

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

<input checked="" type="checkbox"/> 未承認医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 適応外医療機器等 (欧米承認品)
<input type="checkbox"/> 欧米未承認医療機器等	

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会(団体)の概要(必須)		
学会(団体)名	一般社団法人 日本不整脈心電学会	
代表者	氏名	清水 渉
	所属	●●●●●
学会(団体)連絡先	住所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●
1-2. 要望に係る担当者(必須)		
担当者	氏名	●●●●●
	所属	●●●●●
担当者連絡先	住所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●
担当者	氏名	
	所属	
担当者連絡先	住所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
1-3. 関連する学会(団体)名		
学会(団体)名		
代表者	氏名	
	所属	
連絡先	住所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

(別添様式1)

学会(団体)名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

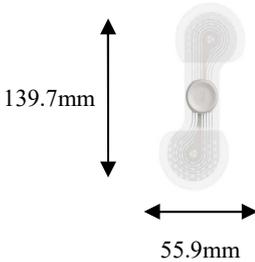
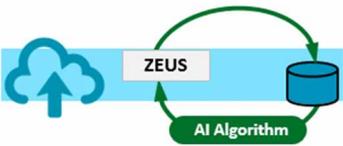
※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認状況等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優 先 順 位	本要望品目のみであるため優先順位は最優先となる。	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製 造 国	アメリカ合衆国
	製 品 名	米国名 : Zio ECG Monitoring System ZEUS (Zio ECG Utilization) System 欧州名 : Zio XT ECG Monitoring System
	企 業 名	iRhythm Technologies, Inc. (米国)
	備 考	日本では「Zio 診断システム」として要望
要 望 す る 適 応 疾 患	動悸、息切れ、めまい、ふらつき、意識障害、失神、疲労、又は不安のような無症候性あるいは一過性の症状のある患者	
	適応として、米国でFDA クリアランス、欧州でCE マークを取得している	
使用目的	本製品は、外来で用いる心電図 (ECG: Electrocardiogram) モニタリングシステムであり、(1)Zio モニターと(2)独自のアルゴリズム・ソフトウェアの2つのコンポーネントで構成される。	

	<p>Zio モニターは、医師によりオーダーされる、最長 14 日間、連続した 1 チャンネルの記録を提供する単回使用の ECG モニターである。患者は、症状があるイベント発生時にボタンを押してログに記入することができ、診断レポートにおいて症状とリズムの相関を見ることができる。</p> <p>モニターからのデータは、iRhythm 独自の AI アルゴリズム (ZEUS) で分析され、iRhythm 社に所属する第三者認定を受けた心電図専門技師により結果が確認され、医師のレビューのための主要な所見のレポートが作成される。</p>
--	---

機器の概要	<p>【構成】</p> <p>1. Zio モニター</p> <p>患者の左前胸壁に貼付し、心拍と ECG データを最大 14 日間継続的に記録でき、コードレスでウェアラブルな単回使用のパッチ型バイオセンサー。Zio モニターは装着期間中、充電の必要はない。</p> <p>寸法：139.7 mm×55.9mm×10.2 mm</p> <p>重量：約 10.0g (バッテリー含む)</p>  
	<p>[出典] iRhythm ウェブサイト</p> <p>2. ZEUS (Zio ECG Utilization System)</p> <p>Zio モニターで収集した ECG データの解析及び医師のレビューのためのレポート作成をするクラウドベースのソフトウェアプラットフォームである。AI を基にしたアルゴリズムが搭載されている。ZEUS アルゴリズムは、10 万以上の ECG 記録を使用し、34 層のディープラーニングネットワークにより開発された。本システムに導入された AI のアルゴリズムの学習機能は固定されており、AI は市販後学習を行わず市販後に性能が変化するものではない。尚、患者データは個人情報保護法(APPI)に則り管理される。患者同意に基づき、要配慮個人情報を取り扱う。患者同意書は Zio 診断システムのアクティブ化の前に取得される。患者同意を得たデータは APEC CBPR 認証を受けた米国のクラウドサーバーに送られ、分析されたデータは CBPR 認証下で iRhythm 社に雇用された認定心電図専門技師により結果が確認される。</p>  <p>付属品：アブレーダー (皮膚の研磨用)、かみそり (剃毛用)、アルコールパッド (皮脂除去)、リムーバーワイプ (Zio モニター除去)、患者用日誌 (患者による</p>

症状の付属的な記録のため用いられる)

【動作原理】

Zio モニターは、充電の必要はなく、患者の心電図を連続的にモニターし、記録する。これは約 150 万回（14 日間）の心拍数に相当する。Zio モニターからのデータは、34 層のディープニューラルネットワークアルゴリズムを擁する ZEUS によって分析*される。分析結果を医師に提供する前に、第三者認定された iRhythm 社に雇用された米国を拠点とする心電図専門技師が検知された 14 調律の不整脈、心拍数、患者イベントから作成された報告書の品質を確認する。報告書は、安全なウェブサイトを通じて提供される。最終的に、医師は報告書を確認し、診断を確定する。尚、データの安全性を確かなものにするため、Amazon Web Services を通じ、安全なユーザー認証、データ転送及び保存時の強力な暗号化、継続的な脆弱性のスキャン、定期的な侵入テストが実施されている。またセキュリティーは、SIEM（Security Information and Event Management）により管理されている。

長時間心電図分析には心電図記録器に加えて、高額な解析機器一式（デスクトップ PC、ディスプレイ、プリンターなど）を購入する必要がある。解析に携わる検査技師の負担は大きく、具体的には、患者が記録を終えて持参した記録器から PC へデータを転送して解析ソフトウェアで自動解析を行った後に、それらの正誤を目視判断して訂正入力を行う。解析を終えた心電図は印刷製本されて医師の判読に供される。これに対して、Zio 診断システムを採用すれば、解析機器の購入や保守管理が不要なため、経済的に大きな負担軽減となる。さらに検査技師の業務はパッチ型心電図を患者に貼付するだけであり、その後の煩雑な心電図解析からも解放されるメリットがある。

*分析対象となる不整脈の種類

リズム	概要
VT	心室頻拍
SVT	上室頻拍
JR	房室接合部調律
EAR	異所性心房調律
Mobitz II 2AVB	Mobitz II 型第 2 度房室ブロック
CAVB	第 3 度房室ブロック / 完全房室ブロック
IVR	特発性心室調律
VTG	心室 3 段脈
VBG	心室 2 段脈
AF	心房細動
Wenckebach 2AVB	Wenckebach 型第 2 度房室ブロック
Pause	ポーズ

	VF	心室細動	
	Sinus	洞調律	
国内における 類似医療機器	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 【類似医療機器の概要】		
	製品名	長時間心電図記録器 RAC-5000 シリーズ (製品名 : RAC-5103)	
	承認番号	229ADBZX00102000	
	企業名	日本光電株式会社	
	製品名	長時間心電図記録器 DSC-5000 シリーズ	
	承認番号	225ADBZX00081000	
	企業名	日本光電株式会社	
	要望品目との違い	本類似医療機器を含む標準的な ECG データレコーダの連続記録時間は 24 時間であるが、一方で Zio 診断システムは最大 14 日間の連続記録が可能である。加えて、Zio 診断システムは誘導コード、内臓型電極アダプタ、又は充電が必要ないため、患者の装着コンプライアンスは 98% であり不整脈検出の欠測リスクが低減される。尚、本類似医療機器にはイベントレコーダー機能は搭載されていない。	
	製品名	ホルタ記録器 eMEMO WR-100	
	承認番号	228ADBZX00113000	
企業名	フクダ電子株式会社		
要望品目との違い	本類似医療機器は、14 日間の連続記録が可能だが、認証医療機器であり、分析を行うのは医療機関において解析機器や一般的な PC にインストールすることを意図した物理的なソフトウェアユニットである。データ解析は、従来のアルゴリズムに基づき限られており、AI を用いたデータ解析とは感度も異なり、データの確認に多くの医師や技師の時間を要する。一方、Zio 診断システムはクラウドベースの最新の深層学習をベースにしており、搭載されているアルゴリズムは従来 (ルールベース) のアルゴリズムから検知の感度は 21% 改善していることから (類似医療機器との比較ではなく、Zio 診断システムにおけるルールベースのアルゴリズムと深層学習のアルゴリズムの比較)、AI を用いた感度は既存のルールベースのソフトウェアと比して高いと考えられる。また Zio 診断システムの診断精度と医師の診断の一致率は 99% を超えていることから従前の機器とは性能が異なる。尚、本類似医療機器にはイベント		

	レコーダー機能が搭載されている。
一般的名称	長時間心電用データレコーダ ホルタ解析装置用プログラム
認証番号	303AGBZX00067000 303AGBZX00015000
企業名	株式会社エムハート
販売名	パッチ型心電計 EG Holter マイホルターII
要望品目との違い	標準的な ECG データレコーダの記録時間は 24 時間であり、パッチ型であるものの EG Holter も同様に記録時間は 24 時間である。一方、Zio 診断システムは最大 14 日間の連続記録が可能である。加えて、EG Holter にはイベントレコーダー機能は搭載されていない。解析装置用プログラムに関して、AI を使用していると記述があるものの具体的な説明はないため違いを示せないが、AI のレベルが深層学習領域までは到達していないと考えられる。
一般的名称	長時間心電用データレコーダ ホルタ解析装置用プログラム
認証番号	302ACBZX00015000 228AGBZX00099000
企業名	JSR 株式会社 株式会社 ネクシス
販売名	心電記録器 Heartnote 長時間ホルタ心電図解析ビューアー NEY-HEA3000
要望品目との違い	標準的な ECG データレコーダの記録時間は 24 時間であり、Heartnote は最大 7 日間の記録を行えるが、一方で Zio 診断システムは最大 14 日間の連続記録が可能である。加えて、Heartnote にはイベントレコーダー機能はついていない。また解析プログラムによるデータ解析に関して、NEY-HEY3000 は汎用 IT ヘインストールすることを意図した物理的なソフトウェアユニットであり、分析も従来のアルゴリズムに基づき限られているが、一方で Zio 診断システムはクラウドベースの AI を用いたデータ解析であり、データの確認に多くの医師や技師の時間を要しない。Zio 診断システムの診断精度と医師の診断の一致率は 99%を超えていることから従前の機器とは性能が異なる。

	<table border="1"> <tr> <td>一般的名称</td> <td>発作時心臓活動記録装置</td> </tr> <tr> <td>認証番号</td> <td>302AABZX00080000</td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td>製造販売業者：日本マイクロポート CRM 株式会社 外国製造業者：ソーリン シーアールエム社 (Sorin CRM SAS)</td> </tr> <tr> <td>販売名</td> <td>スパイダーフラッシュ</td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td>通常ホルター心電計においては 24 時間の記録が一般的であり、出現頻度の低い不整脈の記録は取りにくいですが、イベントレコーダー機能はイベント発生時に患者がボタンを押すことで記録が始まることから、より長いモニタリングにより出現頻度の低い不整脈発作を検知することが可能である。一方、Zio 診断システムは、患者がイベントボタンを押したかどうかに関わらず、最大 14 日間心電図を連続記録し、99%の解析可能なデータを提供する。連続モニタリングにより、症候性不整脈と無症候性不整脈の両方を検出することができる。</td> </tr> </table>	一般的名称	発作時心臓活動記録装置	認証番号	302AABZX00080000	企業名	製造販売業者：日本マイクロポート CRM 株式会社 外国製造業者：ソーリン シーアールエム社 (Sorin CRM SAS)	販売名	スパイダーフラッシュ	要望品目との違い	通常ホルター心電計においては 24 時間の記録が一般的であり、出現頻度の低い不整脈の記録は取りにくいですが、イベントレコーダー機能はイベント発生時に患者がボタンを押すことで記録が始まることから、より長いモニタリングにより出現頻度の低い不整脈発作を検知することが可能である。一方、Zio 診断システムは、患者がイベントボタンを押したかどうかに関わらず、最大 14 日間心電図を連続記録し、99%の解析可能なデータを提供する。連続モニタリングにより、症候性不整脈と無症候性不整脈の両方を検出することができる。
一般的名称	発作時心臓活動記録装置										
認証番号	302AABZX00080000										
企業名	製造販売業者：日本マイクロポート CRM 株式会社 外国製造業者：ソーリン シーアールエム社 (Sorin CRM SAS)										
販売名	スパイダーフラッシュ										
要望品目との違い	通常ホルター心電計においては 24 時間の記録が一般的であり、出現頻度の低い不整脈の記録は取りにくいですが、イベントレコーダー機能はイベント発生時に患者がボタンを押すことで記録が始まることから、より長いモニタリングにより出現頻度の低い不整脈発作を検知することが可能である。一方、Zio 診断システムは、患者がイベントボタンを押したかどうかに関わらず、最大 14 日間心電図を連続記録し、99%の解析可能なデータを提供する。連続モニタリングにより、症候性不整脈と無症候性不整脈の両方を検出することができる。										
	<table border="1"> <tr> <td>一般的名称</td> <td>ホルタ解析装置用プログラム</td> </tr> <tr> <td>認証番号</td> <td>302AHBZX00026Z00</td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td>製造販売業者：株式会社カルディオインテリジェンス</td> </tr> <tr> <td>販売名</td> <td>長時間心電図解析ソフトウェア SmartRobin AI シリーズ</td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td>本類似医療機器プログラムは、深層学習をベースにしている点では類似しているが、アルゴリズム構築には心房細動及び洞調律のみしか使用されていない。一方で、Zio 診断システムにおいては心房細動及び洞調律を含む 14 調律の不整脈のデータを用い、アルゴリズムが構築されているという点で大きく異なる。またアルゴリズムの構築に当たり、類似医療機器プログラムは 45 名の患者データをベースにしているのに対し、Zio 診断システムは 54,000 名以上の患者をベースにしている。</td> </tr> </table> <p>不整脈の検出率は、モニタリング期間が 48 時間を超えると増加し、7 日間を超えても増加し続けることから、Zio 診断システムによる長時間の連続した中断のないモニタリングは、不整脈の検出率を高くすることを示唆している。実際 KP-RHYTHM 研究によると 24 時間以上のモニタリングは、心房細動/心房粗動 (30 秒以上) 及び非持続性 VT (心室頻拍) の検知において有用であることが示されている。</p>	一般的名称	ホルタ解析装置用プログラム	認証番号	302AHBZX00026Z00	企業名	製造販売業者：株式会社カルディオインテリジェンス	販売名	長時間心電図解析ソフトウェア SmartRobin AI シリーズ	要望品目との違い	本類似医療機器プログラムは、深層学習をベースにしている点では類似しているが、アルゴリズム構築には心房細動及び洞調律のみしか使用されていない。一方で、Zio 診断システムにおいては心房細動及び洞調律を含む 14 調律の不整脈のデータを用い、アルゴリズムが構築されているという点で大きく異なる。またアルゴリズムの構築に当たり、類似医療機器プログラムは 45 名の患者データをベースにしているのに対し、Zio 診断システムは 54,000 名以上の患者をベースにしている。
一般的名称	ホルタ解析装置用プログラム										
認証番号	302AHBZX00026Z00										
企業名	製造販売業者：株式会社カルディオインテリジェンス										
販売名	長時間心電図解析ソフトウェア SmartRobin AI シリーズ										
要望品目との違い	本類似医療機器プログラムは、深層学習をベースにしている点では類似しているが、アルゴリズム構築には心房細動及び洞調律のみしか使用されていない。一方で、Zio 診断システムにおいては心房細動及び洞調律を含む 14 調律の不整脈のデータを用い、アルゴリズムが構築されているという点で大きく異なる。またアルゴリズムの構築に当たり、類似医療機器プログラムは 45 名の患者データをベースにしているのに対し、Zio 診断システムは 54,000 名以上の患者をベースにしている。										
2-3. 海外での承認状況											

(別添様式1)

<input checked="" type="checkbox"/> 米国	
承認年月日	Zio XT ECG Monitoring : 2009 年 7 月 18 日 (Zio モニターの Predicate device) Zio Monitor ECG Monitoring: 2021 年 5 月 21 日 ZEUS (Zio ECG Utilization Service) System : 2009 年 7 月 21 日、最新版 2021 年 5 月 21 日
PMA / 510K / HDE Number	ZIO XT : K121319 (Zio モニターの Predicate device) ZEUS System : K091075 及び K202527 (最新版) Zio モニター : K202359
承認されている適応の内容	Zio モニターは、医師により処方される、最長 14 日間、連続記録を提供する単回使用の ECG モニターである。動悸、息切れ、めまい、ふらつき、意識障害、失神、疲労、又は不安のような無症候性あるいは一過性の症状のある患者に適用する。
<input checked="" type="checkbox"/> 欧州	
CE マーク年月日	2014 年 12 月 2 日 (認証 : Zio XT 及び ZEUS) 2019 年 11 月 26 日 (再認証 : Zio XT 及び ZEUS)
承認されている適応の内容	Zio モニターは、医師により処方される、最長 14 日間、連続記録を提供する単回使用の ECG モニターである。動悸、息切れ、めまい、ふらつき、意識障害、失神、疲労、又は不安のような無症候性あるいは一過性の症状のある患者に適用する。
<input type="checkbox"/> 欧米未承認	
<input type="checkbox"/> ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの <input type="checkbox"/> ② 医師主導治験を実施中または終了したもの <input type="checkbox"/> ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの	
(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。	
書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティックレビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してください。)
結果	

(別添様式1)

2-4. 国内の承認内容	
承認年月日	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	(要望品目の添付文書等に記載されている「使用目的又は効果」の内容を転記してください。)

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要
<p>不整脈には、持続性心室頻拍や心室細動など生命を脅かす頻脈性の心室性不整脈が含まれる。関連する死亡数は、令和2年の人口動態調査によると¹⁾、1位は悪性新生物37万8356人、2位は心疾患(高血圧を除く)20万5518人となっており、心疾患のうち特に関連すると考えられる不整脈及び伝導障害による死亡数は30,986人であった。また不整脈の発生原因及び合併している疾病の死亡数は、心不全84,068人、急性心筋梗塞30,254人、その他の虚血性心疾患36,738人、その他の心疾患5,749人となっていた。不整脈は心不全の原因及び進行に伴い発生頻度が増加する傾向にあり、心室性不整脈のうち非持続性心室頻拍は、心不全患者の40%以上に合併するなど重要な予後規定因子となっている²⁾。実際、心不全患者の死因の1/3以上は心臓突然死で、その殆どは心室頻拍又は心室細動が原因とされている²⁾。多くの治療ガイドライン、マネジメント方法が報告されているが、その早期診断確立ができておらず、心臓突然死を回避するに至っていない⁹⁻¹⁹⁾。ARIC Study 2012はベースライン時に心不全及び冠動脈疾患のないコホート集団データで心室期外収縮(VPC)と心不全の発生率の検討を行い、VPCの存在が心不全の発症と関連していることを示した³⁾。ARIC Study 2017では、4,810万回の入院を経験した1,680万人の患者の内、35,817人(0.2%)がVPCの診断を受け、198,818人(1.2%)が収縮期心不全を発症し、VPCが特発性心不全の重要な原因であることを示唆していることを報告した⁴⁾。Kimらは、韓国の国民健康保険サービスデータを用い同様の報告をしている⁵⁾。さらに、Cardiovascular Health Studyへの参加者1,139人の心不全発症と死亡を追跡調査したDukesらは、PVCの頻度、LVEF(左室駆出率)低下との関連性を示唆していることを報告している⁶⁾。</p> <p>致死性不整脈と同時に脳卒中もまたマネジメントが必要とされる。発作性心房細動を有する成人1,965人を対象としたKP RHYTHM Studyによると、ATRIA脳卒中及びCHA2DS2-VASc脳卒中リスクスコアで調整し比較した時、図1に示した通り、AFバーデンの頻度によって血栓塞栓症発生リスクを増加させていた⁷⁾。特に、心房細動(AF)と診断されずに管理されていない場合、脳卒中リスクは5倍増加するといわれているだけでなく⁸⁾、その他の心臓関連の合併症を引き起こす原因とされ、特に近年心不全との関連性について報告されている²⁰⁻²²⁾。</p> <p>上記の如く、我が国の高齢化に伴い循環器病疾患が重点課題とされ、心疾患による死亡率は高く、不整脈はその原因疾患の中心に位置づけられる。不整脈に対する薬物治療及び非薬物治療による十</p>

分な治療効果と疾病マネジメントが行える様になりつつあるが、依然として、AF バーデンや心室性不整脈等に対する早期診断確立による予後規定因子を取り除くに至っておらず、今尚医療現場のアンメットニーズになっている。

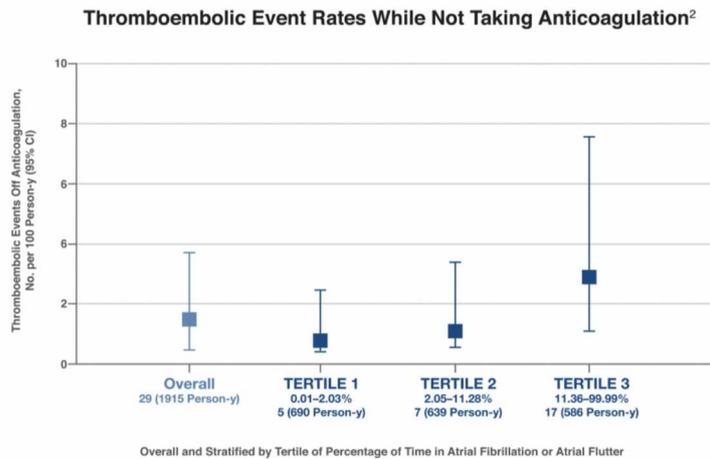


図 1.

【出典】

- 1)令和2年厚生労働省人口動態調査
- 2)志賀剛 心不全に伴う心室不整脈の薬物療法：心電図，2011；31：365～375
- 3)Agarwal Sunil K, et al. Relation of ventricular premature complexes to heart failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). Am J Cardiol. 2012;109(1):105-9
- 4)Agarwal et al. Relation Between Ventricular Premature Complexes and Incident Heart Failure. Am J Cardiol. 2017;109(8):1238-1242
- 5)Kim YG, et al. Premature ventricular contraction increases the risk of heart failure and ventricular tachyarrhythmia. Scientific Reports. 2021; 11:12698
- 6)Dukes JW, et al. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(2):101-9
- 7)Go AS, et al. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke In Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. JAMA Cardiol. 2018;3:601-608
- 8)心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010年改訂版）
- 9)Amoni M, et al. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy—New Avenues for Mechanism-Guided Treatment. Cells. 2021; 10:2629
- 10)Chatterjee N, et al. Sudden Death in Patients With Coronary Heart Disease Without Severe Systolic Dysfunction. JAMA Cardiol. 2018;3(7):591-600.
- 11)Klein L, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure. Cardiol Clin 32 (2014) 135-144
- 12) Manolis A, et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction and beyond: an elusive target. Heart Failure Reviews. 2019; 24, 847-866
- 13)Pannone L, et al. Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Disease and Preserved Systolic Function: Current Options for Risk Stratification. J. Clin. Med. 2021; 10, 1823
- 14)Sohrabi C, et al. Contemporary management of heart failure patients with reduced ejection fraction: the role of implantable devices and catheter ablation. Rev. Cardiovasc. Med. 2021 vol. 22(2), 415-428

- 15)Priori S, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal Advance Access. 2015
- 16)Agarwal S, et al. Relation of Ventricular Premature Complexes to Heart Failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). Am J Cardiol. 2012 Jan 1;109(1):105-9
- 17)Agarwal V, et al. Relation Between Ventricular Premature Complexes and Incident Heart Failure. Am J Cardiol 2017;119:1238e1242
- 18)Kim Y, et al. Premature ventricular contraction increases the risk of heart failure and ventricular tachyarrhythmia.Science Reports;2021; 11:12698
- 19)Dukes J, et al. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. J Am Coll Cardiol. 2015 Jul 14;66(2):101-9
- 20)Nji M, et al. Association of heart failure subtypes and atrial fibrillation: Data from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. International Journal of Cardiology. 339 (2021): 47–53
- 21)Tanawuttiwat T, et al. Atrial fibrillation burden and subsequent heart failure events in patients with cardiac resynchronization therapy devices. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31:1519–1526.
- 22)Vinter N, et al. ESC Heart Failure 2021; 8: 4808–4819

3-2. 治療対象患者数

現在、主に使用されているホルター心電計ではモニタリング期間が短く、不規則なイベントを検出することができないことから、致死性不整脈、心房細動などを十分に検出することは困難である。そこで Zio 診断システムをホルター心電計で十分に捉えられなかった患者に対して使用し、48 時間以上のモニタリングを実施することで、経過観察又は治療介入が必要とされる不整脈の検知を行うことが可能となる。日本におけるホルター心電計の使用状況について研究を行った論文によると、心房細動の診断において、ホルター心電計を使用した患者(約 136 万人)の約 8.1%が追加的なホルター心電図検査を受けていることから²³⁾、約 11 万人の患者が Zio 診断システムによる精査の対象になると考えられる。また致死性不整脈に関しては、多くの症例において心室頻拍及び心室細動によって心臓突然死が引き起こされており、多くはその予兆もないとされている。約 4~6 万人の患者が心臓突然死を起こしていることから、原因となる基礎心疾患の診断と治療が重要となってくる。米国・日本において、約 7~8 割の要因は心室頻拍及び心室細動という報告があることから²⁴⁾、2.8~4.8 万人ほどが対象となる。

以上を踏まえ、対象患者数を狭く見た場合 3 万人、広く見た場合 11 万人ほどの推計になると考える。

【出典】

23) [投稿中] Irie S, Tada H: The Actual Relationship between Holter Electrocardiography and Atrial Fibrillation Diagnosis using Real World Data in Japan: A Claim-Based Retrospective Study

24)池主雅臣、相澤義房 致死的不整脈の予知: 心臓. 2011; 43(10): 1297-1302

3-3. 既存の治療方法

本邦のガイドライン(2020 年改定版 不整脈薬物治療ガイドライン)では^{24a)}、不整脈の診断治療において、心機能を測定することは確定診断、治療薬物の選択のみならず、有害事象の発現の早期発見と治療の経過観察に必要とされ、12 誘導心電図では PR、RR、QRS、QT 間隔、ホルター心電図では洞停止、房室ブロック、新たな不整脈の発生がないかを確認することが推奨されている。本邦での心電図モニタリングは、一般的に 24~48 時間装着するホルター心電計、2~4 週間装着するイベ

(別添様式1)

ントレコーダー、患者の皮下に最大3年間植え込まれる植込み型ループレコーダーが用いられている。本邦では、ホルター心電計が処方される場合が最も多く²⁵⁾、また、植込み型ループレコーダーは皮下に植え込むため侵襲を伴い、日本では適応が原因不明の失神と潜在性脳梗塞が疑われる場合に限られている。

【出典】

24a) 不整脈薬物治療ガイドライン 2020年改定版

25) Kohno R et al. Ambulatory electrocardiogram monitoring devices for evaluating transient loss of consciousness or other related symptoms. J Arrhythm. 2017 Dec;33(6):583-589

3-4. 既存の治療方法の問題点

1. 不整脈診断におけるホルター心電計とイベントレコーダーの併用の必要性

東邦大学グループの研究によると²⁶⁾自覚症状の出現までの日数は平均で2.1日(最短1日目、最長13日目)であった。イベントレコーダーで不整脈を検出できたが、ホルター心電計では検出できなかったのは34件/93症例(36.6%)、ホルター心電計でのみ不整脈を検出できたのは4件/同症例(4.3%)であった。両検査で不整脈を検出できたのは23件/同症例(24.7%)であった。29件においては、イベントレコーダーで自覚症状はあったが両検査とも不整脈が検出されず、不整脈の除外診断ができた。ホルター心電計のみで所見が得られた4件については、自覚症状の出現のない無症候性不整脈であり、内訳は非持続性心室頻拍、心房期外収縮がそれぞれ1件、心室期外収縮2件であったとしている。また、九大グループの研究によると²⁷⁾、2007~09年までに来院した連続107名の不整脈が疑われる症例に、ホルター心電計(48名)かイベントレコーダー(44名)のいずれかを割り付けた。残り15名はホルター心電計を割り付けたものの治療対象となる不整脈が診断されなかったためイベントレコーダーを貸与したとし、各群及び各グループにおける二次心電図検査の回数(回)は表1の結果であったとしている。

表1

	グループH	グループHE	グループE	p値
A群	2.5 ± 1.3	—	1.3 ± 0.5	0.02
B群	1.7 ± 0.8	2.3 ± 1.3	1.9 ± 1.0	0.27
C群	2.0 ± 1.2	2.7 ± 1.3	1.7 ± 0.8	0.01

グループHとグループHEはホルター心電図の検査回数を、グループEはイベントレコーダーの貸与回数を示す。

A群

一次心電図検査でBrugada症候群と診断されたため、自覚症状も家族歴もないものの心室不整脈の精査を目的に二次心電図検査を施行した。

一次心電図検査でQT延長症候群と診断され、また失神感の訴えがあるために二次心電図検査を施行した。

一次心電図検査で顕性WPW延長症候群と診断され、自覚症状はないものの頻脈性不整脈の精査を目的に二次心電図検査を施行した。

一次心電図検査で顕性WPW延長症候群と診断され、最近動悸を訴えるために二次心電図検査を施行した。

B群

一次心電図検査で心室期外収縮が検出されたため、心室不整脈の精査を目的に二次心電図検査を施行した。

一次心電図検査で軽度の洞房ブロックと診断されたため、洞不全症候群の精査を目的に二次心電図検査を施行した。

一次心電図検査で一度房室ブロックと診断されたため、より高度な房室ブロックの精査を目的に二次心電図検査を施行した。

複数回記録した一次心電図では慢性心房細動であるが、レートコントロールの良否を確認するために二次心電図検査を施行した。

C群

一次心電図検査では異常ないが、急に始まり自然におさまる動悸を強く訴えるために二次心電図検査を施行した。

一次心電図検査では異常ないが、自己検脈で明らかな結滞を自覚しているために二次心電図検査を施行した。

一次心電図検査では異常なく現在も自覚症状はないが、過去に失神歴があるために二次心電図検査を施行した。

ふらつきや失神感の訴えがあり、そのたびに一次心電図を記録しても異常ないために二次心電図検査を施行した。

一次心電図とは標準12誘導心電図とその低速記録による3分間心電図をさす。二次心電図とはホルター心電計とイベントレコーダーにより記録された心電図をさす。

海外の報告でも、イベントレコーダーの診断率は28%で、ホルター心電計の診断率24%よりわずかに高い^{28),29)}。日本心電学会ステートメントでも、症状の頻度が高い場合はホルター心電計が有用であり、頻度の低い場合はイベント心電図が好ましいと述べられており³⁰⁾、動悸を主訴として来院

した連続 80 例を対象としたイベントレコーダーの有用性を検討した試験では、ホルター心電計無効例の 80%で不整脈が検出され、その検出率は 1 日目で 19%であったのに対し、14 日目で 54%まで高まったとの報告もされている³¹⁾。

これらのことから、ホルター心電計とイベントレコーダーの併用による不整脈診断が重要であり、複数回の検査負担を軽減することは医療現場の負担軽減にも繋がる。

2. 長期データの必要性

Turakhia らによると³²⁾、26,751 症例を対象に従来の 24-48 時間のモニタリングと 48 時間以降の長い連続モニタリング (Zio 診断システム) を比較したところ、48 時間後、又はホルターモニタリングの典型的な期間後、Zio 診断システムは以下を検出したと報告している。

- 患者の 51%が最初の有症候性のなんらかの不整脈を経験した。
- 患者の 47%が最初の有症候性心房細動を経験した。
- 患者の 37%が最初の有症候性の第 2 度または完全房室ブロックを経験した。

また、不整脈が疑われる患者の場合、ホルター心電計での診断率は約 24%と比較的低く^{28),29),34)}、ホルター心電図検査を受けた患者の 13%が、診断が下される前に有害事象を引き起こしていることも報告されていることから³³⁾、不整脈診断には長期データの必要性が明らかである。

不整脈が疑われる動悸、息切れ、めまい、ふらつき、意識障害、失神、疲労、又は不安のような無症候性あるいは一過性の症状のある患者に対して、ホルター心電計とイベントレコーダーを用い、AI アルゴリズムを基にした高い検出性能及び 14 日間の記録・解析により、簡便に診断ができる医療機器は医療現場におけるニーズが高いと考えられる。

【出典】

- 26)鈴木淳ほか. 不整脈診断におけるイベントレコーダーの有用性 : The Journal of Japanese College of Angiology 2007, 47:499-505
- 27)中司元ほか. 不整脈診断におけるホルター心電図に対するイベントレコーダーの費用対効果分析 : JPN.J.Electrocardiology 2010, Vol.39 No.3: 216-224
- 28)Tsang JP et al. Benefits of monitoring patients with mobile cardiac telemetry (MCT) compared with the Event or Holter monitors. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:1-5.
- 29)Reiffel JA et al. Comparison of autotriggered memory loop recorders versus standard loop recorders versus 24-hour Holter monitors for arrhythmia detection. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1055-9.
- 30)携帯心電図に関する日本心電学会ステートメント. 携帯心電図に関する日本心電学会ガイドライン作成委員会 : *JPN. J. Electrocardiology*. 2006; 26: 871-937
- 31) 池田 隆徳 編 : 不整脈診療 skill up マニュアル、p.47
- 32)Turakhia MP et. al. Diagnostic Utility of a Novel Leadless Arrhythmia Monitoring Device. *Am J Cardiol*. 2013 Aug 15;112(4):520-4.
- 33)Arnold RJG et al. Cost Analysis and Clinical Outcomes of Ambulatory Care Monitoring in Medicare Patients: Describing the Diagnostic Odyssey. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2015;2(2):161-9.
- 34)Rothman SA et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Mar;18(3):241-7.

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

 治験の実施

- ・ 治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	(要望品目と同一である場合はその旨を記載してください。要望品目と異なる場合は差分を説明してください。)
治験実施国	
治験実施期間	
治験デザイン	(ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等の治験デザインを記載してください。)
治験プロトコルの概要	(対象症例、症例数、評価項目等を含む治験プロトコルの概要を記載してください。)
治験成績の概要	

4-2. 公表論文としての報告状況

- ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・ 引用する公表論文を添付してください。
- ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。
- ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

【検索方法】

データベース	PubMed, Medline, Embase
検索日	2022年3月29日(2010年1月1日より)
検索式	ブーリアン演算により検索 (Zio OR iRhythm Technologies OR mSToPS) NOT (Zio [AU] OR zinc iodide-osmium tetroxide OR tomography) 検索された論文は個別にレビューされ、次の基準に照らして選別された： <u>選択基準：</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全文閲覧可能な論文 ・ ヒトでの研究 ・ 科学的フォーラムでのパブリッシュ <u>除外基準：</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ アブストラクトのみの論文 ・ 個人の意見や追加データのない総説論文・エディトリアル論文 ・ 二重投稿論文 ・ 臨床データのない試験のプラン

	<ul style="list-style-type: none"> • 関連のない臨床データの論文 • 臨床的関連性のない動物を使用した試験 • パテント
検索結果	67 報が特定された

海外における臨床試験等

※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

(論文 35)

書誌事項	Yenikomshian M et al. Cardiac arrhythmia detection outcomes among patients monitored with the Zio patch system: a systematic literature review. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2019 Oct;35(10):1659-1670.																																																																																																	
試験・研究デザイン	システマティックレビュー																																																																																																	
対象	7 日以上 Zio 診断システムを装着した患者																																																																																																	
目的	長期、連続的な心モニタリングシステムである Zio 診断システムの臨床的有効性の証拠を要約する。																																																																																																	
結果	<ul style="list-style-type: none"> • 23 文献からなるシステマティックレビューのうち、13 報で報告された平均装着時間は 7.0～12.8 日であった。 • 5 文献で報告された分析可能時間の平均は 96.4%であった。 • 5 文献で報告された Zio 診断システムと 24～72 時間のホルター心電計の比較試験では、何れの文献でも Zio 診断システムでモニタリングされた患者の方が検出率が高かった。 <p>Table 4. Summary of studies reporting detection rates of cardiac arrhythmias.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">First author, year</th> <th rowspan="2">Type of device</th> <th colspan="9">Detection rate (%)</th> </tr> <tr> <th>AF</th> <th>Chronic or sustained AF</th> <th>PAF</th> <th>SVT or SVE</th> <th>VT</th> <th>Sinus pause</th> <th>Block</th> <th>PVC</th> <th>Composite arrhythmias^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11"><i>Multi-arm studies</i></td> </tr> <tr> <td>Barrett, 2014^{17B}</td> <td>24h Hdtler Zio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>41.8 65.8</td> </tr> <tr> <td>Chandrasekhar, 2017²¹</td> <td>72h Hdtler E-patch Zio</td> <td>0 10 5</td> <td></td> <td></td> <td>20 55</td> <td>5 40</td> <td>0 0</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kaura, 2017¹⁶</td> <td>24h Hdtler Zio</td> <td>2.1 16.3</td> <td></td> <td>2.1 16.3</td> <td></td> <td>2.1 32.6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rho, 2018¹⁸</td> <td>CMI Zio</td> <td>18.3 17.2</td> <td></td> <td></td> <td>89.7 86.6</td> <td>40.3 16.2</td> <td>3.4 3.4</td> <td>96.6 92.1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Robinson, 2017^{18C}</td> <td>48h Hdtler Zio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>6.8 9.6</td> <td>2.2 1.9</td> <td>0.6 0.8</td> <td></td> <td></td> <td>9.6 12.4</td> </tr> <tr> <td>Rosenberg, 2013¹⁹</td> <td>24h Hdtler Zio</td> <td>33.7 58.1</td> <td>12.2 6.8</td> <td>16.2 44.6</td> <td></td> <td>33.8 24.3</td> <td>5.4 1.4</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>^a <i>Grand-arm studies</i></p>	First author, year	Type of device	Detection rate (%)									AF	Chronic or sustained AF	PAF	SVT or SVE	VT	Sinus pause	Block	PVC	Composite arrhythmias ^a	<i>Multi-arm studies</i>											Barrett, 2014 ^{17B}	24h Hdtler Zio									41.8 65.8	Chandrasekhar, 2017 ²¹	72h Hdtler E-patch Zio	0 10 5			20 55	5 40	0 0				Kaura, 2017 ¹⁶	24h Hdtler Zio	2.1 16.3		2.1 16.3		2.1 32.6					Rho, 2018 ¹⁸	CMI Zio	18.3 17.2			89.7 86.6	40.3 16.2	3.4 3.4	96.6 92.1			Robinson, 2017 ^{18C}	48h Hdtler Zio				6.8 9.6	2.2 1.9	0.6 0.8			9.6 12.4	Rosenberg, 2013 ¹⁹	24h Hdtler Zio	33.7 58.1	12.2 6.8	16.2 44.6		33.8 24.3	5.4 1.4			
First author, year	Type of device			Detection rate (%)																																																																																														
		AF	Chronic or sustained AF	PAF	SVT or SVE	VT	Sinus pause	Block	PVC	Composite arrhythmias ^a																																																																																								
<i>Multi-arm studies</i>																																																																																																		
Barrett, 2014 ^{17B}	24h Hdtler Zio									41.8 65.8																																																																																								
Chandrasekhar, 2017 ²¹	72h Hdtler E-patch Zio	0 10 5			20 55	5 40	0 0																																																																																											
Kaura, 2017 ¹⁶	24h Hdtler Zio	2.1 16.3		2.1 16.3		2.1 32.6																																																																																												
Rho, 2018 ¹⁸	CMI Zio	18.3 17.2			89.7 86.6	40.3 16.2	3.4 3.4	96.6 92.1																																																																																										
Robinson, 2017 ^{18C}	48h Hdtler Zio				6.8 9.6	2.2 1.9	0.6 0.8			9.6 12.4																																																																																								
Rosenberg, 2013 ¹⁹	24h Hdtler Zio	33.7 58.1	12.2 6.8	16.2 44.6		33.8 24.3	5.4 1.4																																																																																											

(論文 36)

書誌事項	Go AS, et al. Association Of Burden Of Atrial Fibrillation With Risk Of Ischemic Stroke In Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. <i>JAMA Cardiol</i> . 2018;3:601–608.
試験・研究デザイン	2 大統合ヘルスケアネットワーク（カイザーパルマンテ北部カルフォルニア、南部カルフォルニア）からの健康記録のレトロスペクティブレビュー
対象	Zio 診断システムで最大 14 日間の連続心電図モニタリングを実施し、発作性心房細動が検出された 1,965 人の成人患者
目的	発作性心房細動を有する成人患者において、Zio 診断システムを用いたモニ

	タリングにより計測された AF バーデン虚血性脳卒中または動脈血栓塞栓症のリスクとの関連の検証
結果	<ul style="list-style-type: none"> 分析可能な装着時間の中央値 (IQR) は14 (11-14) 日であった。 年齢の中央値は68.8±11.8歳で、45%が女性、5.1%がアフリカンアメリカン、13.5%がアジア・パシフィックアイランダー、10.6%がヒスパニックであった。 ATRIA Stroke risk scoreの中央値 (IQR) は4 (2-7)、CHA2DS2-VASc score (IQR) の中央値は3 (1-4) であった。 AFバーデンの中央値 (IQR) は4.4% (1.1-17.23%) であった。AFバーデンが高い患者は、女性やヒスパニック系の割合が少なく、AFバーデンが低い患者と比較して、より多くの心臓除細動を試行していた。 ATRIAまたはCHA2DS2-VASc stroke risk scoresで調整後、AFバーデンの第一三分位 (≥11.4%) は、下位三分位の合計と比較して、抗凝固薬を服用していない間の血栓塞栓症の調整済み発生率が3倍以上高かった (調整済みハザード比、3.13 [95%CI, 1.50-6.56] 及び 3.16 [95%CI, 1.51-6.62])。結果は、人口統計学的及び臨床的なサブグループ間で一貫していた。 結論として、発作性心房細動を有する成人患者では、AFバーデンが大きいほど、既知の脳卒中危険因子とは無関係に虚血性脳卒中のリスクが高いことが示された。
(論文 37)	
書誌事項	Patel UK, et al. Newer Diagnostic And Cost-Effective Ways To Identify Asymptomatic Atrial Fibrillation For The Prevention Of Stroke. Cureus. 2021;13:e12437
試験・研究デザイン	文献レビュー
対象	Zio 診断システム及びホルターのスタディの患者
目的	脳卒中予防のため、無症候性心房細動の検出における各種院外で使用される診断機器の有効性を評価するための文献調査
結果	<ul style="list-style-type: none"> 外来で処方される心電計の使用に関する12報がレビューされた。 ホルター心電計は簡便で安価であるが、記録容量、リアルタイム記録ができない、患者への不便さなどの大きな制約がある。 EPACS研究のさらなる分析では、Zio診断システムはホルター心電計と比較して、年間10.8人以上の脳卒中を予防できることが明らかになった。この結果、年間146,963米ドルの直接医療費が節約でき、5年間で210,157米ドルに増加する。 ホルター心電計使用による医療費の増加に加え、2週間を超えるモニタリングにはコスト増が伴う。Zio診断システムは、一般的に最長1ヶ月から3年までモニターするループレコーダーと比較して、妥当な診断結果を得ることができると思われる。

	<ul style="list-style-type: none"> • Zio診断システムは、利便性、携帯性、正確な記録により、より良い代替品となりうる。
(論文 38)	
書誌事項	Steinhubl SR et al. Three Year Clinical Outcomes In A Nationwide, Observational, Siteless Clinical Trial Of Atrial Fibrillation Screening--mHealth Screening To Prevent Strokes (mSToPS). <i>PLoS One</i> . 2021;16:e0258276
試験・研究デザイン	前向き、ランダム化臨床試験
対象	mSToPS試験の3年後の結果は、モニタリングを受けた1,718人とマッチさせた3,371人の観察対照者の合計コホートにおける臨床転帰を比較したデザイン
目的	心房細動と新たに診断された患者において、死亡、脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞の複合エンドポイントの初発までの期間という事前に指定した3年間の主要評価項目を報告
結果	<ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング開始後3年間（追跡期間29ヵ月（中央値））で、心房細動が新たに診断されたのはスクリーニングを受けた被験者の11.4%（n=196）に対して、観察対照者の7.7%（n=261）だった（$p<0.01$）。 • 心房細動が発生したコホートのうち、3分の1はスクリーニングによって診断されたものであった。 • 心房細動が初めて臨床的に診断されたすべての患者において、その診断から4週間以内に臨床的イベントが発生することが一般的であった。脳卒中が6.6%、新たに心不全と診断された人が10.2%、心筋梗塞が9.2%、全身性塞栓症が1.5%であった。入院したのは42.9%であった。 • スクリーニング（Zio診断システム）により診断された群では、心房細動と診断された前後の期間に脳卒中、心筋梗塞、全身性塞栓症を経験した人はおらず、新たに心不全と診断された人は1名（2.3%）にとどまった。 • 事前に指定した複合主要評価項目の発生率は、アクティブモニター群（Zio診断システム）で100人/年当たり3.6人、観察対照群で100人/年当たり4.5人であった。 • 結論として、3年後の時点で、心房細動のスクリーニング（Zio診断システムの使用）は、マッチドコホートと比較して、臨床イベントの発生率の低下及び転帰の改善と関連することが示された。 • これらのデータは、Zio診断システムが臨床医による無症候性心房細動の検出を支援し、この特定が診断後のより深刻な心事故発生を防ぐことを実証している。
(論文 39)	
書誌事項	Wineinger NE, et al. Identification Of Paroxysmal Atrial Fibrillation Subtypes In Over 13,000 Individuals. <i>Heart Rhythm</i> . 2019;16:26–30
試験・研究デザイン	iRhythm社データベースから得られたLongitudinal Dataを用いたレトロスペ

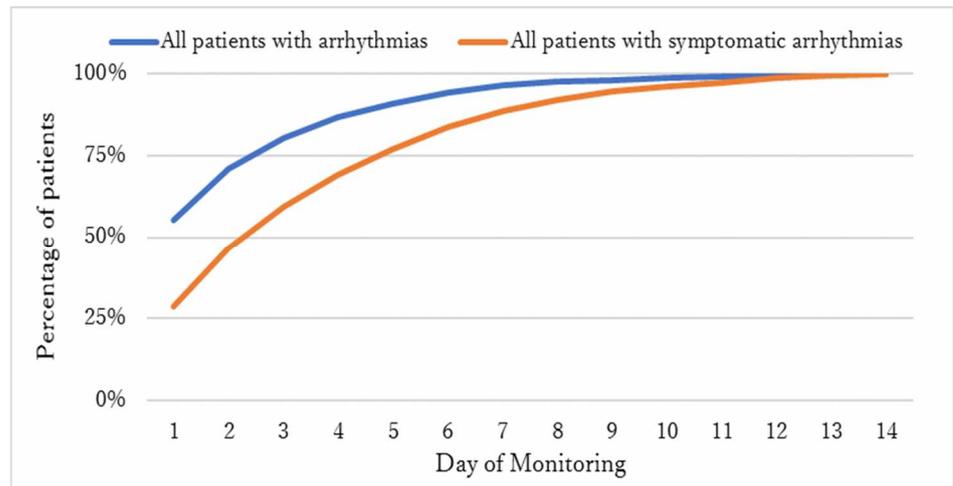
	クティブ分析
対象	医療従事者によって決定された臨床的適応に基づき、心拍評価のために紹介された発作性心房細動 (PAF) 患者 13,293 人
目的	標準的な臨床治療の一環として Zio モニターを装着した PAF 患者の大規模コホートにおけるリズムパターンの特定
結果	<ul style="list-style-type: none"> 調査対象者のうち、男性は7,934人、女性は5,359人、平均年齢は69.4 ± 11.1歳であった。 平均装着日数は11.4日、解析可能なデータは11.1日であった。 30秒以上のPAFエピソード1,041,504個が見られた。1日のPAFイベントの発生率の中央値は1.21 (四分位範囲 [IQR] 0.31-4.99)、個人ごとの最大継続時間の中央値は7.5時間 (IQR 2.4-18.6) であった。 PAFエピソードの持続時間と発生頻度の間には逆相関があり、これは心房細動の全体負荷が中程度と高い場合に顕著になった。 この関係から、PAFには2つの異なるサブタイプが存在することが明らかになった。短い心房細動が多数発生するスタッカート型と、少ない心房細動が長く発生するレガート型である。 年齢が上がるにつれて、長い頻度の低いエピソードが多くなった。 モニタリング開始24時間以内にエピソードを経験した人は49.4%に過ぎず、モニタリング開始1週間後には89.7%に増加した。 PAFと診断され、Zio診断システムで1週間以上モニタリングされた大規模な患者コホートからのこれらの結果は、PAFエピソードの頻度、期間、タイミングに幅広い変動性があることを示している。
(論文 40)	
書誌事項	Gupta N, et al. Diagnostic Yield, Outcomes, and Resource Utilization With Different Ambulatory Electrocardiographic Monitoring Strategies. <i>Am J Cardiol.</i> 2022;166:38-44.
試験・研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> 年齢、性別、人種/民族の点で、周辺地域及び州全体の人口を代表する2つの大規模な統合医療提供システム (Kaiser Permanente Northern California 及び Kaiser Permanente Southern California) の記録を観察的、後ろ向きレビューで調査した。 患者は、年齢、性別、場所、Zioモニターを受ける可能性、モニタリングの適応でマッチングされた。患者はその後、モニタリングの結果、管理の変更、臨床転帰、リソースの利用について追跡調査された。
対象	心房細動または心房粗動 (AF/AFL) の既往のないマッチされた成人 330 名
目的	不整脈モニタリング戦略 (14 日間 Zio 診断システム、24 時間ホルター心電計、30 日間イベントモニター外部ループ記録計) 別に、診断率、転帰、資源利用率を比較した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> 患者の平均年齢は 64 歳、40%が女性、30%が非白人だった。 主なモニタリング対象は、失神・意識障害 (26%)、動悸 (25%)、心室頻拍・細動 (24%) であった。

	<ul style="list-style-type: none"> 30秒以上のAF/AFLは、Zio診断システムでは6%、ホルター心電計では0%、イベントモニターでは3%で認められた (p=0.04)。 非持続性心室頻拍は、Zio診断システムでは24%、ホルター心電計では8% (p<0.001)、イベントモニターでは4% (p<0.001) で確認された。 アウトカムやリソース利用において、モニタリング戦略間の有意差は認められなかった。しかし、14日間Zio診断システムまたは30日間イベントモニターによる長期モニタリングは、新しいAF/AFLの検出において24時間ホルター心電計より優れていたが、両者に差はなかった。 Zio診断システムは、24時間ホルター心電計及び30日間イベントモニターと比較して、非持続性心室頻拍がより頻繁に記録されたが、有害な結果や過剰な資源利用の明らかなリスクの増加はなかった。
(論文41)	
書誌事項	Gladstone DJ et al. Screening For Atrial Fibrillation In The Older Population: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2021;6:558–567.
試験・研究デザイン	多施設共同無作為化前向き臨床試験
対象	48のプライマリケア診療所の75歳以上の高血圧で心房細動の既往のない患者856人
目的	<ul style="list-style-type: none"> 主要目的 Zio診断システムと標準治療の併用（スクリーニング群）を、標準治療単独（対照群）と比較して評価すること。標準治療は、ルーチンの臨床フォローアップとベースラインと6ヶ月の脈拍チェックと心臓の聴診から構成されている。 副次的な目的 心房細動の発見が経口抗凝固療法（OAC）治療につながったかどうかを評価すること。 副次的な目的 スクリーニング群において、心房細動スクリーニングのための自動家庭血圧計を評価すること。
結果	<ul style="list-style-type: none"> Zioモニターの装着期間中央値は27.4日（IQR18.4-28.0日）であった。 一次解析では、スクリーニング群434人中23人（5.3%）に対して対照群422人中2人（0.5%）で心房細動が検出された（相対リスク、11.2; 95%CI、2.7-47.1; p=0.001; 絶対差、4.8; 95%CI、2.6-7.0%; p<0.001; スクリーニング必要数、21人）。 Zio診断システムで心房細動が検出された患者のうち、心房細動の総時間中央値は6.3時間（IQR, 4.2-14.0時間、範囲1.3時間-28日）、最長の心房細動エピソードの時間中央値は5.7時間（IQR, 2.9-12.9時間）であった。 Zio診断システムで心房細動が検出された20例中15例（75.0%）で抗凝固療法が開始された。

	<ul style="list-style-type: none"> 6ヵ月後までに抗凝固療法が処方されたのは、スクリーニング群434人中18人(4.1%)に対して対照群422人中4人(0.9%)だった(相対リスク: 4.4; 95%CI, 1.5-12.8; p=0.007; 絶対差: 3.2%; 95%CI, 1.1%-5.3%; p=0.003)。 家庭用血圧計を用いた1日2回のAFスクリーニングは、感度35.0%(95%CI, 15.4%-59.2%)、特異度81.0%(95%CI, 76.7%-84.8%)、陽性予測値8.9%(95%CI, 4.9%-15.5%)、陰性予測値95.9%(95%CI, 94.5%-97.0%)であった。 この無作為化臨床試験では、高血圧を有する高齢の地域住民を対象に、Zio診断システムによる心房細動スクリーニングが良好な忍容性を示し、心房細動検出率が10倍向上し、ほとんどの症例で抗凝固療法の開始に至った。 連続的なZioモニターと比較して、BPモニターを用いた間欠的なオシロメトリックスクリーニングは発作性心房細動の検出において劣る戦略であった。
--	--

(論文 42)

書誌事項	Turakhia MP et. al. Diagnostic Utility of a Novel Leadless Arrhythmia Monitoring Device. <i>Am J Cardiol.</i> 2013 Aug 15;112(4):520-4.
試験・研究デザイン	後向き、横断試験
対象	26,751 例の連続患者(各種不整脈)
目的	従来の 24~48 時間よりも長い連続的 ECG モニタリングは、発生頻度の低い不整脈の診断率を改善する可能性があるが、患者コンプライアンス、分析可能な装着時間、電極の皮膚刺激によって制限があった。そのため、携帯型 ECG モニタリング用の新しいリードレス、ウェアラブルモニターの患者コンプライアンス、分析可能時間、診断率を調査した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> 48 時間後、又はホルターモニタリングの典型的な期間後、Zio 診断システムは以下を検出した： <ul style="list-style-type: none"> 患者の 51%が最初の有症候性のなんらかの不整脈を経験した。 患者の 47%が最初の有症候性心房細動を経験した。 患者の 37%が最初の有症候性の第 2 度または完全房室ブロックを経験した。 不整脈が検出された患者(全体の 60.3%)のうち、29.9%がモニタリング開始から 48 時間以上経過して初めて不整脈を発生し、有症候性不整脈の患者に関しては、51.1%がモニタリングの開始から 48 時間後に発生していた。



- 最初の 48 時間モニタリングにおける診断率と比較して、全 Zio モニター装着時間のモニタリングにおける診断率では、あらゆる不整脈 (62.2% vs. 43.9%、 $p < 0.0001$) 及び症候性不整脈 (9.7% vs 4.4%、 $p < 0.0001$) においても高い結果であった。

(論文 43)

書誌事項	Barrett, P., et al. Comparison of 24-Hour Holter Monitoring Versus 14-Day Novel Adhesive Patch Electrocardiographic Monitoring. <i>Am J Med.</i> 2014 Jan;127(1):95.e11-7.						
試験・研究デザイン	前向き試験						
対象	146 例の連続患者 (各種不整脈) で Zio モニター及び 24 時間ホルター心電計による同時携帯型 ECG 記録を実施した。						
目的	標準的な 24 時間ホルター心電計と比較して、最大 14 日間の新たな Zio 診断システムの診断的有用性の評価を目的とした。						
結果	<ul style="list-style-type: none"> 61 種の不整脈が検出されたホルター心電計に比べ、Zio 診断システムでは 96 種の不整脈が検出された ($p < 0.001$)。診断率は 57% 向上した。 <div style="text-align: center;"> <p>不整脈と診断された患者%</p> <table border="1"> <caption>不整脈と診断された患者%</caption> <thead> <tr> <th>Device</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Holter</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>Zio Patch</td> <td>66%</td> </tr> </tbody> </table> <p>n = 146 patients with both Holter and Zio Patch</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> さらに、Zio 診断システムはホルター心電計に比べ、患者の 81% に好まれた。 	Device	Percentage	Holter	42%	Zio Patch	66%
Device	Percentage						
Holter	42%						
Zio Patch	66%						

	<ul style="list-style-type: none"> 確定診断に至ったと判断した医師は、Zio 診断システムで 90% (92/102) だったのに対しホルター心電計では 64% (65/102) であった。
(論文 44)	
書誌事項	Rosenberg, M., et al. Use of a Noninvasive Continuous Monitoring Device in the Management of Atrial Fibrillation: A Pilot Study. <i>Pacing and Clinical Electrophysiology</i> . 2013 Mar;36(3):328-33.
試験・研究デザイン	前向き試験
対象	発作性心房細動患者 74 例がそれぞれホルター心電計を 24 時間、Zio XT モニターを平均 10.8 日間装着した。
目的	外来患者の携帯型心電モニタリングは、発作性心房細動患者の管理の日常的な一部である。既存のシステムは患者の利便性、実用性の点で制約がある。単回使用、非侵襲、防水、長時間連続モニタリングパッチの Zio XT モニターを 24 時間ホルター心電計と比較した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> Zio 診断システムによるモニタリング実施後、新たに 18 例の被験者に心房細動イベントが特定され ($p < 0.0001$)、21 例では記録される心房細動パターン (持続性または発作性) が変化した。 <div style="text-align: center;"> <p>ホルター心電計による診断 (24 時間) Zio 診断システムによる診断 (11 日間)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ホルター心電計と比較して、Zio モニターの処方後、医師は心房細動患者の 28%において臨床管理を変更した (抗不整脈薬の変更、ペースメーカー留置、房室接合部アブレーション、肺静脈隔離術、カルディオバージョン)。 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Zioの結果取得後の臨床的管理の変化</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Zioの結果取得後の治療変更の内容</p> <p>治療変更の総数は患者の合計数より多い</p> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> 正確な検出とより高い診断率により、医師はより迅速に患者にとって適切な治療オプションを提供することができる。

(論文 45)	
書誌事項	Hannun, AY., et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. <i>Nature Medicine</i> . 2019;25:65-69.
試験・研究デザイン	後向き試験
対象	10種の不整脈
目的	開発したディープニューラルネットワーク (DNN) に対して、循環器専門医で構成されたコンセンサス委員会によって評価された独立的なテストデータセットと比較して妥当性を検証した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> • DNN の AUC (ROC 曲線下面積) は 0.97 であった。 • DNN の平均 F₁ スコア (0.837) は心臓病専門医の平均 (0.78) を上回った。 • 各記録は、循環器専門医のコンセンサス委員会によって注釈をつけられた。ZEUS DNN モデルは、12 種類すべてのリズムクラスについて循環器専門医で構成されたコンセンサス委員会の性能を満たすか、それを上回ることが分かった。
(論文 46)	
書誌事項	Kaura AK et al. Early prolonged ambulatory cardiac monitoring in stroke (EPACS) – an open-label randomized controlled trial. <i>EP Europace</i> . 2019;24:25.
試験・研究デザイン	前向き、非盲検、無作為化比較試験
対象	虚血性脳卒中または TIA の直後に、患者は ECG モニタリングを行い、Zio モニターまたはホルター心電計を装着した。発作性心房細動 (PAF) 検出率を比較した。
目的	PAF をより確実に検出すること
結果	<ul style="list-style-type: none"> • Zio モニターは、30 秒以上の PAF 検出においてホルター心電計より優れていた。 • 90 日時点で、ホルター心電計でモニターされた患者の 2.1% (1/47 例) で PAF が検出されたのに対して、Zio 診断システムでモニターされた患者は 16.3% (7/43 例) で PAF が検出された (p=0.047)。
(論文 47)	
書誌事項	Steinhubl SR, et al. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation ThemSToPS Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2018 Jul 10;320(2):146-155.
試験・研究デザイン	実用的、前向き、無作為化臨床試験
対象	心房細動 (AF) リスクが高い 2,659 例が Zio 診断システムによるアクティブモニタリングに無作為に割付けられ、登録後直ちに開始するか 4 か月後に遅れて開始した。

(別添様式1)

目的	自己貼付式ウェアラブル心電図 (ECG) パッチの AF 検出に関する効果のほか、そのような検出戦略に関わる臨床的意義を明らかにする。
結果	<ul style="list-style-type: none"> • Zio 診断システムで直ちにモニタリングを開始した群における 4 か月後の AF 診断率は、遅れてモニタリングを開始した群よりも高かった (3.9% vs 0.9%)。 • 1 年後の時点では、モニタリングした症例の AF 診断率は、モニタリングしなかった対照群よりも高かった (2.6%に対して 6.7%)。 • 積極的なモニタリングは、抗凝固薬 (5.7%)、抗不整脈薬 (0.8%)、新たなペースメーカー (0.8%) の開始の増加と関連していた。 • AF のためのスポットチェックは、診断されない AF 患者の多くを見逃す可能性がある。

日本における臨床試験等

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティックレビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してください。)
結果	

4-3. 先進医療における実施状況

先進医療B

先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	(「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。)

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況	
<ul style="list-style-type: none"> ガイドラインの内容（要件等）について記載してください（ガイドラインがあれば添付してください）。 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。 	
<input checked="" type="checkbox"/> 米国	
ガイドライン名	2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation
発行元	Heart Rhythm Society/ European Heart Rhythm Association / European Cardiac Arrhythmia Society/ Asia Pacific Heart Rhythm Society/ Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (Heart Rhythm. 2017;14: e275-e444.)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	心房細動アブレーションの成功を評価するためには、ECG モニタリングツールの使用が不可欠である。不整脈モニタリングは、非連続的又は連続的な ECG モニタリングツールを使用して行う。パッチ ECG モニターは、従来の有線モニターシステムよりも患者の許容性が高い。
ガイドライン名	2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope
発行元	American College of Cardiology/ American heart association /Heart Rhythm Society Circulation. 2017 Aug 1;136(5):e60-e122.)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	不整脈によると思われる失神を有する特定の外来患者の評価には、ホルター心電計、電話によるモニター、外部ループレコーダー、パッチレコーダー、携帯型伝送心電計が有用である（クラス IIa）。本製品のようなパッチベースの機器は、失神の不整脈の病因を特定するための容易な手段である。抵抗感が少ないため患者コンプライアンスが改善される可能性がある。心因性が疑われる失神評価のため入院した患者には、継続的な ECG モニタリングが有用である（クラス I）。
ガイドライン名	2017AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary
発行元	American heart association /American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (Circulation. 2018 Sep 25 138(13):e210-e271)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	動悸、意識障害、失神などの症状が心室性不整脈によるものかどうかを評価するために、外来心電図モニターが有用であるというクラス I の推奨がある。
ガイドライン名	2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external

	cardiac monitoring/telemetry
発行元	International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/ Heart Rhythm Society (Heart Rhythm. 2017 Jul;14(7):e55-e96.)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	コンパクトで軽量のパッチは、装着しても快適で、防滴性があることから、シャワーや運動中であっても胸部にそのまま装着でき、日常生活を妨げない。最大7～14日間の携帯型モニタリングにより、複数の不整脈の検出率が高くなる。連続モニタリング(1～14日)は、不整脈発生数や累積時期の定量化と傾向分析を容易にすることが示されている(クラスI)。
ガイドライン名	2021 ISHNE/ HRS/ EHRA/ APhRS collaborative statement on mHealth in arrhythmia management: digital medical tools for heart rhythm professionals
発行元	International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/ Heart Rhythm Society/ European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society (Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; 26: e12795.)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	センサー技術と送信技術の進歩によりさまざまなタイプの非侵襲心電図連続モニターが開発され、これらは不整脈の診断と管理において非常に重要な役割を果たす。無症候性不整脈や発生頻度の低い、又は意識消失や不整脈の持続期間が短いなどのためイベントレコーダーで捉えることが困難な断続的な不整脈の診断においてパッチ型心電計を始めとしたループ型機器は有用性が高い。これらの技術の利用は患者ケアに相当な影響があり、適切に認識され、償還されるべきである。
□ 欧州	
ガイドライン名	2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
発行元	European Society of Cardiology (Eur Heart J (2020) 42, 373-498)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	3 Definition and diagnosis of atrial fibrillation (pg. 386, Fig. 1) 無症候性の心房細動検出にはウェアラブル心電計を含む心電図検査を行うことが必要である。 10.2.2.3 心房細動カテーテルアブレーション(pg. 420, Table 17) 心房細動カテーテルアブレーション後の再発の有無を観察するためホルター心電図、パッチ型心電図、植込み型ループレコーダーを行う。 11.4 Acute stroke or intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation (pg. 436) 心房細動未診断脳卒中患者では、心房細動検出のために長期の非侵襲的心電図モニターまたは植込み型ループレコーダーを使用した追加の心電図モニタリングを検討する必要がある(クラスIIa)。

<input checked="" type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン
発行元	日本循環器学会/日本不整脈心電学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	2.3 心房細動の検出において、検出における推奨とエビデンスレベルが示されている。EMBRACE、CRYSTAL AF、そして脳梗塞またはTIAをきたした患者を評価した50試験、11,658人を対象としたメタ解析から明らかにモニタリング期間が長くなるほど心房細動の検出率が上昇することが示されているが、脳梗塞発症後1～2年以降に検出された心房細動がその患者の脳梗塞発症に真に関与していたかという点を疑問視する意見も少なくない。
ガイドライン名	2022年改訂版 不整脈の診断とリスク評価に関するガイドライン
発行元	日本循環器学会/日本不整脈心電学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	2. 頻脈性上室不整脈の診断 e. ホルター心電図・ループ式イベントレコーダー (pg. 39) 発作性心房細動をホルター心電図で検出する際には、観察時間が長ければ長いほど検出率が高くなる。心房細動カテーテルアブレーション後7日間ホルター心電図と比較すると、5日間以内のホルター心電図は心房細動の検出率が有意に低く、特に3日間以内のホルター心電図では多くの患者で再発を見逃す可能性がある。ループ式イベントレコーダーは心電電極を貼付する必要がある。これまで心房細動が診断されていない患者を対象にしたREAL-AF試験では、14日間の体外式ループ式イベントレコーダーは24時間ホルター心電図よりも心房細動の検出率が高く、1年で3.7%の心房細動を新規に診断した。 6. 潜因性脳梗塞の診断 (pg. 72, 表39) 脳塞栓の原因として心房細動が疑われる場合に、ホルター心電図およびイベント心電図を用いて長時間心電図モニタリングを行う(クラスI)。

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない

イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】

電気生理学的に心筋は自発的に電氣的興奮を発生する特性を有し、心筋細胞の活動電位の脱分極と再分極によって心臓のポンプ機能を維持し、全身に血流を循環している。不整脈の発生機序は、異常自動能、撃発活動、リエントリーといった、電気生理学的な興奮発生の異常と興奮伝播の異常による。不整脈の診断は、安静時12誘導心電図検査、ホルター心電図、運動負荷心電図、心臓の形

態学的検査である心臓超音波検査、意図的に不整脈を起こすことで罹患している不整脈を精査する心臓電気生理学的検査が用いられ、心筋細胞における電気生理学的異常を検査するには、心電図は不整脈診断において最も重要である。本邦で汎用されているのは48時間ホルター心電計であるが、イベントレコーダーで検出できた不整脈の36.6%が検出できず、47%の心房細動、37%の房室ブロックを伴うエピソードを含め、51.1%のエピソードが48時間以上の経過で発生していたことも報告されている⁴⁸⁾。Turakhiaら⁴⁸⁾によると48時間のホルターモニタリング期間後にZio診断システムを用い14日間のモニタリング後の診断率を比較した時に、あらゆる不整脈(62.2% vs. 43.9%、 $p < 0.0001$)及び症候性不整脈(9.7% vs 4.4%、 $p < 0.0001$)においても高い結果であったことを報告している。Barrett⁴⁹⁾及びRosenberg⁵⁰⁾も前向き臨床研究において、24時間型ホルターモニタリングとの比較を行い診断率の改善を示している。このように複数文献において、24-48時間以上のモニタリングの重要性が示されている。

不整脈検知後の管理の重要性については、KP-RHYTHM Study^{51),52)}において、AFバーデンの頻度についてATRIAまたはCHA2DS2-VASc脳卒中リスクスコアで調整し、AFバーデンの最高三分位(11.4%)は、下位2三分位の合計と比較して、抗凝固薬を服用していない間の血栓塞栓症の調整後発生率が3倍以上高いことが報告されている(調整ハザード比、3.13 [95%CI, 1.50-6.56] 及び3.16 [95%CI, 1.51-6.62])。さらに、本研究では心房細動または心房粗動(AFL)の既往がなく、14日間のパッチ型連続モニター、24時間ホルター心電計、30日イベントモニター(外部ループレコーダ)による外来心電図モニターを受けたマッチされた成人330例(平均年齢64歳、女性40%、非白人30%)について、不整脈モニタリング戦略別の診断成績、アウトカムを比較した。対象は年齢、性別、部位、14日間のパッチ型連続モニター使用の有無、モニタリングの適応でマッチングされ、その後のモニタリングの結果、管理の変更、臨床転帰、リソースの利用について追跡調査した。30秒以上のAF/AFLは、ホルター群で0% ($p=0.04$)、イベントモニター群で3% ($p=0.07$)に対し、14日間のパッチ型連続モニター群で6%に認められた。非持続性心室頻拍は、14日間のパッチ型連続モニター群では24%、ホルター群では8% ($p < 0.001$)、イベントモニター群では4% ($p < 0.001$)で認められた。

14日間のモニタリングに加えて、AIアルゴリズムによる不整脈の検知は、循環器内科医同等またはそれ以上の精度が可能であり、類似品にはなくアンメットニーズとなっている。Zio診断システムに関して、2022年4月時点で約60報以上の文献が報告されている。Yenikomshianらのシステムティックレビューによると³⁵⁾、Zio診断システムとホルター心電図の検出率を比較した文献は5文献あり、何れの文献でもZio診断システムでモニタリングされた患者の方で検出率が高い傾向のあることが示された(表2)。

表2

First author, year	Type of device	Detection rate (%)								
		AF	Chronic or sustained AF	PAF	SVT or SVE	VT	Sinus pause	Block	PVC	Composite arrhythmias*
Barret, 2014	24h Holter									41.8
	Zio									65.8
Chandratheva, 2017	72h Holter	0			20	5	0			
	E-patch	10								
Kaura, 2017	24h Holter	2.1		2.1	55	40	0			
	Zio	16.3		16.3		32.6				
Robinson, 2017	48h Holter				6.8	2.2		0.6		9.6
	Zio				9.6	1.9		0.8		12.4
Rosenberg, 2013	24h Holter	33.7	12.2	16.2						
	Zio	58.1	6.8	44.6	33.8	24.3	5.4	1.4		

最近では、2022年のGuptaらの文献によると⁴⁰⁾、Zio診断システム、ホルター心電計、イベントモニターの検出力の比較がされており、30秒以上のAF/AFL（Zio診断システム6%、ホルター心電計0%、イベントモニター3%（ $p=0.04$ ））、非持続性心室頻拍（Zio診断システム24%、ホルター心電計8%、イベントモニター4%（ $p<0.001$ ））のいずれにおいてもZio診断システムの検出力が高い結果が示された。また数十万人のリアルワールドデータ（内部データより）からは不整脈の診断率73%という結果も出ている⁵³⁾。AI自体のパフォーマンスに関しては、アルゴリズムの性能を循環器専門医による評価と比較したところ、12種類すべての調律クラスについて循環器専門医からなるコンセンサス委員会の性能を満たすか、それを上回ることがHannunらによりNature Medicineで報告されている⁵⁴⁾。尚、機械学習の評価指標であるAUCは表3に示してあるように、0.9以上であり、非常に精度が高いことを示している。更に、実臨床においてZioモニターを処方した医師は、99%以上の割合で不整脈の分類に同意していることがiRhythm社のデータから示されている。このように実地臨床においてアルゴリズムの妥当性が検証されている類似医療機器は他には存在しない。

表3

	Sequence AUC* (95% CI)	Set AUC** (95% CI)
心房細動・心房粗動	0.973(0.966-0.980)	0.965(0.932-0.998)
房室ブロック	0.988(0.983-0.993)	0.981(0.953-1.000)
2段脈	0.997(0.991-1.000)	0.996(0.976-1.000)
異所性心房調律	0.913(0.889-0.937)	0.940(0.870-1.000)
特発性心室調律	0.995(0.989-1.000)	0.987(0.959-1.000)
房室接合部調律	0.987(0.980-0.993)	0.979(0.946-1.000)
ノイズ	0.981(0.973-0.989)	0.947(0.898-0.996)
洞調律	0.975(0.971-0.979)	0.987(0.976-0.998)
上室頻拍	0.973(0.960-0.985)	0.953(0.903-1.000)
3段脈	0.998(0.995-1.000)	0.997(0.979-1.000)
心室頻拍	0.995(0.980-1.000)	0.980(0.934-1.000)
Wenckebach型	0.978(0.967-0.989)	0.977(0.938-1.000)
平均	0.978	0.977

*256の入力サンプル（約1.3秒毎）をベースに同様のインターバルでゴールドスタンダードの委員会のコンセンサスと比較

**30 秒の記録をベースに 328 症例にて循環器医の委員会のコンセンサスと比較

その他、医療資源の利用面においても、不整脈の診断を適切に行うためにホルター心電計とイベントレコーダーで検出するには複数回の使用が必要であることから、診断に時間を要し、患者のリスクを伴うばかりでなく、医療現場での負担となっている。それに対して、植込み型ループレコーダーは診断率が 73%と比較的高いが⁵⁵⁾、通常、患者を入院させ、外科的に皮下に植え込むという侵襲を伴うことと、デバイスの取り出しが侵襲的手技であることと、デバイスの高いコスト（標準型：387,000 円、特殊型：443,000 円）であることから汎用性を欠いている。以下、図 2 に Zio 診断システムと既存の製品との比較を掲載する。現在、市場に出ている 14 日間測定可能なパッチ型ホルター心電図については、AI はソフトウェア側に搭載はなく、あくまでプログラムは既存のルールベースとなっている。AI 機能が搭載されているパッチ型ホルター心電図は 7 日間のみ（イベントレコーダー機能なし）で認証を得ているが AI のアルゴリズム構築に大きな違いが見られる。本認証品はアルゴリズム構築に、心房細動及び洞調律しか使用されていない一方で Zio 診断システムは不整脈を包括的に網羅している（14 調律を網羅）。また、アルゴリズム構築において、認証品は 2 層の畳み込み層と 2 層の完全結合した層により成り立っているが、Zio 診断システムは 34 層という点で顕著に異なる。一般的に DNN の構築において、層の数を増やせば増やすほど、高度で複雑な問題を解決できるとされており、14 調律に対し Zio 診断システムは 34 層のアーキテクチャーを有している。更にアルゴリズムのために必要な訓練するデータ数では、本認証医療機器プログラムは 45 名の患者データをベースにしているのに対し、Zio 診断システムは 54,000 名以上の患者をベースにしておりサンプルサイズで圧倒的な違いが見られる。

図 2

Zio診断システムと既存品の比較

	 Zio診断システム	 ホルター心電計(有線)	 ホルター心電計(パッチ型)	 イベントレコーダー	 植込み型ループレコーダー
記録時間	最大14日間	24-48時間	24時間-14日間	最大40日間	最大3年間
記録形式	連続記録 付け替えの必要なし	連続記録 付け替えの必要あり	連続記録 付け替えの必要なし	イベントのみの記録 付け替えの必要あり	ループ 付け替えの必要なし
分析方法	クラウドベースでの AI解析	ローカルベースでの ルールベースでの解析	ローカルベースでの ルールベースでの解析及び クラウドベースでの AI解析	ローカルベースでの ルールベースでの解析	クラウドベースでの AI解析(AF・ボーズのみ)
承認・認証状況 (プログラム)	承認に向け準備中	認証	認証	認証	機器のみ承認 (AIプログラムは未承認)

以上より、Zio 診断システムは 34 層 DNN を用いた高性能 AI アルゴリズムにより 14 調律の解析が可能であり、実臨床において 10 年以上の使用実績を有する。この 14 調律の中には現行のパッチ型ホルター心電計では検出がなされない重症かつ迅速な処置が必要なものが含まれている（例：心室頻拍、心室細動、完全房室ブロック、など）。このため Zio 診断システムを用いることにより、数多くの不整脈診断とそれに基づく治療が行えるため、不整脈による失神、脳卒中、心不全などの二次性疾患を軽減する可能性があると考えられる。^{50), 56)} なお、Zio 診断システムのようなクラウドベース解析のメリットとしては、各病院において、解析装置を設置するためのスペースが必要ないこと、

また検査数の多少に関わらず解析装置にかかる減価償却費等を考慮する必要がないことなどが挙げられる。

【出典】

- 48)Turakhia MP et. al. Diagnostic Utility of a Novel Leadless Arrhythmia Monitoring Device. *Am J Cardiol.* 2013 Aug 15;112(4):520-4.
- 49)Barrett, P., et al. Comparison of 24-Hour Holter Monitoring Versus 14-Day Novel Adhesive Patch Electrocardiographic Monitoring. *Am J Med.* 2014 Jan;127(1):95.e11-7.
- 50)Rosenberg, M., et al. Use of a Noninvasive Continuous Monitoring Device in the Management of Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2013 Mar;36(3):328-33.
- 51)Go AS, et al. Association Of Burden Of Atrial Fibrillation With Risk Of Ischemic Stroke In Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol.* 2018;3:601–608.
- 52)Gupta N, et al. Diagnostic Yield, Outcomes, and Resource Utilization With Different Ambulatory Electrocardiographic Monitoring Strategies. *Am J Cardiol.* 2022;166:38-44.
- 53)iRhythm company website
- 54)Hannun, AY., et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nature Medicine.* 2019;25:65-69.
- 55)Giada F et al. Recurrent unexplained palpitations (RUP) study comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1951–1956.
- 56)Kaura AK et al. Early prolonged ambulatory cardiac monitoring in stroke (EPACS) – an open-label randomized controlled trial. *EP Europace.* 2019;24:25.

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】

不整脈の一つである心房細動の罹患数は80万人としているが⁵⁷⁾。実際の潜在罹患数を含めると、100万人を超えると予測される。また、日本における突然死は年間4～6万人とされるが、主要な原因は心室頻拍や心室細動といった頻脈性不整脈である。厚生労働省の人口動態調査報告2019年版では⁵⁸⁾、不整脈及び伝導障害を原因とする死亡総数は31,261人となっている。また、心房細動と心不全を合併している死亡も高率であることが知られており⁵⁹⁾、SCD-HeFT基準+NSVT患者を対象としたCHART-2では⁶⁰⁾、致命的不整脈の発生率が年間5%であったことを示した。除細動器の適応となった患者に発生するElectrical Stormに焦点を当てたNIPPON Storm Studyでは、1,750人の成績から基礎疾患に38%の虚血性心疾患、27%が拡張型心筋症、2%の不整脈性心筋症が存在していたことを報告し、6.6%が23ヶ月から33ヶ月(メディアン28ヶ月)のフォローアップ期間にE-Stormが発現し、その後の死亡までは12ヶ月であり、その29%が3ヶ月以内に死亡していることも報告してい

る^{61), 62)}。また、GRAFELD-AFは⁶³⁾、35カ国から心房細動以外の脳卒中リスクを1つ以上有する17,162人の非弁膜症性心房細動患者を平均2年間追跡調査し、エンドポイントを死亡、脳卒中/全身性塞栓症、大出血としたとき、心不全死が最も多く、次いで突然死・目撃のない死亡が7.5%であったと報告している。JROADでも、心不全入院患者数は、273,970人で、そのうち21,931(8%)が心不全入院中の死亡数であったと報告し、心房細動と心不全が高度に合併しており⁵⁷⁾、不整脈が心不全患者の予後規定因子になりうることを示唆している。これらの事実から、早期診断による不整脈治療を行うことにより、心不全のステージ治療を行うことが重要である。

JROAD(2021年度報告)によると⁶⁴⁾、不整脈治療のうちPM、ICD、CRT、CRT-D植え込み件数、カテーテルアブレーション件数は、それぞれ59,578、5,501、1,622、3,698、103,288件であり、不整脈の罹患率の頻度の高さを裏付けている。基礎性疾患として虚血性心疾患と非虚血性心疾患を含んだ研究では、虚血性心疾患に比して非虚血性心疾患で頻拍回避性生存率は高く、アブレーション後の頻拍誘発性が予後予測因子であった。不整脈非薬物ガイドライン(2018年版)では、心筋梗塞や心筋症などの器質的心疾患を伴う持続性心室頻拍に対しては、植込み型除細動器治療が突然予防のための最も確実な治療とされている一方で、頻回の頻拍発作や除細動器による直流通電治療が患者のQoLや長期予後を悪化させることも報告されている⁶⁵⁻⁷⁰⁾。血行動態が破綻する心室頻拍や心室細動の場合、例えば除細動器が作動しても患者は失神する可能性が高く、逆に意識のあるうちに直流電流治療が行われると恐怖心や不安感を抱かせることになる。また、直流電流治療自体が心機能を悪化させることも明らかになっている^{68), 70)}。このように致死的不整脈に対して除細動器は有効治療ではあるが、患者のQoLに影響を与えている。

上述の通り、日本には心房細動(AF)と診断された患者が100万人いると推定されるが、今後ますます増加すると考えられる。米国 Framingham 研究では心房細動の生命予後が非常に悪いことが報告されており⁷¹⁾、その大きな原因としては、脳梗塞をはじめとする血栓塞栓による死亡が挙げられ、同時に心不全などの心血管死も挙げられている。AFが原因で起こる心原性脳梗塞は、血栓も大きく、他の脳梗塞よりも広範囲の脳がダメージを受けることが多く、重症化しやすく、命にかかわるだけでなく、重い後遺症が残る可能性が高いため、予防が重要である。AFが診断されず管理されていない場合、脳卒中リスクが5倍増加するとも報告されている⁷²⁾。

このように不整脈には治療が不要とされる症状と致死性の高い症状があることと、基礎心疾患から誘発される場合やその治療によって誘発される場合もある。更に、基礎疾患の増悪因子、将来的な予後予測・規定因子となっている場合も存在している。諸外国及び本邦での疫学的な報告、臨床研究から不整脈の早期の兆候を診断し、無症状であっても適切な管理、必要な早期治療によって、症状の増悪を予防することによって、基礎疾患への影響を最小限にとどめることが重要であり、そのための簡便な不整脈診断医療機器は、本邦における心疾患及び脳血管系死亡率を改善させ、治療加療のための入院等の医療費削減にも繋がると考える。

【出典】

57) Inoue H, et al. Int J Cardiol 2009;137:102-107

58)厚生労働省人口動態調査 2019

59)急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017

- 60) Nobuyuki Shiba, MD, et al: Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan— First Report From the CHART-2 Study —. Circulation Journal Vol.75, April 2011
- 61) Kurita T, et al. Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity(NIPPON)Investigators): Japanese randomized trial for investigation of a combined therapy of amiodarone and implantable cardioverter defibrillator in patients with ventricular tachycardia and fibrillation : the Nippon ICD Plus Pharmacologic Option Necessity study design. Circ J, 2006 ; 70 : 316 ~ 320
- 62) Satomi K, et al. Amiodarone therapy in patients implanted with cardioverter-defibrillator for life-threatening ventricular arrhythmias. Circ J, 2006 ; 70 : 977 ~ 984
- 63) Bassand JP et al for the GARFIELD-AF investigators: Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. Eur Heart J. 2016; 37: 2882-9. PubMed
- 64) 2020 年(2021 年度実施・公表)循環器疾患診療実態調査 報告書 Web 版
- 65) Irvine J, Dorian P, Baker B, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). Am Heart J 2002; 144: 282–289.
- 66) Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. N Engl J Med 2008; 359: 999–1008.
- 67) Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. Circulation 2004; 110: 3760–3765.
- 68) Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med 2008; 359: 1009–1017.
- 69) Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmic versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. Circulation 2002; 105: 589–594.
- 70) Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al. MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1357–1365.
- 71) Benjamin EJ, et al : Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. Circulation 98 : 946—952, 1998.
- 72) 心臓突然死の予防と予防法のガイドライン (2010 年改訂版)

6. 導入に際しての状況 (※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

Zio 診断システムは、患者に貼付する Zio モニターとクラウドベースの解析プログラムから構成されるものであり、不整脈の診断等に使用されるものである。特別な施設を要するものではなく使用する医療機関への要件はない。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-2. 使用する医師への要件
<input type="checkbox"/> 必要 <input checked="" type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 医師が最初に行うこととしては、Zio モニターの処方と患者への貼付、スイッチを押して ECG データ記録を開始することである。医師（又は患者又は技師）が Zio モニターを集積センターに郵送し、集積センターが Zio モニターのデータをクラウド上にアップロードする。解析後、医師は報告書を確認して診断を確定させる。医師は、パソコンの画面上で要求に応じて ECG 実データを確認することができる。
【要件を設定する際に考慮すべき点】
6-3. 研修・トレーニング
<input type="checkbox"/> 必要 <input checked="" type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 連続記録期間は異なるが、従来の長時間心電図記録器と同様であり、研修やトレーニングを要するものではない。
【要件を設定する際に考慮すべき点】
6-4. 診療ガイドラインの策定
<input type="checkbox"/> 必要 <input checked="" type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 連続記録期間は異なるが、従来の長時間心電図記録器と同様であり、手技や安全性の面で懸念される事項はない。
【要件を設定する際に考慮すべき点】
6-5. 学会による使用症例の収集
<input type="checkbox"/> 必要 <input checked="" type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 連続記録期間は異なるが、対象となる症例は従来の長時間心電図記録器と同様であり、不要と考

(別添様式1)

承認申請予定なし 理由：

7-3. 学会による協力

- ・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。

可 否

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について
医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)
【医療上の有用性に関するコメント】 ・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。
【その他要望の妥当性に関するコメント】 (記載例) ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。
8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて
8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)
・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。
8-4. 結論
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】

(別添様式1)