの報告では 1 週間、3 か月、6 か月時点で SF-36 が測定されており、両報告には測定時期の差異が存在したため、再分析では以下の対応を行った。

- 分析モデルのマルコフサイクルは 1 か月であるため、植込み後 1 か月後の QOL 値を植込み後 1 週間後のもので代用した。
- Palmisano らの報告では植込み後 3 か月でも SF-36 の測定が行われているため、3 か月時点の QOL 値は実測値に基づくものを外挿した。
- 測定時点間の月における QOL 値は、製造販売業者の分析と同じ方法で線形に遷移すると仮定した。

表 3-4-1-2 再分析で用いた QOL 値

	植込み後の経過月数				
	植込み時	1	3	6	12
DDD 経静脈ペースメーカ(変更前)	0.58	0.65	0.64	0.62	0.73
経静脈ペースメーカ(再分析)	0.68	0.61	0.66	0.65	0.73
Micra AV(変更前)	0.59	0.73	0.73	0.74	0.76
Micra AV(再分析)	0.66	0.66	0.69	0.70	0.73

3.4.2 植込み後 12 か月以降の QOL 値

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2.	53	図表 40

報告書等の記述については 3.4.1 のものを参照

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値について、両群には植込み後 6 か月時点での QOL 値の群間差(=0.12)の 1/4 (=0.03)の差があると仮定した(表 3-1-2-1)。しかしながら、両群の QOL 値の差や、その差が長期的に持続することについての仮定がエビデンスに基づいていないこと、および Micra AV による長期的な QOL 上のベネフィットはほとんどないという意見が臨床専門家の聴取より得られていることから、植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値に群間差を設定することは妥当ではないと考えられる。さらに、3.1.2.2 に記載したとおり、この仮定の前提となる 6 か月時点の QOL 値の設定について、SF-36 のデータソースが観察研究であること、Micra AV や DDD 経静脈ペースメーカーでなく VVI ペースメーカーの植込み患者を対象としたのであること、および SF-36 から EQ-5D への変換アルゴリズムが分析対象集団とは異なる患者から作成されたものであることから一定の不確実性があると考えられる。3.4.1 に記載したように公的分析では、これらの点は植込み後 6 か月までの QOL 値設定の根拠としては受け入れ可能であると考えたものの、データの存在しない長期の QOL 値設定の根拠とすることはその不確実性を増大させる懸念があると考えた。

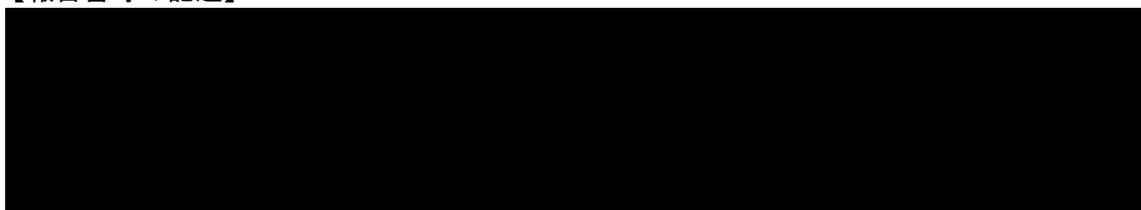
したがって、公的分析では、植込み後 12 か月以降の QOL 値の差を 0 として再分析を行った(表 3-4-1-2)。

3.4.3 入院費用

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.1、図表 42 (図表 42 は 公的分析の照会を受けて一部 修正)	51,54	51 ページ 7 行目

【報告書等の記述】



図表 42. 費用のパラメータの詳細

変数名	値 (誤)	分析モデルにお ける参照すべき セル (誤)	値 (正)	分析モデルにお ける参照すべき セル (正)	備考
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)	[Redacted]				
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)	[Redacted]				
評価対象群 (平均値 ±SD、円)					

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、[Redacted] の解析結果を基に初回植込みの入院費用および合併症治療やデバイス交換のための再入院費用を推計した。製造販売業者の分析方法は概ね受け入れ可能であると考えられるが、3.1.2.3 に記載したとおり、傷病名での対象患者の定義を行っていないために、例えば大動脈弁狭窄症における人工弁植込み後の患者やがん等の疾患を主傷病として有する症例のデータを含んでいると考えられること、および、

特に Micra で合併症が発生した場合の入院費用や再入院費用を推計するためのサンプル数が非常に限られると考えられることなどについて課題が存在する。

そこで公的分析ではデータの悉皆性の観点から、2020年4月以降のNDBデータを用いるとともに、製造販売業者の■■■■の解析プロトコルに基づいて、対象患者を主傷病名がペースメーカー植込み適応疾患である患者に限定して再分析を行った。NDBを用いた分析の方法はAppendix 6.2に記載し、分析対象集団の定義に用いたマスタは6.3に記載した。再分析に使用した費用を表3-4-2-2に示す。

表 3-4-2-2 再分析に使用した費用

	入院費用(円)	
	変更前	変更後
Micra AV 初回植え込み入院(合併症なし)	■■■■	1,942,468
Micra AV 初回植え込み入院(合併症あり)	■■■■	2,818,284
DDD 経静脈ペースメーカー 初回植え込み入院(合併症なし)	■■■■	1,662,426
DDD 経静脈ペースメーカー 初回植え込み入院(合併症あり)	■■■■	2,044,566
Micra AV 合併症による再入院	■■■■	1,963,825
DDD 経静脈ペースメーカー 合併症による再入院	■■■■	1,320,688
Micra AV 再植込みに関する再入院 (合併症なし)	■■■■	882,468
Micra AV 再植込みに関する再入院 (合併症あり)	■■■■	1,758,284
DDD 経静脈ペースメーカー 電池交換に関する再入院 (合併症なし)	■■■■	425,965
DDD 経静脈ペースメーカー 電池交換に関する再入院 (合併症あり)	■■■■	915,166

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・実施した分析

<input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
<input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
<input type="checkbox"/> その他()

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
Micra AV	3.671	0.214	2,418,890	505,306	2,364,658
DDD 経静脈型 ペースメーカ	3.457		1,913,584		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
Micra AV	3.516	0.045	2,268,945	633,050	14,073,538
DDD 経静脈型 ペースメーカ	3.471		1,635,895		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

表 4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.214	505,306	2,364,658
a	QOL 値設定のデータソースについて	0.09	505,507	5,610,366
a+b	QOL 値設定のデータソースについて+植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値の変更	0.045	505,507	11,238,089
a+b+c	QOL 値設定のデータソースについて+植込み後 12 か月およびそれ以降の QOL 値の変更 +入院費用の変更	0.045	633,050	14,073,538

4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因
該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析のモデルを用いて、一元感度分析を実施した。再分析で変更した7項目のパラメータ、影響の大きい上位3項目のパラメータ、及び割引率に関して表4-2に示した。

表4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ (ベースケース値)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲 (円/QALY)	
	下限	上限		下限	上限
Micra AVとDDD 経静脈ペースメーカーのQOL値の差分* (0)	0.013	0	植込み後6か月時点のQOLの差分の1/4~0(製造販売業者設定)	7,025,901	14,073,538
Micra AVの合併症が発生しない場合の初回植込み入院時費用(円)(システム償還価格なし)*	1,916,903	1,968,033	95%信頼区間(分析ガイドライン)	13,474,847	14,672,229
DDD 経静脈ペースメーカーの合併症が発生しない場合の初回植込み入院時費用(円)(システム償還価格なし)*	1,656,377	1,668,475	95%信頼区間(分析ガイドライン)	13,948,335	14,18,740
Micra AVの合併症が発生する場合の初回植込み入院時費用(円)(システム償還価格なし)*	2,756,180	2,880,387	95%信頼区間(分析ガイドライン)	14,038,766	14,108,309
DDD 経静脈ペースメーカーの合併症が発生する場合の初回植込み入院時費用(円)(システム償還価格なし)*	2,031,242	2,057,889	95%信頼区間(分析ガイドライン)	14,052,187	14,094,889

Micra AV の合併症治療のための植込み入院時費用(円) (システム償還価格なし)*	1,894,605	2,033,044	95%信頼区間(分析ガイドライン)	14,047,572	14,099,504
DDD 経静脈ペースメーカの合併症治療のための植込み入院時費用(円) (システム償還価格なし)*	1,304,528	1,336,848	95%信頼区間(分析ガイドライン)	14,061,049	14,086,027
年齢 (84 歳)	78 歳	90 歳	78-90 歳(製造販売業者設定)	14,520,096	15,676,125
男性比率 (55.8%)	0	100	0~100%(製造販売業者設定)	14,380,903	13,795,653
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%	14.25%	0%~+150%(製造販売業者設定)	11,963,889	21,766,688
割引率(費用及び効果, 年率) (2%)	0%	4%	分析ガイドライン (製造販売業者設定)	14,037,828	14,143,502

* 再分析で変更したパラメータ

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

表 4-3 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
入院費用(円)	Micra AV, DDD 経 静脈型ペースメーカーの 費用外挿値は NDB 解析の平均値を使用	Micra AV, DDD 経 静脈型ペースメーカーの 費用外挿値は NDB 解析の中央値を使用	14,073,538	0.045	535,704	11,909,410
ペースメーカー 費用(円)	DDD 経静脈ペースメ ーカシステムは IV 型 が全てを占める	DDD 経静脈ペースメ ーカシステムは IV 型 70%、V 型 30%	14,073,538	0.045	586,785	13,045,016
死亡率	Micra AV の DDD 経 静脈ペースメーカーと比 較した時の植込み関 連死亡率の差はない	Micra AV の DDD 経静脈ペースメーカーと 比較した時の植込み 関連死亡率が Micra で 1%高い	14,073,538	-0.051	615,906	効果が低く 費用が高い (Dominated)
QOL 値	電池寿命に対応する 手術および合併症治 療の際の QOL 値低 下	電池寿命に対応する 手術および合併症治 療の際の QOL 値低 下は全て 0	14,073,538	0.044	633,050	14,386,150

	(電池寿命, Micra AV: 0.001 電池寿命, DDD 経静脈ペースメーカー: 0.02 合併症治療: 0.004)					
電池寿命	Micra AV の追加電池寿命は平均 ■■■ 年	Micra AV の追加電池寿命は平均 ■■■ 年	14,073,538	0.045	470,160	10,433,124

4.4 分析結果の解釈

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	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
比較対照技術	DDD 経静脈ペースメーカー (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 type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下(750 万円/QALY 以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円/QALY 超)かつ 750 万円以下(1125 万円/QALY 以下) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超(1125 万円/QALY 超)かつ 1000 万円/QALY 以下(1500 万円/QALY 以下) <input checked="" type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超(1500 万円/QALY 超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	基本分析の結果、ICER は 14,073,538 円/QALY であることが示された。このことから、ICER が所属する確率が最も高いのは 1000 万円/QALY 超と考えられる。

5. 参考文献

1. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版 2019
2. 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 ;374(6):533-41.
3. 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. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):702-9.
4. 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. *Heart Rhythm*. 2018;15(12):1800-7.
5. 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. *Heart Rhythm*. 2020;17(12):2056-63.
6. Piccini JP, El-Chami M, Wherry K, Crossley GH, Kowal RC, Stromberg K, et al. Contemporaneous Comparison of Outcomes Among Patients Implanted With a Leadless vs Transvenous Single-Chamber Ventricular Pacemaker. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1187-95.
7. El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, Higuera L, Stromberg K, Crossley G, et al. Leadless vs. transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study: 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(12):1207-15.
8. Palmisano P, Facchin D, Ziacchi M, Nigro G, Nicosia A, Bongiorno MG, et al. Rate and nature of complications with leadless transcatheter pacemakers compared with transvenous pacemakers: results from an Italian multicentre large population analysis. *Europace*. 2023;25(1):112-120.

9. Bertelli M, Toniolo S, Ziacchi M, Gasperetti A, Schiavone M, Arosio R, et al. Is Less Always More? A Prospective Two-Centre Study Addressing Clinical Outcomes in Leadless versus Transvenous Single-Chamber Pacemaker Recipients. *J Clin Med Res.* 2022;11(20):6071.
10. Zucchelli G, Tolve S, Barletta V, Di Cori A, Parollo M, De Lucia R, et al. Comparison between leadless and transvenous single-chamber pacemaker therapy in a referral centre for lead extraction. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;61(2):395–404.
11. Martinez-Sande JL, Garcia-Seara J, Gonzalez-Melchor L, Rodriguez-Mañero M, Baluja A, Fernandez-Lopez XA, et al. Conventional single-chamber pacemakers versus transcatheter pacing systems in a “real world” cohort of patients: A comparative prospective single-center study. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2021;21(2):89–94.
12. 日本メトロニック株式会社. Micra 経カテーテルペースングシステム (添付文書、第 6 版) 2021 [updated 2021 年 10 月]. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/ygo/pack/530366/22900BZX00047000_A_01_06/
13. 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;31(1):330–6.
14. 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;11(7):1131–43.
15. 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;17(4):1431.
16. Laurent T, Simeone J, Kuwatsuru R, Hirano T, Graham S, Wakabayashi R, et al. Context and Considerations for Use of Two Japanese Real-World

Databases in Japan: Medical Data Vision and Japanese Medical Data Center.
Drugs Real World Outcomes. 2022;9(2):175–87.

17. Palmisano P, Guido A, Panico V, Chiuri MD, Chiarillo MV, Sergi C, et al. Leadless pacemaker versus transvenous single-chamber pacemaker therapy: peri-procedural aspects, utilization of medical resources and patient acceptance. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(5):483–91.

6. Appendix

6.1. 2.3 に記載した以外の文献における追加的有用性の評価に関する内容

2.3 には Micra AV の追加的有用性の評価において公的分析が特定した文献のうち、主要なものについて記載した。以下に、2.3 で記載した以外の文献における、追加的有用性の評価に関連する内容について記載する。

One Hospital ClinicalService project では、Micra の植込みを行った患者と経静脈ペースメーカを植え込まれた患者(マッチング後: Micra 群、経静脈ペースメーカ群ともに 442 例)のデバイス関連合併症、早期合併症、晚期合併症の発生率をそれぞれ比較した[8]。本研究においては二群の比較可能性を高めるために性、年齢、BMI、心機能、併存疾患、循環器作動薬の内服を傾向スコアマッチングで調整している。2016 年 5 月から 2019 年 12 月に組み入れられた患者のデバイス関連合併症の発生率は Micra 群で 0.7%、経静脈ペースメーカ群で 1.8%と、統計学的に有意ではないが Micra 群の方が低かった($p=0.129$)。早期合併症と晚期合併症に分けて検討した場合、晚期合併症の発生率においては Micra 群(0%)が経静脈ペースメーカ群(1.4%)と比較して統計学的有意に低かった($p=0.014$)。

加えて、単施設または 2 施設で Micra と経静脈ペースメーカの安全性を比較した前向き観察研究も存在した。Bertelli らはイタリアの 2 施設において 2015 年 5 月から 2021 年 5 月の Micra 植込み患者と VVI ペースメーカ植込み患者の合併症発生率を比較した[9]。Micra 群(72 例)は経静脈ペースメーカ群(272 例)と比較して統計的な有意差を認めなかった(早期合併症: 5.6% (Micra) vs 5.1% (経静脈ペースメーカ), $p=0.33$ 、晚期合併症: 0% (Micra) vs 1.9% (経静脈ペースメーカ), $p=0.25$)。なお、本研究は合併症発生と比較で共変量の調整を行っていない。Zucchelli らはイタリアの単施設において 2014 年 5 月から 2019 年 4 月の Micra 植込み患者と VVI ペースメーカ植込み患者の合併症発生率を比較した[10]。比較可能性を高めるため、二群の性、年齢、左心室収縮能、過去のリード抜去術の手術歴を調整した後の早期合併症発生率は Micra 群(100 例)で 0%、VVI 経静脈ペースメーカ群(100 例)で 7%と、Micra 群が統計学的に有意に少なかった。一方で晚期合併症は Micra 群で 0%、VVI 経静脈ペースメーカ群で 3%と、Micra 群で少ないものの統計学的に有意な差を認めなかった。

Martinez-Sande らはスペインの単施設における 2015 年 6 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日の Micra 植込み患者と VVI ペースメーカ植込み患者の合併症発生率を比較した[11]。共変量として年齢、左心機能、慢性心不全、抗凝固療法、慢性腎臓病で調整した結果、Micra 群(198 例)は VVI 経静脈ペースメーカ群(185 例)と比較して統計学的に有意に合併症発生率が低かった(調整済み HR 0.39 (95%CI: 0.15 to 0.98))。

しかし、一連の観察研究の分析手法には以下の懸念があり、結果の解釈には注意が必要である。

- 調整した患者背景因子が研究によって異なる。
- 2 施設あるいは単施設の研究では集団のサイズが小さいため、発生率の低いペースメーカ植込み後の合併症評価のエビデンスとしては不確実性が大きい可能性がある。

6.2. NDB を用いた入院費用の分析方法の概要

目的:

本分析では、NDB を用いて Micra および経静脈ペースメーカ植込みの入院および合併症の治療等のための再入院における医療費を推計し、本品目の費用対効果評価の再分析における入院費用のパラメータを算出することを目的とした。

分析方法:

2020 年 4 月以降の NDB の DPC レセプトデータ、医科入院レセプトデータを用いて以下の抽出を行った。下記の対象患者の絞り込み条件以外に関しては、分析方法は基本的に製造販売業者のものに準じた。

- 対象患者は初回のデバイス植込み患者のうち、対象疾患マスタ (表 6-3-1 に記載)の傷病名を主傷病として有し、除外疾患マスタ (表 6-3-2 に記載) の傷病名を主傷病として有さない者とした。
- Micra 群と DDD 経静脈ペースメーカ群それぞれについて、症例数および、合併症発生の有無それぞれの場合の植込み時入院費用、および合併症発生による再入院の費用を算出した。

結果:

分析結果を表 6-2-1 に示す。症例数は Micra 群の合併症なし、ありでそれぞれ 4,389 例、135 例、DDD 経静脈ペースメーカ群でそれぞれ 43,197 例、1,544 例であった。入院費用は Micra 群の合併症なし、ありでそれぞれ 1,942,468±877,306 円、2,818,284±2,131,195 円、DDD 経静脈ペースメーカ群でそれぞれ 1,662,426±652,806 円、2,044,566±1,437,832 円であった。合併症発生による再入院の費用は、Micra 群で 1,963,825±2,375,382 円、DDD 経静脈ペースメーカ群で 1320688±1,743,957 円であった。

表 6-2-1 NDB を用いた入院費用の解析結果 (デバイス等の価格を含む)

	Micra 群	DDD 経静脈群
	(N=4,524)	(N=44,741)
初回植込み入院		
合併症なしの場合		
件数(件)	4,389	43,197
平均値±SD(円)	1,942,468±877,306	1,662,426±652,806
中央値(円)	1,672,550	1,485,740
合併症ありの場合		
件数(件)	135	1,544
平均値±SD(円)	2,818,284±2,131,195	2,044,566±1,437,832
中央値(円)	1,959,160	1,665,730
合併症による再入院		
件数(件)	57	585
平均値±SD(円)	1,963,825±2,375,382	1,320,688±1,743,957
中央値(円)	992,790	857,610

6.3. NDB を用いた入院費用の再分析において使用したマスタ

6-2 の NDB を用いた入院費用の分析において使用した対象疾患マスタを表 6-3-1 に、除外疾患マスタを表 6-3-2 に記載する。

表 6-3-1 対象疾患マスタ

ICD-10 コード	ラベル名
I44	房室ブロック及び左脚ブロック
I45	その他の伝導障害
I48	心房細動及び粗動
I49	その他の不整脈
I50	心不全
R001	徐脈、詳細不明

R553	血管迷走神経性失神
------	-----------

表 6-2-2 除外疾患マスタ

ICD-10 コード	ラベル名
C00-D48	新生物<腫瘍>
I05	リウマチ性僧帽弁疾患
I06	リウマチ性大動脈弁疾患
I07	リウマチ性三尖弁疾患
I08	連合弁膜症
I20	狭心症
I21	急性心筋梗塞
I22	再発性心筋梗塞
I23	急性心筋梗塞の続発合併症
I24	その他の急性虚血性心疾患
I25	I25 慢性虚血性心疾患
I35	非リウマチ性大動脈弁障害
I36	非リウマチ性三尖弁障害
I37	肺動脈弁障害
I60	くも膜下出血
I61	脳内出血
I62	その他の非外傷性頭蓋内出血
I63	脳梗塞
I64	脳卒中, 脳出血又は脳梗塞と明示されないもの
I65	脳実質外動脈の閉塞及び狭窄, 脳梗塞に至らなかったもの
I66	脳動脈の閉塞及び狭窄, 脳梗塞に至らなかったもの
I67	その他の脳血管疾患
I68	他に分類される疾患における脳血管障害
I69	脳血管疾患の続発・後遺症
I71	大動脈瘤及び解離
I72	その他の動脈瘤
Q21	心(臓)中隔の先天奇形
Q22	肺動脈弁及び三尖弁の先天奇形
Q23	大動脈弁及び僧帽弁の先天奇形