

8. 臨床試験の試験成績等

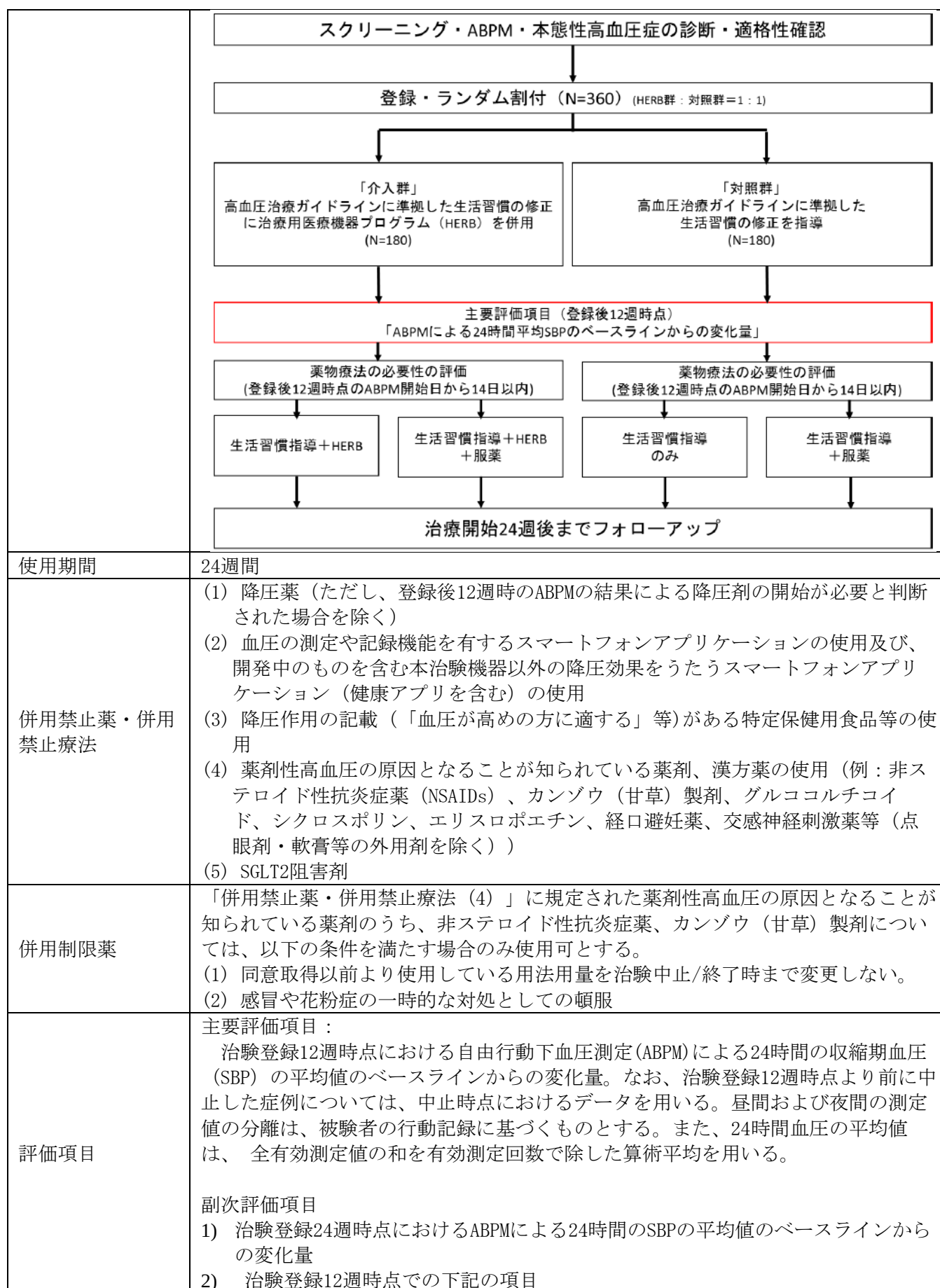
本品の有効性及び安全性を評価するために治験（HERB trial）を実施した。また、治験の実施計画においては、臨床研究（UMIN000033311）の結果¹⁾を参考にした。なお、本治験の実施に先立ち、■■■■年■■月■■日に■■■■■■■■■■相談■■■■■■■■■■を実施し、本治験を計画した。

8.1 HERB trialの試験成績

8.1.1 HERB trialの概略

項目	内容
治験課題名	本態性高血圧患者を対象とした標準治療に治療用医療機器プログラムを追加した際の安全性及び有効性を評価する多施設共同無作為化比較試験（第III相試験）
目的	本態性高血圧患者のうち、降圧薬による内服治療を受けていない患者を対象に、高血圧治療ガイドライン2019（以下「ガイドライン」） ²⁾ に沿った生活習慣の修正に加え、本治療用医療機器プログラムを処方して使用させた群（以下、「介入群」）と、ガイドラインに沿った生活習慣の修正のみを行う群（以下、「対照群」）の二群において、登録後 12 週時点での有効性及び安全性を比較検討した。
試験の種類	ランダム化、オープンラベル、並行群間比較、多施設共同試験
対象	本態性高血圧患者のうち、食事・運動療法などの生活習慣の修正を行うことで降圧効果を十分に期待できると医師が判断した者
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 (1) 20歳以上、65歳未満 (2) I 度高血圧、又は II 度高血圧（診察室 収縮期血圧 140～179mmHg かつ/又は 拡張期血圧 90～109 mmHg）の本態性高血圧症 (3) スクリーニング期に実施するABPMによる24時間の血圧の平均値が収縮期 130mmHg 以上 (4) これまでに降圧薬治療を受けていない（ただし、同意取得時点において 3 ヶ月以上、降圧薬治療を受けていないものを含む） (5) スマートフォン(iOS又はAndroidを搭載)が使用でき、日常的に携帯している (6) スクリーニング期、および登録後12週時、24週時のABPMを行う意思がある (7) 登録以降の約12週間、降圧薬治療なしで生活習慣指導を中心とした治療が妥当であると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験から除外した。 (1) III度高血圧(診察室 収縮期血圧 180 mmHg以上 かつ/又は 拡張期血圧110 mmHg 以上)の本態性高血圧症 (2) 二次性高血圧症、又はその既往（スクリーニングにおいて除外する対象の二次性高血圧症を含む） (3) 併用禁止薬および併用禁止療法を使用（実施）中、又は治験期間中に使用（実施）が予定されている (4) ガイドラインにおいて、既往歴や併存疾患、脳心血管病リスクから直ちに薬物療法が推奨される (5) 妊娠中、又は妊娠が疑われる、あるいは授乳中の女性、又は治験期間中に妊娠を希望する女性 (6) カテーテルによる腎神経焼灼術（デナベーション）治療を行ったことがある (7) スマートフォンを持っていない、あるいは日常的に使用・携帯していない (8) 現在、他の臨床試験に参加している。また、HERBを使用した臨床試験（臨床研究含む）に参加したことがある（対照群含む）。HERB以外の臨床試験の場合には、そのフォローアップ終了日から 28 日間以上経過していれば組み入れが可能。ただし、降圧作用を有する内容の試験に参加していた場合は選択基準（4）を満たす必要がある。 (9) 同居する家族又はパートナー等が既に本治験に参加している

	(10)その他の理由により、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した場合																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
目標症例数	介入群 180 例、対照群 180 例、合計 360 例																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
使用方法	介入群は、本医療機器プログラムをAppStoreあるいはGooglePlayよりダウンロードし、治験責任医師あるいは治験分担医師より処方された処方コードを用いてアクティベートし、HERBを使用する。また家庭用血圧計をHERBと連動させ、日々の血圧の測定を行う。																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
検査・観察項目	検査・観察項目及びスケジュールの一覧を以下に示す。 <table><thead><tr><th colspan="2" rowspan="2">観察ポイント</th><th rowspan="2">スクリーニング期</th><th colspan="8">治療期（週後）</th><th rowspan="2">治験中止時</th></tr><tr><th>Week0 登録日 (Day1)</th><th>Week 4 Day 29</th><th>Week 8 Day 57</th><th>Week 12 Day 85</th><th>薬物療法判断</th><th>Week 16 Day 113</th><th>Week 20 Day 141</th><th>Week 24 Day 169</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="2">●必須 ○該当する場合必須</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">許容範囲（日）</td><td>登録前 28日以内</td><td>登録日 同日</td><td>±14 日</td><td>±14 日</td><td>±14 日</td><td>12週のABPM測定開始日から14日以内</td><td>±14 日</td><td>±14 日</td><td>±14 日</td><td>+14 日</td></tr><tr><td colspan="2">適格性確認</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">同意取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">登録・割付</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">治験機器使用状況調査</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td colspan="2">患者背景</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">診察</td><td>自覚症状</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>他覚所見</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td rowspan="4">身体所見</td><td>身長</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>体重</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>BMI</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>腹囲</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td rowspan="4">生理機能検査</td><td>ABPM</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>家庭血圧・脈拍 (起床時・就寝前)</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>診察室安静座位 血圧・脈拍</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>12誘導心電図</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Epworth sleepiness scale 問診票</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="3">臨床検査</td><td>血液検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>妊娠検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>尿検査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td colspan="2">塩分チェックシート</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td colspan="2">降圧薬開始有無・使用状況調査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>○</td><td>○</td><td>●</td><td>○</td></tr><tr><td colspan="2">併用薬・併用療法調査</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr><tr><td colspan="2">有害事象・不具合の観察</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr></tbody></table>	観察ポイント		スクリーニング期	治療期（週後）								治験中止時	Week0 登録日 (Day1)	Week 4 Day 29	Week 8 Day 57	Week 12 Day 85	薬物療法判断	Week 16 Day 113	Week 20 Day 141	Week 24 Day 169	●必須 ○該当する場合必須												許容範囲（日）		登録前 28日以内	登録日 同日	±14 日	±14 日	±14 日	12週のABPM測定開始日から14日以内	±14 日	±14 日	±14 日	+14 日	適格性確認		●	●									同意取得		●										登録・割付			●									治験機器使用状況調査				●	●	●		○	○	●	●	患者背景		●										診察	自覚症状	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	他覚所見	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	身体所見	身長	●										体重	●		●	●	●		○	○	●	●	BMI	●		●	●	●		○	○	●	●	腹囲	●				●				●	●	生理機能検査	ABPM	●				●				●	●	家庭血圧・脈拍 (起床時・就寝前)	●		●	●	●		○	○	●	●	診察室安静座位 血圧・脈拍	●		●	●	●		○	○	●	●	12誘導心電図	●										Epworth sleepiness scale 問診票		●										臨床検査	血液検査	●				●				●	●	妊娠検査	○										尿検査	●				●				●	●	塩分チェックシート		●				●				●	●	降圧薬開始有無・使用状況調査							●	○	○	●	○	併用薬・併用療法調査		●					●				●	有害事象・不具合の観察							●				●
観察ポイント					スクリーニング期	治療期（週後）								治験中止時																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		Week0 登録日 (Day1)	Week 4 Day 29	Week 8 Day 57		Week 12 Day 85	薬物療法判断	Week 16 Day 113	Week 20 Day 141	Week 24 Day 169																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
●必須 ○該当する場合必須																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
許容範囲（日）		登録前 28日以内	登録日 同日	±14 日	±14 日	±14 日	12週のABPM測定開始日から14日以内	±14 日	±14 日	±14 日	+14 日																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
適格性確認		●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
同意取得		●																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
登録・割付			●																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
治験機器使用状況調査				●	●	●		○	○	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
患者背景		●																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
診察	自覚症状	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	他覚所見	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
身体所見	身長	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	体重	●		●	●	●		○	○	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	BMI	●		●	●	●		○	○	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	腹囲	●				●				●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
生理機能検査	ABPM	●				●				●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	家庭血圧・脈拍 (起床時・就寝前)	●		●	●	●		○	○	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	診察室安静座位 血圧・脈拍	●		●	●	●		○	○	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	12誘導心電図	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Epworth sleepiness scale 問診票		●																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
臨床検査	血液検査	●				●				●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	妊娠検査	○																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	尿検査	●				●				●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
塩分チェックシート		●				●				●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
降圧薬開始有無・使用状況調査							●	○	○	●	○																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
併用薬・併用療法調査		●					●				●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
有害事象・不具合の観察							●				●																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
観察期間	治験計画のフローチャートを以下に示す。本態性高血圧患者のうち、降圧薬による内服治療を受けていない患者を対象に、ガイドラインに沿った生活習慣の修正に加え、本治療用医療機器プログラムであるHERBを処方して使用させた介入群と、ガイドラインに沿った生活習慣の修正のみを行う対照群の二群において、登録後12週時点での有効性及び安全性を比較検討した。さらに、登録後12週時点で薬物療法の必要性を評価し、治療開始24週後までフォローアップした。																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							



	-管理率 管理目標1：家庭血圧 SBP < 135 mmHg かつ 家庭血圧 DBP < 85 mmHg 管理目標2：家庭血圧 SBP < 125 mmHg かつ 家庭血圧 DBP < 75 mmHg ただし、家庭血圧は来院日を含まない来院前7日（少なくとも5日）の平均値とし、起床時および就寝前のいずれもが上記を満たした割合を指す -有効率 ABPMによる24時間のSBP平均値で5 mmHg以上ベースラインから低下した者の割合 -ABPMによる24時間のDBPの平均値のベースラインからの変化量 -ABPMによる昼間および夜間のSBPおよびDBPの平均値のベースラインからの変化量 -ABPMによる脈圧のベースラインからの変化量 -ABPMによる脈拍（24時間、昼間、夜間）のベースラインからの変化量 -ABPMによる夜間/昼間のSBP比を降圧度別に定義した24時間のSBPおよびDBPの平均値のベースラインからの変化量 ・Extreme-dipper（夜間血圧の降下度20%以上） ・Dipper（夜間血圧の降下度10%以上20%未満） ・Non-dipper（夜間血圧の降下度0%以上10%未満） ・Riser（夜間血圧の増加） -ABPMによるSBPの変動性（24時間、昼間、夜間それぞれの変動係数、すなわち、標準偏差を平均値で割った値） -ABPMによるDBPの変動性（24時間、昼間、夜間それぞれの変動係数、すなわち、標準偏差を平均値で割った値） -起床時および就寝前の家庭血圧（SBPおよびDBP）の平均値（来院日を含まない来院前7日間平均（少なくとも5日））のベースラインからの変化量 -起床時および就寝前の家庭脈拍の平均値（来院日を含まない来院前7日間平均（少なくとも5日））のベースラインからの変化量 -起床時および就寝前それぞれの家庭血圧（SBPおよびDBP）の血圧（来院日を含まない来院前7日間（少なくとも5日））変動性（標準偏差、および、変動係数、すなわち、標準偏差を平均値で割った値）） -診察室安静坐位血圧（SBPおよびDBP）のベースラインからの変化量 -診察室安静時脈拍のベースラインからの変化量 -体重、BMI、腹囲のベースラインからの変化量 -塩分チェックシート問診票による点数の変化量 -血液検査値（血算、BUN、Cr、UA、Na、K、Cl、T-Chol、TG、HDL-Chol、LDL-Chol（計算式）、FPG、HbA1c、ALT、AST、γ-GTP、eGFR） -尿中Na（Cr補正）、尿中K（Cr補正） -介入群におけるアプリ利用率、プログラム進行度、家庭血圧測定率、行動定着度、セルフモニタリング実施率 3) 治験登録24週時点での 2)の項目、および下記の項目 -薬物療法併用者の割合および併用した降圧薬の種類・分量 -ABPMによる24時間、昼間、夜間におけるSBPおよびDBPの平均値の12週時点からの変化量 -起床時および就寝前の家庭血圧（SBPおよびDBP）の平均値（来院日を含まない来院前7日間平均（少なくとも5日））、および登録後12週時点からの変化量 4) 安全性 -有害事象 -治験医療機器の不具合
解析手法	解析集団 <有効性解析対象集団> すべての登録症例のうち、以下の項目に該当する症例を除いた集団を、最大の解析対象集団（Full analysis set：以下、FAS）とした。 (1) 適格基準違反症例

	(2) 治験機器を1回も使用していない症例（介入群） (3) 治験開始後の有効性に関するデータがない症例 また、FASから有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書逸脱例を除いた集団を、治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per protocol set: PPS）とした。その他の予期せぬ事象又は医学的に検討が必要な症例を含め、症例の取扱いをデータ固定前に決定した。 <安全性解析対象集団> 本治験に登録され、治験治療を実施したすべての症例を安全性の解析対象とした。 主要評価項目 FASを対象として、治験登録後12週時点又は登録後12週時点より前の中止時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量について、各群の要約統計量を算出した。また、ABPMによる24時間のSBP平均値のベースラインからの変化量の群間比較については、介入群／対照群別、施設、薬物治療歴の有無を因子とし、ベースライン時点のABPMによる24時間のSBPの平均値を共変量とした共分散分析モデルに基づいて、群間差の平均値、標準誤差、95%信頼区間を算出した。なお、感度解析としてPPSでも同様の解析を行った。 副次評価項目 FASを対象として、以下の項目の解析を行った。なお、治験機器関連データについては、介入群のみの集計とした。また、24週時点の評価項目の解析については、薬物療法の併用有無により層別化し、評価した。 (1) ABPM／家庭血圧／診察室安静時によるSBP／DBP、脈拍の平均値のベースラインからの変化量 (2) 管理率・有効率 (3) ABPMによるSBP／DBPの変動性 (4) 臨床検査値、身長・体重及びアプリ利用率等成績 (5) ABPM／家庭血圧／診察室安静時によるSBP／DBP及び脈拍の平均値の層別解析 (6) 体重、BMI、塩分スコアの変化量とABPM／家庭血圧／診察室安静坐位血圧（SBP及びDBP）の平均値のベースラインからの変化量との相関 (7) 介入群における治験機器使用状況とABPM／家庭血圧／診察室安静坐位血圧（SBP及びDBP）の平均値のベースラインからの変化量との相関 安全性の解析 安全性解析対象集団を対象とし、有害事象、副作用、不具合及び臨床検査値の変化量について解析を行った。
治験期間	20 年 月 日 20 年 月 日
実施医療機関	他11施設
治験調整医師	
試験成績の概略	<u>有効性の結果</u> 主要評価項目である治験登録後12週時点又は中止時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量及びその群間比較について検討した。FAS解析において、介入群では、ベースライン時の平均値±標準偏差（以下、同じ）は144.3±10.43 mmHg、登録後12週時点又は中止時点は137.4±11.58 mmHgであり、その変化量は-6.9±10.70 mmHgであった。一方対照群では、ベースライン時は144.9±

10.44 mmHg、登録後12週時点又は中止時点は 139.5 ± 12.31 mmHgであり、その変化量は -4.7 ± 10.32 mmHgであった。FAS解析においては、両群ともにSBPの低下が認められた。さらに、これら変化量について群間比較（共分散分析）を行ったところ、変化量の群間差の推定値は -2.4 mmHg（95%信頼区間 $-4.5 \sim -0.3$ ）であり、介入群の変化量は対照群と比較して有意に大きく、本治験機器の優越性が示された。PPS解析においてもFASと同様の結果が得られた。

<ABPM／家庭血圧／診察室安静時のSBP及びDBP>

登録後12週時点において、ABPM／家庭血圧／診察室安静時のSBP及びDBPは、介入群及び対照群ともにベースラインからの有意な低下が認められた。また、いずれの指標においても介入群のSBP及びDBPの変化量は対照群に比べて大きかった。特に、起床時家庭血圧SBPにおいてその差は大きく、介入群の変化量 -9.7 ± 11.19 mmHgに対し、対照群の変化量は -5.3 ± 10.07 mmHgであり、有意な差が認められた。

登録後24週時点においてもABPM／家庭血圧／診察室安静時のSBP及びDBPは、介入群及び対照群ともにベースラインからの有意な低下が認められ、ABPMを用いて測定した夜間SBP及びDBPを除き、薬物療法（降圧薬）の有無に関わらず、介入群のSBP及びDBPは対照群に比べて低下した。また、登録後24週時点のABPM／家庭血圧／診察室安静時のSBP及びDBPの変化量は、いずれも登録後12週時点比で増加した。

<体重、BMI、腹囲、塩分チェック問診票>

体重、BMI、腹囲及び塩分チェック問診票のスコアにおいて、介入群の値は対照群と比較して低下した。体重及びBMIについては、登録後12週時点及び登録後24時点（薬物療法無のみ）、塩分チェック問診票のスコアについては、登録後12週時点及び登録後24時点で介入群の値は対照群と比較して有意に低下した。

<介入群の治験機器使用状況>

登録後12週時点のアプリ利用率は $98.06 \pm 7.351\%$ 、プログラム進行度は $70.95 \pm 13.071\%$ 、家庭血圧測定率は $98.51 \pm 8.142\%$ 、行動定着度は $41.93 \pm 19.522\%$ 及びセルフモニタリング実施率は $83.77 \pm 26.461\%$ であった。

また、治験登録後24週時点において、薬物療法有のアプリ利用率は $97.80 \pm 9.524\%$ 、プログラム進行度は $78.79 \pm 9.820\%$ 、家庭血圧測定率は $98.90 \pm 3.835\%$ 、行動定着度は $55.54 \pm 18.992\%$ 及びセルフモニタリング実施率は $83.87 \pm 25.684\%$ であった。薬物療法無のアプリ利用率は $95.15 \pm 15.654\%$ 、プログラム進行度は $79.54 \pm 9.077\%$ 、家庭血圧測定率は $96.17 \pm 13.833\%$ 、行動定着度は $57.04 \pm 17.531\%$ 及びセルフモニタリング実施率は $81.1 \pm 29.7\%$ であった。

全体では、アプリ利用率は $96.24 \pm 13.512\%$ 、プログラム進行度は $79.24 \pm 9.371\%$ 、家庭血圧測定率は $97.29 \pm 10.963\%$ 、行動定着度は $56.43 \pm 18.111\%$ 及びセルフモニタリング実施率は $82.24 \pm 28.063\%$ であった。

<治験機器使用状況と降圧効果の相関関係>

登録後12週時点及び24週時点のABPMによる24時間のSBPについて、ベースラインからの変化量とアプリ利用率、プログラム進行度、家庭血圧測定率、行動定着度及びセルフモニタリング実施率について検討した結果、プログラム進行度及び行動定着率において、ABPMにおける24時間のSBPの変化量とわずかな相関が認められた〔登録後12週時点：相関係数 -0.18 （ $p=0.016$ ）及び相関係数 -0.23 （ $p=0.002$ ）、登録後24週時点（薬物療法有）：相関係数 -0.26 （ $p=0.031$ ）及び相関係数 -0.25 （ $p=0.035$ ）〕。

	＜夜間血圧の降圧度＞ ABPMによる夜間/昼間のSBP比を降圧度別に定義した4つの集団 (Extreme-dipper/Dipper/Non-dipper/Riser) において、登録後12週時点のABPM 24時間のSBPは、いずれの集団においても介入群の方が対照群に比べて変化量は大きかった。 また、登録後12週時点の介入群におけるABPM 24時間のSBP (Extreme-dipper、Dipper、Non-dipper及びRiser) の変化量は、それぞれ-7.2 ± 10.64 mmHg、-6.7 ± 10.34 mmHg、-7.2 ± 12.00 mmHg及び-5.4 ± 7.54 mmHgであり、いずれもベースラインから低下した。 <u>安全性の結果</u> 安全性解析対象集団394例（介入群200例、対照群194例）の有害事象発現状況及び件数について、登録時点から登録後12週時点までに発現した有害事象の発現割合は、介入群35.5% (71/200例、135件)、対照群20.6% (40/194例、58件) であった。死亡はなく、その他の重篤な有害事象の発現割合は、両群とも0.5% (1/200例及び1/194例、各1件) であった。程度高度の有害事象の発現割合は、対照群で0.5% (1/194例、1件) であり、介入群での発現はなかった。治験又は治験機器の中止に至った有害事象の発現割合は、両群とも0.5% (1/200例及び1/194例、各1件) であった。 登録時点から登録後24週時点までに発現した有害事象の薬物療法有無別の発現割合について、薬物療法有では、介入群48.7% (38/78例、77件)、対照群27.6% (24/87例、35件) であった。死亡・その他の重篤な有害事象、程度高度の有害事象及び治験又は治験機器の中止に至った有害事象の発現はなかった。薬物療法無では、介入群43.3% (53/122例、151件)、対照群28.0% (30/107例、49件) であった。死亡はなく、その他の重篤な有害事象の発現割合は、介入群0.8% (1/122例、1件)、対照群0.9% (1/107例、1件) であった。程度高度の有害事象の発現割合は、対照群で3.7% (4/107例、4件) であり、介入群での発現はなかった。治験又は治験機器の中止に至った有害事象の発現割合は、介入群0.8% (1/122例、1件)、対照群3.7% (4/107例、4件) であった。 有害事象の発現割合は、対照群と比較して介入群の方が高かったが、治験機器との関連性を疑わせる事象はなかった。治験期間を通して発現割合が特に高かった有害事象は、上咽頭炎12% (24/200例、34件)、頭痛8.0% (16/200例、25件)、背部痛5.0% (10/200例、10件) 及び下痢4.5% (9/200例、11件) であった。 なお、すべての有害事象において治験機器との因果関係は否定された。 不具合について、登録時から登録後12週までに発現した不具合は21.0% (42/200例、47件)、登録時から登録後24週までに発現した不具合は24.0% (48/200例、57件) であったが、健康被害発生のおそれのある不具合はなく、スマートフォンと家庭血圧計とのペアリング関連の不具合が57件中36件と最も多かった。
添付資料	治験総括報告書（添付資料含む）

8.1.2 治験計画の妥当性

治験計画		計画を妥当と判断した理由
対象	本態性高血圧患者のうち、食事・運動療法などの生活習慣の修正を行うことで降圧効果を十分に期待できると医師が判断したもの	
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。 (1) 20歳以上、65歳未満 (2) I 度高血圧、又は II 度高血圧（診察室 収縮期血圧 140～179mmHg かつ／又は 拡張期血圧 90～109 mmHg）の本態性高血圧症 (3) スクリーニング期に実施するABPMによる24時間の血圧の平均値が収縮期130 mmHg以上 (4) これまでに降圧薬治療を受けていない患者（ただし、同意取得時点において3ヶ月以上、降圧薬治療を受けていないものを含む） (5) スマートフォン(iOS又はAndroidを搭載)が使用でき、日常的に携帯している (6) スクリーニング期、および登録後12週時、24週時のABPMを行う意思がある (7) 登録以降の約12週間、降圧薬治療なしで生活習慣指導を中心とした治療が妥当であると、治験責任医師あるは治験分担医師が判断した場合	
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験から除外する。 (1) III度高血圧（診察室 収縮期血圧 180 mmHg以上 かつ／又は 拡張期血圧 110 mmHg以上）の本態性高血圧症 (2) 二次性高血圧症、又はその既往（スクリーニングにおいて除外する対象の二次性高血圧症を含む） (3) 併用禁止薬および併用禁止療法を使用（実施）中、又は治験期間中に使用（実施）が予定されている (4) ガイドラインにおいて、既往歴や併存疾患、脳心血管病リスクから直ちに薬物療法が推奨される (5) 妊娠中、又は妊娠が疑われる、あるいは授乳中の女性、又は治験期間中に妊娠を希望する女性	

	(6) カテーテルによる腎神経焼灼術（デナベーション）治療を行ったことがある (7) スマートフォンを持っていない、あるいは日常的に使用・携帯していない (8) 現在、他の臨床試験に参加している。また、HERBを使用した臨床試験（臨床研究含む）に参加したことがある（対照群含む）（HERB以外の臨床試験の場合には、そのフォローアップ終了日から 28 日間以上経過していれば組み入れが可能である。ただし、降圧作用を有する内容の試験に参加していた場合は選択基準（4）を満たす必要がある。） (9) 同居する家族あるいはパートナー等が既に本治験に参加している (10) その他の理由により、治験責任医師あるいは治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した場合	
症 例 数 設 定	360例 介入群 180 例、対照群 180 例	
使 用 方 法 の 設 定 （ 本 品 の 説 明 及 び 治 療 方 法 、 対 照 群 の 設 定 ）	本品は、iOS又はAndroidをOSとするスマートフォンにインストールされる患者用アプリおよび医師・医療従事者向けWebアプリで構成される治療用医療機器プログラムである。本プログラムは、患者ごとに最適な行動変容を促すことで生活習慣修正による降圧効果を得るものである。従来は、医師をはじめとした医療従事者が、外来等の時間において生活習慣についての対面指導（説明・助言）を行ってきたが、外来通院以外の時間に積極的に患者の生活習慣へ	

	介入することは難しかった。本プログラムは病院外来受診時のみならず、日常的に患者に直接スマートフォンを通して生活指導を行うことで、より効果的な生活改善を促し、高血圧症の改善を目指すものである。また、医師用管理Webアプリは、患者の生活状況を医師側で確認することが可能となり、生活習慣指導をする上でより適切な情報提供に繋がり、治療計画を支援するものである。 介入群は標準治療＋治療用医療機器プログラム、対照群は標準治療を実施する。また、両群ともに毎日、起床後と就寝前の家庭血圧を測定する。 なお、標準治療とは、治験責任医師又は治験分担医師が、来院時にガイドラインに示される生活習慣の修正項目を、リーフレットを用いて指導することである。	
主 要 評 価 項 目	治験登録12週時点における自由行動下血圧測定 (ABPM) による24時間の収縮期血圧 (SBP) の平均値のベースラインからの変化量	

中止基準	治験責任医師あるいは治験分担医師は、治験期間中に下記の事項に該当する事項が発生した場合には当該被験者に対する治験を中止する。 (1) 被験者より治験中止の申し出があった場合 (2) 登録後に不適格症例であることが判明した場合 (3) 治験開始後に被験者の都合で必要な観察、検査の継続的な実施が不可能であることが判明した場合 (4) 被験者の妊娠が判明した場合 (5) 治験期間中の被験者の症状の悪化、有害事象、合併症の悪化等により、治験責任医師あるいは治験分担医師により治験中止が必要と判断した場合 (6) その他、治験責任医師あるいは治験分担医師により治験中止が必要と判断した場合	

8.1.3 症例の構成

安全性解析対象集団、最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適した解析対象集団（PPS）の内訳を表8.1.3-1に示す。症例の取扱いは治験実施計画書及び逸脱問題症例取扱い基準に従った。

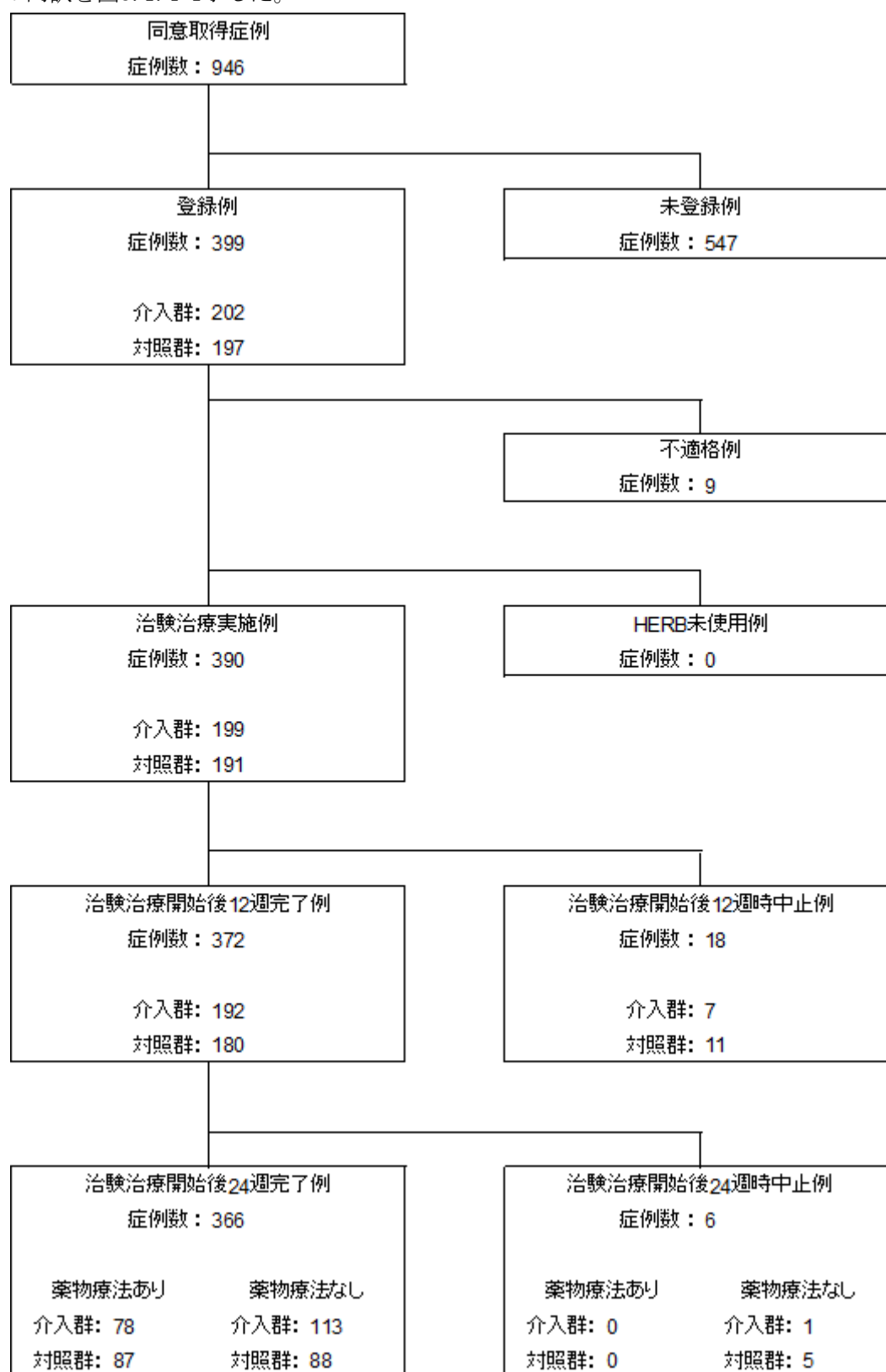
表8.1.3-1 解析対象集団の構成

集団	介入群	対照群
登録例	202	197
安全性解析対象集団	200	194
最大の解析対象集団（FAS）	199	191
治験実施計画書に適した解析対象集団（PPS）	198	190

表中：例数

8.1.4 症例の内訳

症例の内訳を図8.1.4-1示した。



数値は例数

図8.1.4-1 症例の内訳

8.1.5 中止症例の内訳

本治験における中症例の内訳を表8.1.5-1に示した。

表8.1.5-1 中止症例の内訳

中止理由	介入群	対照群
治験治療実施例	199	191
被験者より治験中止の申し出があった場合	7 (3.5)	13 (6.8)
治験期間中の被験者の症状の悪化、有害事象、合併症の悪化等により、治験責任医師あるいは治験分担医師により治験中止が必要と判断した場合	1 (0.5)	2 (1.0)
その他、治験責任医師あるいは治験分担医師により治験中止が必要と判断した場合	0 (0.0)	1 (0.5)
合計	8 (4.0)	16 (8.4)

表中：例数 (%)

8.1.6 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱件数の一覧を表8.1.6-1に集計した。なお、GCP違反及び試験全体に関わる重大な違反等は発生しなかった。

表8.1.6-1 逸脱例数一覧

逸脱の分類	全体	介入群	対照群
登録例	399	202	197
逸脱があった被験者	38	16	22
逸脱の分類			
選択基準に関する逸脱	3	2	1
除外基準に関する逸脱	2	0	2
登録に関する逸脱	4	1	3
併用禁止薬・併用禁止療法に関する逸脱	9	4	5
手順書からの逸脱	20	10	10
その他、計画書からの逸脱	4	1	3

表中：例数

その他（欠測）

許容範囲外の来院、来院不可、ABPMのデータ取得不可、家庭血圧計の未取得等のための欠測が439件であった。また、TGが400 mg/dL以上のため、LDL-Cholの計算式が利用できず欠測としたのは52件であった。

8.1.7 被験者背景一覧

FASの人口統計学的及び他の基準値の特性を表8.1.7-1に示した。また、治療後12週後の薬物療法の判断における薬物療法（降圧薬）の併用状況を表8.1.7-2に示した。

被験者の構成は各カテゴリで大きな差は認められなかった。

表8.1.7-1 FASの人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	カテゴリ	介入群	対照群
対象例数（FAS）		199	191
年齢（歳）	症例数	199	191
	平均値	52.4	52.0
	標準偏差	8.06	7.59
	最小値	21	22
	下側四分位値	48	47
	中央値	54	52
	上側四分位値	58	58
	最大値	64	64
	< 65	199(100.0)	191(100.0)
	65 ≤	0(0.0)	0(0.0)
性別	女性	35(17.6)	43(22.5)
	男性	164(82.4)	148(77.5)
喫煙歴	なし	166(83.4)	162(84.8)
	あり	33(16.6)	29(15.2)
脂質異常症	なし	95(47.7)	100(52.4)
	あり	104(52.3)	91(47.6)
糖尿病	なし	187(94.0)	177(92.7)
	あり	12(6.0)	14(7.3)

項目	カテゴリ	介入群	対照群
脳出血の既往	なし	199 (100. 0)	191 (100. 0)
	あり	0 (0. 0)	0 (0. 0)
脳梗塞の既往	なし	199 (100. 0)	191 (100. 0)
	あり	0 (0. 0)	0 (0. 0)
心筋梗塞	なし	199 (100. 0)	191 (100. 0)
	あり	0 (0. 0)	0 (0. 0)
非弁膜症性心房細動	なし	197 (99. 0)	190 (99. 5)
	あり	2 (1. 0)	1 (0. 5)
蛋白尿	なし	186 (93. 5)	177 (92. 7)
	あり	13 (6. 5)	14 (7. 3)
既往歴・合併症	なし	42 (21. 1)	41 (21. 5)
	あり	157 (78. 9)	150 (78. 5)
本態性高血圧に対する 薬物治療歴の有無	なし	168 (84. 4)	165 (86. 4)
	あり	31 (15. 6)	26 (13. 6)
身長 (cm)	症例数	199	191
	平均値	168. 53	168. 00
	標準偏差	7. 387	8. 101
	最小値	148. 9	143. 3
	下側四分位値	164. 6	163. 0
	中央値	170. 0	169. 5
	上側四分位値	173. 5	173. 5
	最大値	185. 2	185. 1
体重 (kg)	症例数	198	190
	平均値	73. 27	72. 95
	標準偏差	13. 754	13. 301

項目	カテゴリ	介入群	対照群
	最小値	41.3	38.1
	下側四分位値	65.0	63.1
	中央値	71.7	73.6
	上側四分位値	81.2	81.2
	最大値	129.8	113.2
BMI (kg/m ²)	症例数	198	190
	平均値	25.73	25.76
	標準偏差	4.065	3.946
	最小値	18.6	16.7
	下側四分位値	23.0	23.0
	中央値	25.15	25.15
	上側四分位値	27.8	28.0
	最大値	39.8	40.0
腹囲 (cm)	症例数	199	191
	平均値	88.86	89.34
	標準偏差	10.615	10.493
	最小値	65.0	55.5
	下側四分位値	81.8	82.5
	中央値	87.0	88.8
	上側四分位値	95.0	95.0
	最大値	128.1	123.0

表中：例数 (%)

表8.1.7-2 薬物療法（降圧薬）の併用状況

	介入群 (症例数=199)		対照群 (症例数=191)	
	例数	(%)	例数	(%)
薬物療法なし	121	(60.8)	104	(54.5)
薬物療法あり	78	(39.2)	87	(45.5)
カルシウム拮抗薬	68	(34.2)	74	(38.7)
ACE阻害薬	0	(0.0)	0	(0.0)
ARB	12	(6.0)	22	(11.5)
利尿剤	2	(1.0)	2	(1.0)
β 遮断薬 (α β 遮断薬含む)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)

表中：例数 (%)

8.1.8 有効性

(1) 主要評価項目

FASにおける治験登録後12週時点あるいは中止時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量を表8.1.8-1に示した。また、調整平均における介入群及び対照群の群間比較を図8.1.8-1及び表8.1.8-2に、分散分析表を表8.1.8-3に示した。

介入群及び対照群の治験登録後12週時点あるいは中止時点におけるABPMによる24時間のSBPのベースラインからの変化量はそれぞれ -6.9 ± 10.70 mmHg、 -4.7 ± 10.32 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）であった。また、主解析である調整平均における群間差の推定値は -2.4 （ $-4.5 \sim -0.3$ ）mmHgであり、介入群は対照群に対して有意な降圧効果を示した（ $p=0.026$ ）。PPSにおいてもFASと同様の結果であった。

表8.1.8-1 治験登録後12週時点あるいは中止時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量の要約（FAS）

時期	介入群/ 対照群	症例数	ABPMによる24時間のSBPの平均値(mmHg)						
			平均値	標準偏差	最小値	下側四分位値	中央値	上側四分位値	最大値
ベースライン時	介入群	199	144.3	10.43	130	136	143	150	182
	対照群	191	144.9	10.44	130	136	144	152	178
治験登録後12週時点 あるいは中止時点	介入群	178	137.4	11.58	107	130	137	146	170
	対照群	170	139.5	12.31	111	131	139	147	173
変化量	介入群	178	-6.9	10.70	-35	-13	-6.5	0	23
	対照群	170	-4.7	10.32	-35	-11	-5	1	22

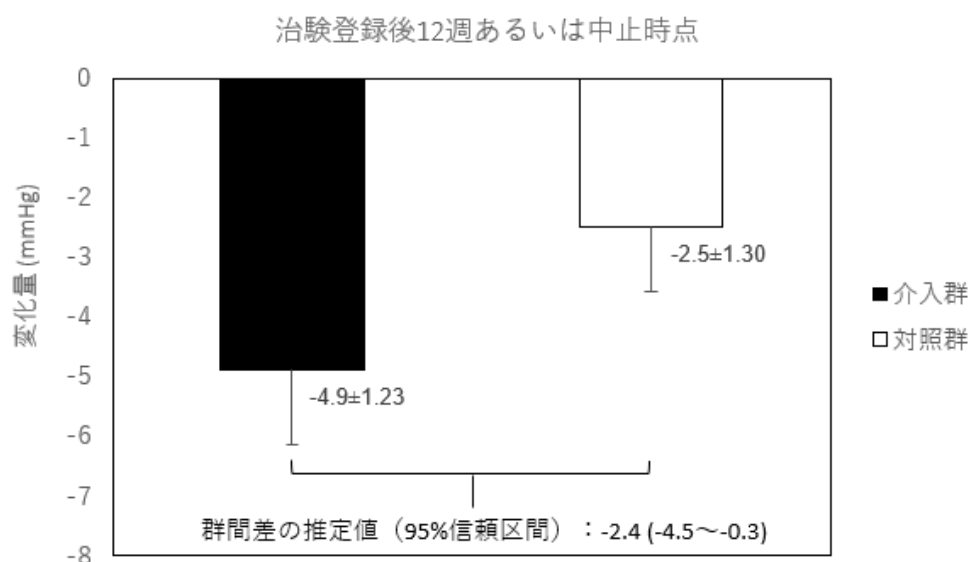


図8.1.8-1 ABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量の推移（調整平均±標準誤差）

表8.1.8-2 治験登録後12週時点あるいは中止時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量の群間比較 (FAS)

ABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量(mmHg)									
介入群			対照群			共分散分析			
症例数	変化量		症例数	変化量		変化量の群間差の推定値	標準誤差	95%信頼区間	
	最小二乗平均	標準誤差		最小二乗平均	標準誤差			下限	上限
178	-4.9	1.23	170	-2.5	1.30	-2.4	1.06	-4.5	-0.3

※共変量として、ベースライン時点のABPM測定24時間収縮期血圧の平均値、
因子として、介入群/対照群別、施設、薬物治療歴有を指定。

表8.1.8-3 治験登録後12週時点あるいは中止時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量の群間比較：分散分析表 (FAS)

	自由度	平方和	平均平方	F値	P値
介入群/対照群	1	484.0	483.97	5.00	0.026
治験登録後12週時点あるいは中止時点におけるABPM測定24時間収縮期血圧の平均値の変化量	14	6468.0	462.00	4.77	<0.001
ベースライン時点のABPM測定24時間収縮期血圧の平均値 ¹⁾	1	4409.3	4409.31	45.57	<0.001
施設 ²⁾	11	1442.6	131.15	1.36	0.193
薬物治療歴有 ²⁾	1	274.9	274.88	2.84	0.093

1) 共変量、2) 因子

(2) ABPM、家庭血圧及び診察室血圧

ABPM、家庭血圧及び診察室血圧のSBP及びDBPの値を表8.1.8-4～表8.1.8-11に示した。また、Baselineからの変化量の推移を図8.1.8-2～図8.1.8-9に示した。参考データとして、治験登録後12週時点におけるABPM、家庭血圧および診察室安静坐位血圧のベースラインからの変化量（調整平均（95%信頼期間））及び群間差をまとめたものを図8.1.8-10に示した。

対照群の起床時の家庭血圧及び就寝前の家庭血圧の一部の項目（薬物療法なし：Week16及びWeek20）を除き、いずれもBaselineから有意な減少を示した。

ABPM、家庭血圧及び診察室血圧のいずれの指標においても、介入群は対照群に比べてより高い血圧の減少を示し、治験登録12週後の薬物療法の有無に関わらず、その傾向は同様であった。また、血圧の減少効果は低下することなく、24週間継続した。特に家庭血圧において、その減少効果は顕著であった。

表8.1.8-4 ABPMによる24時間のSBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	199	144.3±10.43		(78)	(147.4±10.89)		(121)	(142.2±9.63)	
Week12	178	137.4±11.58	<0.001	73	144.8±9.14	0.029	105	132.2±10.19	<0.001
Week24				70	131.2±11.68	<0.001	106	132.8±11.72	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	191	144.9±10.44		(87)	(148.9±10.43)		(104)	(141.6±9.24)	
Week12	170	139.5±12.31	<0.001	81	146.9±9.96	0.239	89	132.8±10.28	<0.001
Week24				76	133.6±11.08	<0.001	84	133.8±11.35	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

表8.1.8-5 ABPMによる24時間のDBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	199	94.3±7.15		(78)	(96.3±7.87)		(121)	(93.0±6.35)	
Week12	178	90.7±8.22	<0.001	73	95.3±7.05	0.27	105	87.4±7.38	<0.001
Week24				70	86.9±7.98	<0.001	106	88.1±7.99	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	191	95.0±8.22		(87)	(98.0±7.91)		(104)	(92.5±7.65)	
Week12	170	91.4±8.94	<0.001	81	96.5±7.54	0.14	89	86.8±7.55	<0.001
Week24				76	88.4±7.35	<0.001	84	87.5±7.52	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

表8.1.8-6 起床時の家庭血圧SBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	167	147.0±13.31		(66)	(153.0±12.40)		(101)	(143.1±12.48)	
Week4	187	140.1±12.49	<0.001						
Week8	191	138.2±13.07	<0.001						
Week12	187	136.7±13.39	<0.001	75	144.3±13.83	<0.001	112	131.7±10.45	<0.001
Week16				75	133.8±11.73	<0.001	63	134.3±10.37	<0.001
Week20				76	131.9±11.89	<0.001	62	132.9±11.42	<0.001
Week24				76	129.5±10.16	<0.001	105	130.0±11.34	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	158	149.3±12.35		(68)	(153.8±12.81)		(90)	(145.9±10.90)	
Week4	170	147.8±13.20	0.016						
Week8	177	145.2±13.54	<0.001						
Week12	178	143.7±13.57	<0.001	85	149.7±13.00	<0.001	93	138.2±11.66	<0.001
Week16				87	140.4±13.57	<0.001	48	141.3±12.25	0.015
Week20				86	136.5±12.39	<0.001	47	141.3±12.21	0.056
Week24				85	137.0±13.27	<0.001	83	136.7±11.52	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

表8.1.8-7 起床時の家庭血圧DBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	167	94.0±9.86		(66)	(97.3±10.01)		(101)	(91.9±9.19)	
Week4	187	91.6±9.02	<0.001						
Week8	191	90.7±9.75	<0.001						
Week12	187	89.8±9.55	<0.001	75	94.1±9.67	<0.001	112	86.9±8.35	<0.001
Week16				75	89.2±9.66	<0.001	63	88.2±8.19	<0.001
Week20				76	87.7±9.40	<0.001	62	87.4±8.26	<0.001
Week24				76	86.2±8.57	<0.001	105	86.3±8.69	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	158	95.7±8.73		(68)	(98.9±7.30)		(90)	(93.2±8.96)	
Week4	170	94.9±9.26	0.07						
Week8	177	93.9±9.74	0.01						
Week12	178	93.0±9.58	<0.001	85	97.4±8.79	0.04	93	89.0±8.52	<0.001
Week16				87	91.8±9.41	<0.001	48	89.4±8.81	0.21
Week20				86	89.5±7.89	<0.001	47	88.9±8.77	0.62
Week24				85	90.1±8.77	<0.001	83	88.0±7.68	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

表8.1.8-8 就寝前の家庭血圧SBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	160	140.6±12.64		(61)	(144.9±13.43)		(99)	(138.0±11.43)	
Week4	181	135.3±13.22	<0.001						
Week8	180	133.4±13.54	<0.001						
Week12	180	132.2±12.77	<0.001	75	138.7±12.69	<0.001	105	127.5±10.62	<0.001
Week16				75	129.1±11.47	<0.001	63	131.3±10.90	<0.001
Week20				75	125.1±10.10	<0.001	61	129.6±10.30	<0.001
Week24				70	124.4±10.01	<0.001	101	127.1±11.67	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	159	143.3±14.33		(68)	(148.8±13.57)		(91)	(139.1±13.51)	
Week4	162	140.7±14.35	<0.001						
Week8	172	139.6±12.58	<0.001						
Week12	174	137.8±14.12	<0.001	85	143.9±14.22	<0.001	89	132.0±11.36	<0.001
Week16				86	134.0±15.14	<0.001	47	134.2±12.06	<0.001
Week20				82	130.3±13.15	<0.001	44	135.3±12.70	0.045
Week24				85	131.2±13.33	<0.001	81	129.9±11.56	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

表8.1.8-9 就寝前の家庭血圧DBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	160	88.2±10.49		(61)	(90.2±11.48)		(99)	(86.9±9.67)	
Week4	181	86.3±10.39	0.01						
Week8	180	85.3±9.94	<0.001						
Week12	180	84.8±9.49	<0.001	75	87.8±10.21	0.03	105	82.6±8.33	<0.001
Week16				75	83.5±9.33	<0.001	63	83.9±8.36	0.00
Week20				75	81.1±8.34	<0.001	61	83.3±8.17	<0.001
Week24				70	80.2±8.68	<0.001	101	82.0±9.16	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	159	89.8±9.92		(68)	(93.4±9.33)		(91)	(87.1±9.54)	
Week4	162	88.7±10.36	0.06						
Week8	172	88.3±9.81	0.01						

Week12	174	87.6±10.61	<0.001	85	91.8±10.87	0.03	89	83.6±8.68	0.01
Week16				86	85.9±10.22	<0.001	47	83.3±10.14	0.05
Week20				82	84.0±9.44	<0.001	44	83.6±10.26	0.78
Week24				85	84.7±9.85	<0.001	81	81.8±8.67	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

表8.1.8-10 診察室安静坐位血圧SBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	199	153.2±10.51		(78)	(153.6±9.56)		(121)	(152.9±11.11)	
Week4	185	143.8±11.83	<0.001						
Week8	180	141.6±13.25	<0.001						
Week12	192	140.2±12.75	<0.001	78	143.7±12.21	<0.001	114	137.7±12.60	<0.001
Week16				76	133.8±12.23	<0.001	64	143.7±14.38	<0.001
Week20				76	131.5±13.34	<0.001	66	142.7±15.63	<0.001
Week24				78	131.0±11.82	<0.001	112	137.3±12.49	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	191	154.1±10.02		(87)	(152.4±9.76)		(104)	(155.6±10.05)	
Week4	176	147.1±12.67	<0.001						
Week8	172	146.1±12.94	<0.001						
Week12	180	144.4±12.92	<0.001	87	147.1±12.36	<0.001	93	141.8±12.95	<0.001
Week16				87	135.9±13.14	<0.001	48	144.3±12.95	<0.001
Week20				87	133.6±12.69	<0.001	47	144.8±13.31	<0.001
Week24				87	132.8±12.79	<0.001	86	140.8±14.64	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

表8.1.8-11 診察室安静坐位血圧DBPの平均値の推移：mmHg（平均±標準偏差）

介入群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	199	97.9±6.93		(78)	(98.8±6.30)		(121)	(97.3±7.27)	
Week4	185	92.6±9.94	<0.001						
Week8	180	91.5±9.82	<0.001						
Week12	192	91.6±9.66	<0.001	78	94.4±9.57	<0.001	114	89.6±9.27	<0.001
Week16				76	86.5±9.14	<0.001	64	91.4±11.58	<0.001
Week20				76	84.1±8.80	<0.001	66	89.7±9.79	<0.001
Week24				78	84.7±8.55	<0.001	112	88.8±9.84	<0.001

対照群	N		P値*	N	薬物療法有	P値*	N	薬物療法無	P値*
Baseline	191	98.8±7.16		(87)	(100.0±6.48)		(104)	(97.7±7.56)	
Week4	176	94.0±10.03	<0.001						
Week8	172	93.6±10.03	<0.001						
Week12	180	93.0±9.59	<0.001	87	95.8±9.76	<0.001	93	90.4±8.68	<0.001
Week16				87	88.3±10.07	<0.001	48	90.1±8.84	<0.001
Week20				87	86.4±10.16	<0.001	47	88.6±8.86	<0.001
Week24				87	86.6±9.25	<0.001	86	90.0±9.79	<0.001

*：対応のあるt検定（Baselineとの比較）

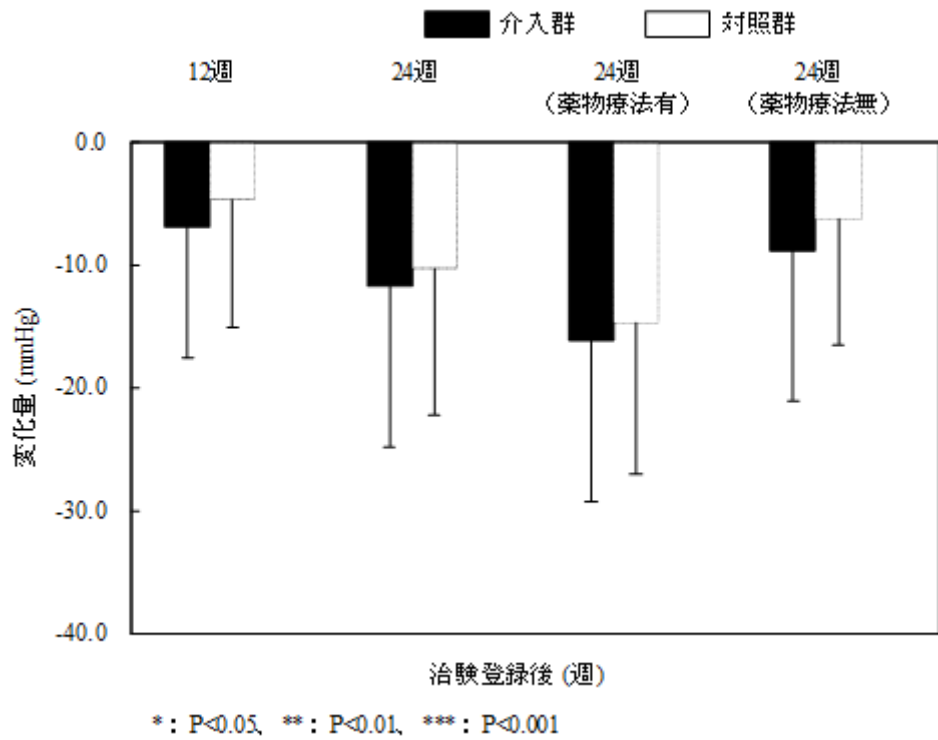


図8.1.8-2 ABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量の推移 (平均±標準偏差)

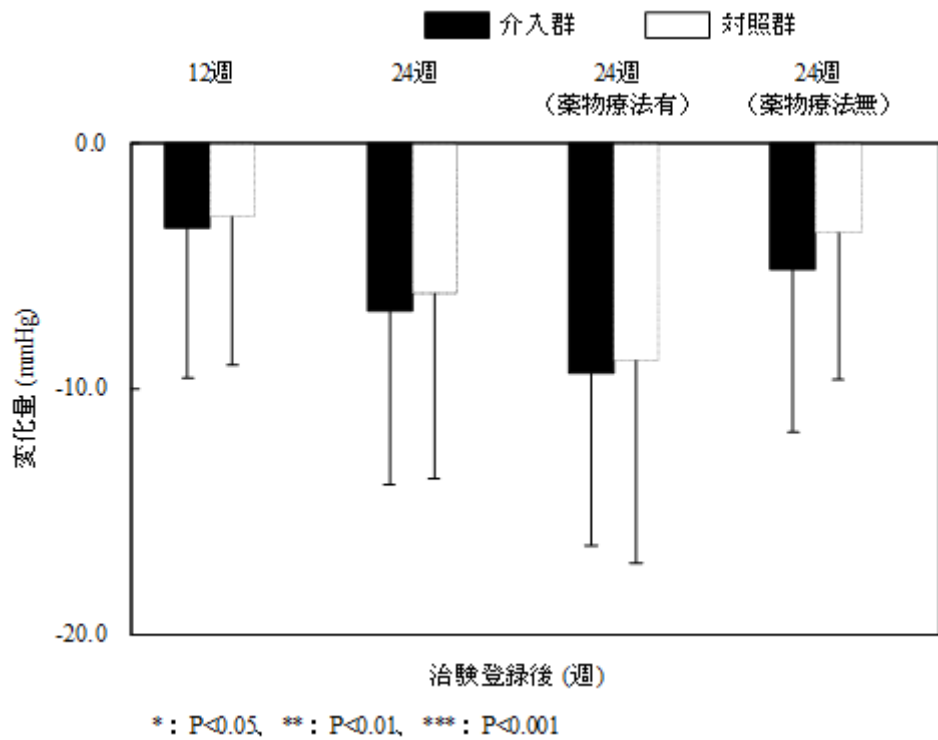


図8.1.8-3 ABPMによる24時間のDBPの平均値のベースラインからの変化量の推移 (平均±標準偏差)

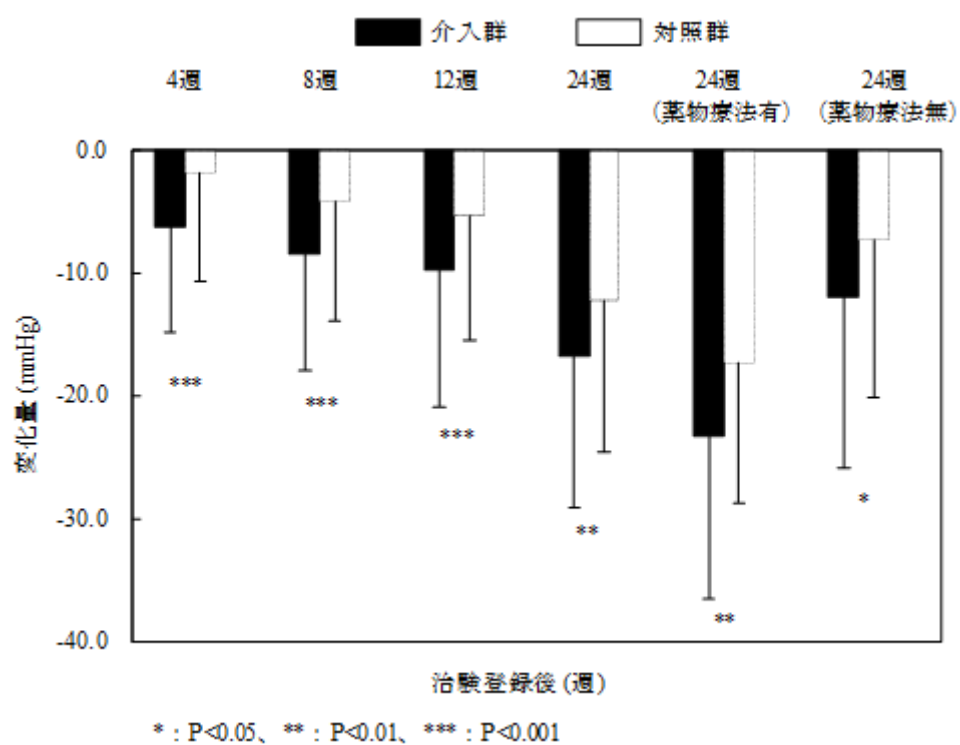


図8. 1. 8-4 起床時の家庭血圧SBPの平均値のベースラインからの変化量の推移
(平均±標準偏差)

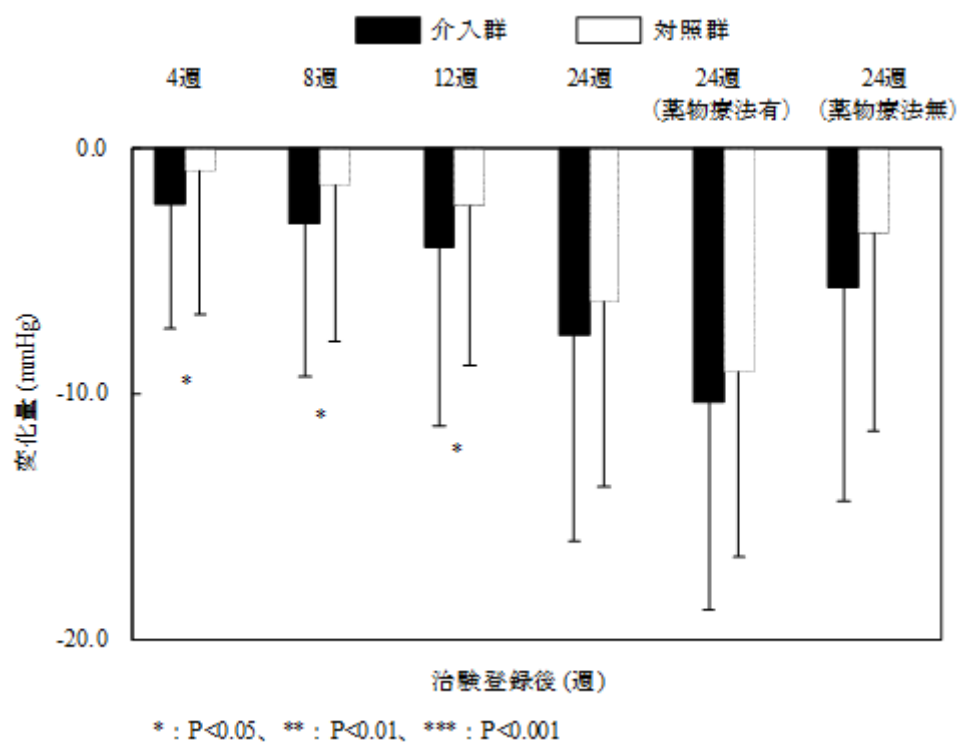
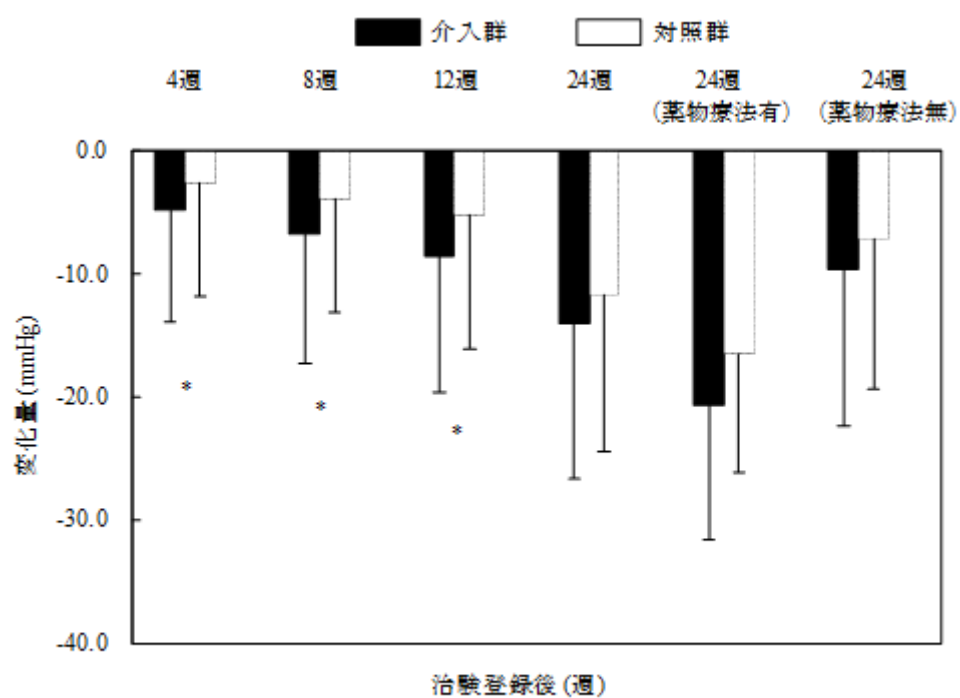
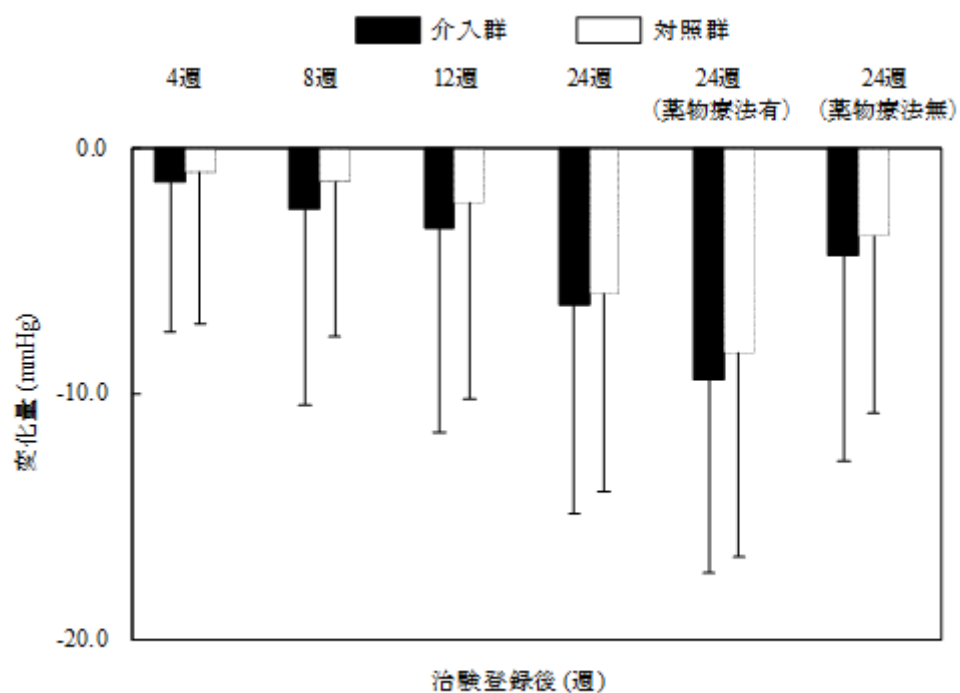


図8. 1. 8-5 起床時の家庭血圧DBPの平均値のベースラインからの変化量の推移
(平均±標準偏差)



* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$

図8. 1. 8-6 就寝前の家庭血圧SBPの平均値のベースラインからの変化量の推移
(平均±標準偏差)



* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$

図8. 1. 8-7 就寝前の家庭血圧DBPの平均値のベースラインからの変化量の推移
(平均±標準偏差)

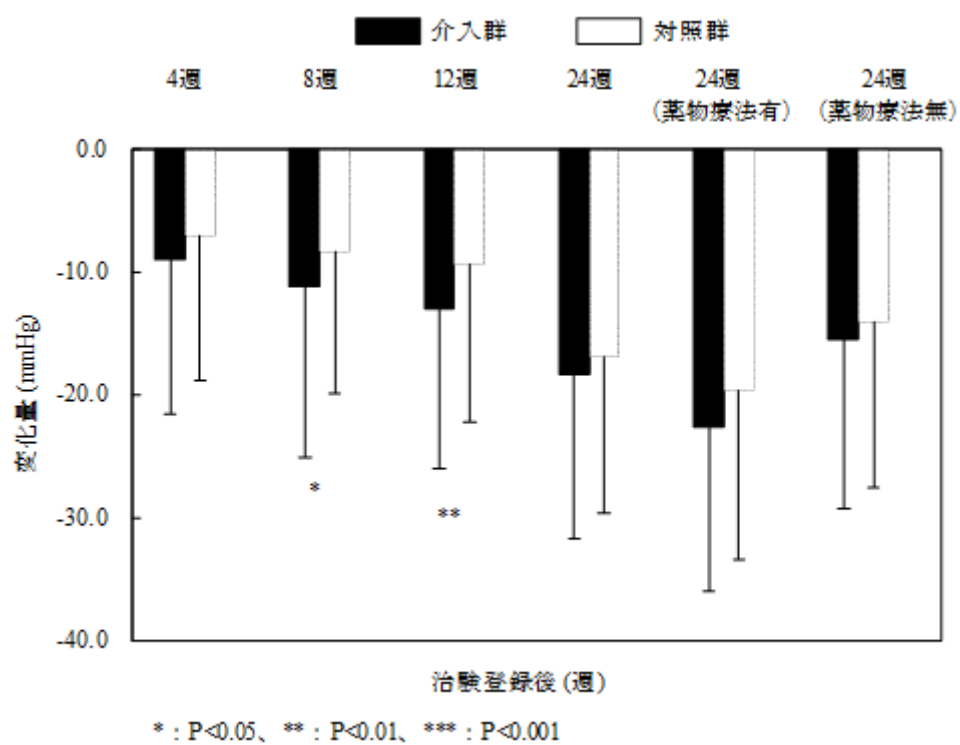


図8.1.8-8 診察室安静坐位血圧SBPの平均値のベースラインからの変化量の推移
(平均±標準偏差)

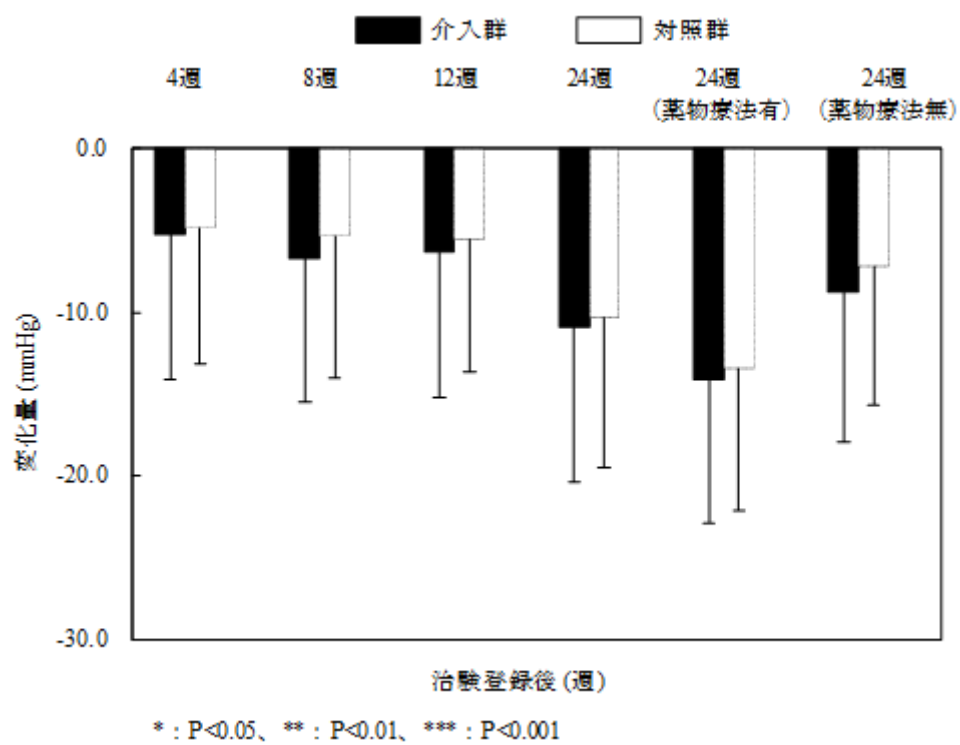


図8.1.8-9 診察室安静坐位血圧DBPの平均値のベースラインからの変化量の推移
(平均±標準偏差)

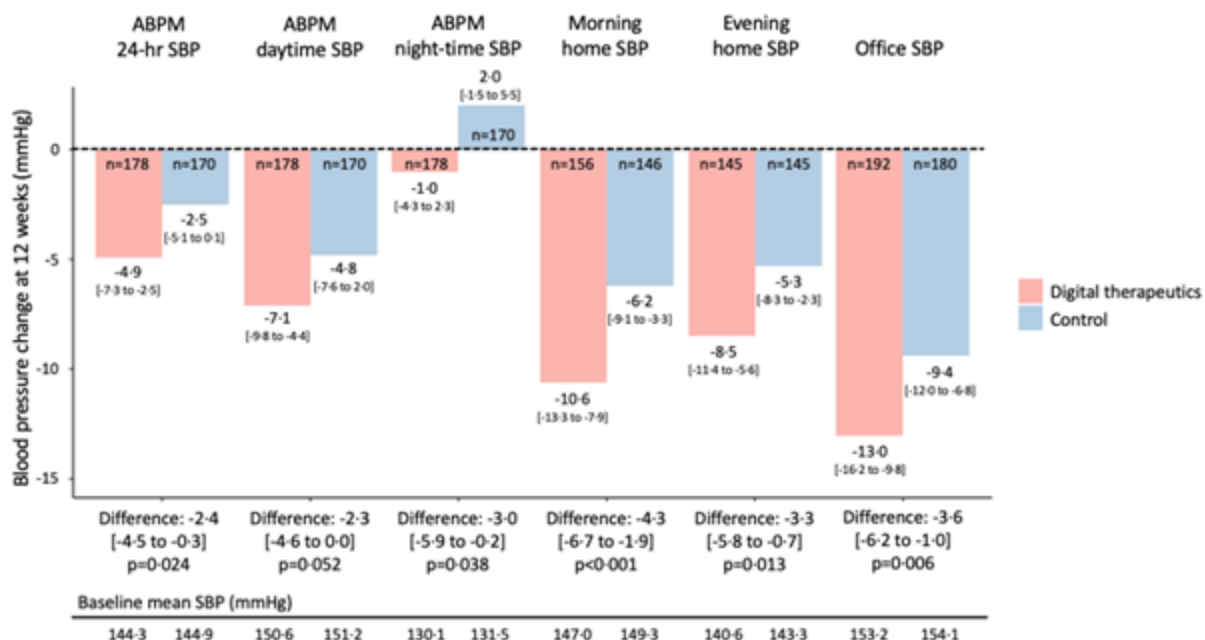


図8.1.8-10 試験登録後12週時点におけるABPM、家庭血圧および診察室安静坐位血圧のベースラインからの変化量（調整平均（95%信頼期間））及び群間差のまとめ

(3) 管理率及び有効率

治験登録後12週時点の管理率及び有効率について表8.1.8-12に示した。介入群の管理目標1及び2の管理率はそれぞれ22.2%及び2.3%、対照群の管理率はそれぞれ10.4%及び1.2%であった。また、介入群の有効率は59.0%、対照群の有効率は50.6%であった。

治験登録後24週時点の管理率及び有効率について表8.1.8-13に示した。薬物療法有では、介入群の管理目標1及び2の管理率はそれぞれ37.7%及び4.3%、対照群の管理率はそれぞれ17.9%及び1.2%であった。また、有効率は両群ともに82.9%であった。薬物療法無では、介入群の管理目標1及び2の管理率はそれぞれ33.3%及び8.1%、対照群の管理率はそれぞれ20.3%及び0.0%であった。また、介入群の有効率は65.1%、対照群の有効率は51.2%であった。

表8.1.8-12 治験登録後12週時点における管理率・有効率 (%)

目標	群	症例数	12週時点	
			管理例数/有効例数	管理率/有効率 (%)
管理目標1	介入群	176	39	22.2
	対照群	173	18	10.4
管理目標2	介入群	176	4	2.3
	対照群	173	2	1.2
有効	介入群	178	105	59.0
	対照群	170	86	50.6

管理目標1：家庭血圧 SBP < 135 mmHg かつ 家庭血圧 DBP < 85 mmHg

管理目標2：家庭血圧 SBP < 125 mmHg かつ 家庭血圧 DBP < 75 mmHg

有効率：ABPMによる24時間のSBP平均値で5 mmHg以上ベースラインから低下した者の割合

表8.1.8-13 治験登録後24週時点における管理率・有効率（%）

薬物療法有無	目標	群	症例数	24週時点	
				管理例数/有効例数	管理率/有効率(%)
薬物療法有	管理目標1	介入群	69	26	37.7
		対照群	84	15	17.9
	管理目標2	介入群	69	3	4.3
		対照群	84	1	1.2
	有効	介入群	70	58	82.9
		対照群	76	63	82.9
薬物療法無	管理目標1	介入群	99	33	33.3
		対照群	79	16	20.3
	管理目標2	介入群	99	8	8.1
		対照群	79	0	0.0
	有効	介入群	106	69	65.1
		対照群	84	43	51.2
全体	管理目標1	介入群	168	59	35.1
		対照群	163	31	19.0
	管理目標2	介入群	168	11	6.5
		対照群	163	1	0.6
	有効	介入群	176	127	72.2
		対照群	160	106	66.3

管理目標1：家庭血圧 SBP < 135 mmHg かつ 家庭血圧 DBP < 85 mmHg

管理目標2：家庭血圧 SBP < 125 mmHg かつ 家庭血圧 DBP < 75 mmHg

有効率：ABPMによる24時間のSBP平均値で5 mmHg以上ベースラインから低下した者の割合

(4) 体重、BMI及び腹囲

体重の治験登録後12週時点及び24週時点のベースラインからの変化量をそれぞれ表8.1.8-14及び表8.1.8-15に示した。

介入群のベースライン時は73.27±13.754 kg、治験登録後12週時点は72.48±13.549 kg、変化量は-0.75±2.280 kgであった。対照群のベースライン時は72.95±13.301 kg、治験登録後12週時点は73.06±13.131 kg、変化量は-0.09±1.767 kgであり、介入群は対照群に比べ有意な減少を示した (p=0.002)。

薬物療法有の介入群のベースライン時は72.58±13.793 kg、治験登録後24週時点は71.89±13.822 kgであり、変化量は-0.69±2.388 kgであった。また、対照群のベースライン時は75.00±11.674 kg、治験登録後24週時点は75.00±11.940 kgであり、変化量は-0.07±2.554 kgであった。薬物療法無の介入群のベースライン時は73.72±13.768 kg、治験登録後24週時点は71.93±13.279 kgであり、変化量は-1.81±3.510 kgであった。対照群のベースライン時は71.25±14.343 kg、治験登録後24週時点は70.16±13.833 kg、変化量は-0.51±2.051 kgであり、介入群は対照群に比べ有意な減少を示した (p=0.003)。

表8.1.8-14 治験登録後12週時点の体重の変化量 (kg)

時期	群	症例数	体重(kg)		
			平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
ベースライン時	介入群	198	73.27	13.754	
	対照群	190	72.95	13.301	
治験登録後12週時点	介入群	192	72.48	13.549	
	対照群	180	73.06	13.131	
変化量	介入群	191	-0.75	2.280	0.002
	対照群	179	-0.09	1.767	

1) 対応のないt検定

表8. 1. 8-15 治験登録後24週時点の体重の変化量 (kg)

薬物療法有無	時期	群	症例数	体重(kg)		
				平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
薬物療法有	ベースライン時	介入群	78	72. 58	13. 793	
		対照群	86	75. 00	11. 674	
	治験登録後24週時点	介入群	78	71. 89	13. 822	
		対照群	87	75. 00	11. 940	
	変化量	介入群	78	-0. 69	2. 388	0. 115
		対照群	86	-0. 07	2. 554	
薬物療法無	ベースライン時	介入群	120	73. 72	13. 768	
		対照群	104	71. 25	14. 343	
	治験登録後24週時点	介入群	112	71. 93	13. 279	
		対照群	86	70. 16	13. 833	
	変化量	介入群	111	-1. 81	3. 510	0. 003
		対照群	86	-0. 51	2. 051	
全体	ベースライン時	介入群	198	73. 27	13. 754	
		対照群	190	72. 95	13. 301	
	治験登録後24週時点	介入群	190	71. 91	13. 468	
		対照群	173	72. 59	13. 106	
	変化量	介入群	189	-1. 34	3. 138	<0. 001
		対照群	172	-0. 29	2. 320	

1) 対応のないt検定

BMIの治験登録後12週時点及び24週時点のベースラインからの変化量をそれぞれ表8. 1. 8-16及び表8. 1. 8-17に示した。

BMIについて、介入群のベースライン時は $25.73 \pm 4.065 \text{ kg/m}^2$ 、治験登録後12週時点は $25.44 \pm 4.051 \text{ kg/m}^2$ 、変化量は $-0.26 \pm 0.798 \text{ kg/m}^2$ であった。対照群のベースライン時は $25.76 \pm 3.946 \text{ kg/m}^2$ 、治験登録後12週時点は $25.72 \pm 3.829 \text{ kg/m}^2$ 、変化量は $-0.03 \pm 0.626 \text{ kg/m}^2$ であり、介入群は対照群に比べ有意な減少を示した ($p=0.003$)。

BMIについて、薬物療法有の介入群のベースライン時は $25.71 \pm 4.104 \text{ kg/m}^2$ 、治験登録後24週時点は $25.54 \pm 4.154 \text{ kg/m}^2$ であり、変化量は $-0.17 \pm 1.123 \text{ kg/m}^2$ であった。また、対照群のベースライン時は $26.10 \pm 3.502 \text{ kg/m}^2$ 、治験登録後24週時点は $26.09 \pm 3.591 \text{ kg/m}^2$ であり、変化量は $-0.03 \pm 0.908 \text{ kg/m}^2$ であった。薬物療法無の介入群のベースライン時は $25.74 \pm 4.057 \text{ kg/m}^2$ 、治験登録後24週時点は $25.07 \pm 3.962 \text{ kg/m}^2$ であり、変化量は $-0.61 \pm 1.197 \text{ kg/m}^2$ であった。対照群のベースライン時は $25.48 \pm 4.274 \text{ kg/m}^2$ 、治験登録後24週時点は $25.07 \pm 3.962 \text{ kg/m}^2$ であり、変化量は $-0.41 \pm 1.197 \text{ kg/m}^2$ であった。

g/m²、治験登録後24週時点は25.12±4.083 kg/m²、変化量は-0.16±0.736 kg/m²であり、介入群は対照群に比べ有意な減少を示した (p=0.002)。

表8.1.8-16 治験登録後12週時点のBMIの変化量 (kg/m²)

時期	群	症例数	BMI (kg/m ²)		
			平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
ベースライン時	介入群	198	25.73	4.065	
	対照群	190	25.76	3.946	
治験登録後12週時点	介入群	192	25.44	4.051	
	対照群	180	25.72	3.829	
変化量	介入群	191	-0.26	0.798	0.003
	対照群	179	-0.03	0.626	

1) 対応のないt検定

表8.1.8-17 治験登録後24週時点のBMIの変化量 (kg/m²)

薬物療法有無	時期	群	症例数	BMI (kg/m ²)		
				平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
薬物療法有	ベースライン時	介入群	78	25.71	4.104	
		対照群	86	26.10	3.502	
	治験登録後24週時点	介入群	78	25.54	4.154	
		対照群	87	26.09	3.591	
	変化量	介入群	78	-0.17	1.123	0.408
		対照群	86	-0.03	0.908	
薬物療法無	ベースライン時	介入群	120	25.74	4.057	
		対照群	104	25.48	4.274	
	治験登録後24週時点	介入群	112	25.07	3.962	
		対照群	86	25.12	4.083	
	変化量	介入群	111	-0.61	1.197	0.002
		対照群	86	-0.16	0.736	
全体	ベースライン時	介入群	198	25.73	4.065	
		対照群	190	25.76	3.946	

	治験登録後 24週時点	介入群	190	25.26	4.038	
		対照群	173	25.61	3.863	
	変化量	介入群	189	-0.43	1.185	0.003
		対照群	172	-0.10	0.827	

1) 対応のないt検定

腹囲の治験登録後12週時点及び24週時点のベースラインからの変化量をそれぞれ表8.1.8-18及び表8.1.8-19に示した。

腹囲について、介入群のベースライン時は88.86±10.615 cm、治験登録後12週時点は88.56±10.566 cm、変化量は-0.36±3.892 cmであった。対照群のベースライン時は89.34±10.493 cm、治験登録後12週時点は89.68±10.262 cm、変化量は0.28±3.444 cmであった。

腹囲について、薬物療法有の介入群のベースライン時は88.75±10.573 cm、治験登録後24週時点は88.78±10.324 cmであり、変化量は0.03±3.869 cmであった。また、対照群のベースライン時は90.67±9.891 cm、治験登録後24週時点は91.19±9.543 cmであり、変化量は0.52±4.794 cmであった。薬物療法無の介入群のベースライン時は88.93±10.685 cm、治験登録後24週時点は88.15±10.063 cmであり、変化量は-0.96±5.474 cmであった。対照群のベースライン時は88.23±10.893 cm、治験登録後24週時点は87.31±10.133 cmであり、変化量は-0.23±3.455 cmであった。

表8.1.8-18 治験登録後12週時点の腹囲の変化量 (cm)

時期	群	症例数	腹囲 (cm)		
			平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
ベースライン時	介入群	199	88.86	10.615	
	対照群	191	89.34	10.493	
治験登録後 12週時点	介入群	192	88.56	10.566	
	対照群	180	89.68	10.262	
変化量	介入群	192	-0.36	3.892	0.096
	対照群	180	0.28	3.444	

1) 対応のないt検定

表8.1.8-19 治験登録後24週時点の腹囲の変化量 (cm)

薬物療法有無	時期	群	症例数	腹囲 (cm)		
				平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
薬物療法有	ベースライン時	介入群	78	88.75	10.573	
		対照群	87	90.67	9.891	
	治験登録後24週時点	介入群	78	88.78	10.324	
		対照群	87	91.19	9.543	
	変化量	介入群	78	0.03	3.869	0.475
		対照群	87	0.52	4.794	
薬物療法無	ベースライン時	介入群	121	88.93	10.685	
		対照群	104	88.23	10.893	
	治験登録後24週時点	介入群	112	88.15	10.063	
		対照群	86	87.31	10.133	
	変化量	介入群	112	-0.96	5.474	0.275
		対照群	86	-0.23	3.455	
全体	ベースライン時	介入群	199	88.86	10.615	
		対照群	191	89.34	10.493	
	治験登録後24週時点	介入群	190	88.41	10.148	
		対照群	173	89.26	10.003	
	変化量	介入群	190	-0.56	4.893	0.143
		対照群	173	0.15	4.187	

1) 対応のないt検定

(5) 塩分チェック問診票

塩分チェック問診票の12週時点及び24週時点のベースラインからの変化量をそれぞれ表8.1.8-20及び表8.1.8-21に示した。

介入群のベースライン時は14.5±4.36、治験登録後12週時点は9.7±3.75、変化量は-4.8±3.79であった。対照群のベースライン時は14.3±4.59、治験登録後12週時点は12.4±4.23、変化量は-1.9±3.76であり、介入群は対照群に比べ有意に減少した (p<0.001)。

薬物療法有の介入群のベースライン時は14.6±3.98、治験登録後24週時点は8.8±3.32であり、変化量は-5.9±3.92であった。また、対照群のベースライン時は14.5±4.52、治験登録後24週時点は11.8±4.25、変化量は-2.7±3.75であり、介入群は対照群に比べ有意に減少した (p<0.001)。薬物療法無の介入群のベースライン時は14.4±4.61、治験登録後24週時点は9.4±4.04であり、変化量は-5.0±4.54であった。対照群のベースライン時は14.1±4.66、治験登録後24週時点は11.5±3.89、変化量は-2.6±3.99であり、介入群は対照群に比べ有意に減少した (p<0.001)。

表8.1.8-20 治験登録後12週時点の塩分チェック問診票の変化量 (スコア)

時期	群	症例数	塩分チェック問診票		
			平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
ベースライン時	介入群	199	14.5	4.36	
	対照群	191	14.3	4.59	
治験登録後12週時点	介入群	192	9.7	3.75	
	対照群	180	12.4	4.23	
変化量	介入群	192	-4.8	3.79	<0.001
	対照群	180	-1.9	3.76	

1) 対応のないt検定

表8.1.8-21 治験登録後24週時点の塩分チェック問診票の変化量 (スコア)

薬物療法有無	時期	群	症例数	塩分チェック問診票		
				平均値	標準偏差	P値 ¹⁾
薬物療法有	ベースライン時	介入群	78	14.6	3.98	
		対照群	87	14.5	4.52	
	治験登録後24週時点	介入群	77	8.8	3.32	
		対照群	87	11.8	4.25	
	変化量	介入群	77	-5.9	3.92	<0.001
		対照群	87	-2.7	3.75	

薬物療法無	ベースライン時	介入群	121	14.4	4.61	
		対照群	104	14.1	4.66	
	治験登録後 24週時点	介入群	112	9.4	4.04	
		対照群	86	11.5	3.89	
	変化量	介入群	112	-5.0	4.54	<0.001
		対照群	86	-2.6	3.99	
全体	ベースライン時	介入群	199	14.5	4.36	
		対照群	191	14.3	4.59	
	治験登録後 24週時点	介入群	189	9.1	3.77	
		対照群	173	11.7	4.07	
	変化量	介入群	189	-5.4	4.31	<0.001
		対照群	173	-2.6	3.86	

1) 対応のないt検定

(6) 治験機器使用状況

介入群における治験登録後12週時点及び治験登録後24週時点のアプリ利用率、プログラム進行度、家庭血圧測定率、行動定着度及びセルフモニタリング実施率を表8.1.8-22に示した。

治験登録後12週時点アプリ利用率（平均値±標準偏差（最小～最大）、以下同様）は98.06±7.351 %（42.8～100.0 %）、プログラム進行度は70.95±13.071 %（3.5～93.2 %）、家庭血圧測定率は98.51±8.142 %（14.2～100.0 %）、行動定着度は41.93±19.522 %（0.0～86.4 %）及びセルフモニタリング実施率は83.77±26.461 %（0.0～100.0 %）であった。

治験登録後24週時点において、薬物療法有のアプリ利用率は97.80±9.524 %（42.8～100.0 %）、プログラム進行度は78.79±9.820 %（50.0～97.9 %）、家庭血圧測定率は98.90±3.835 %（85.7～100.0 %）、行動定着度は55.54±18.992 %（0.0～93.5 %）及びセルフモニタリング実施率は83.87±25.684 %（0.0～100.0 %）であった。薬物療法無のアプリ利用率は95.15±15.654 %（0.0～100.0 %）、プログラム進行度は79.54±9.077 %（50.0～98.2 %）、家庭血圧測定率は96.17±13.833 %（0.0～100.0 %）、行動定着度は57.04±17.531 %（0.0～96.1 %）及びセルフモニタリング実施率は81.1±29.7 %（0.0～100.0 %）であった。

全体としては、アプリ利用率は96.24±13.512 %（0.0～100.0 %）、プログラム進行度は79.24±9.371 %（50.0～98.2 %）、家庭血圧測定率は97.29±10.963 %（0.0～100.0 %）、行動定着度は56.43±18.111 %（0.0～96.1 %）及びセルフモニタリング実施率は82.24±28.063 %（0.0～100.0 %）であった。

表8. 1. 8-22 介入群における治験機器使用状況

項目		12週	24週		
			薬物療法有	薬物療法無	全体
	例数	192	78	112	190
アプリ利用率(%)	平均値	98.06	97.80	95.15	96.24
	標準偏差	7.351	9.524	15.654	13.512
	最小値	42.8	42.8	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
プログラム進行度(%)	平均値	70.95	78.79	79.54	79.24
	標準偏差	13.071	9.820	9.077	9.371
	最小値	3.5	50.0	50.0	50.0
	最大値	93.2	97.9	98.2	98.2
家庭血圧測定率(%)	平均値	98.51	98.90	96.17	97.29
	標準偏差	8.142	3.835	13.833	10.963
	最小値	14.2	85.7	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
行動定着度(%)	平均値	41.93	55.54	57.04	56.43
	標準偏差	19.522	18.992	17.531	18.111
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	86.4	93.5	96.1	96.1
セルフモニタリング実施率(%)	平均値	83.77	83.87	81.11	82.24
	標準偏差	26.461	25.684	29.668	28.063
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0

アプリ利用率：Visit前日7日間のアプリを利用した日数の割合

利用とは、アプリを開いただけではなく能動的に動作があった日をカウントする。

プログラム進行度：アプリの提示する生活習慣の修正項目の知識獲得、行動の体験のプログラム進捗割合

知識の習得の進捗割合（50%） 提示される行動の実践の進捗割合（50%）

家庭血圧測定率：Visit前日7日間の被験者が血圧を測定した日数の割合

行動定着度：全行動数に対する実施した行動における定着度合の自己評価の割合

（被験者の行動達成後アプリで入力した定着度の合計値）／（行動総数×5）

セルフモニタリング実施率：Visit前日7日間の振り返りを記入した割合

（7）治験機器使用状況と降圧効果の関係

治験登録後12週時点のABPMによる24時間のSBPのベースラインからの変化量（主要評価項目）とアプリ利用率、プログラム進行度、家庭血圧測定率、行動定着度及びセルフモニタリング実施率の関係について、それぞれ図8.1.8-11～図8.1.8-15に示した。

このうち、プログラム進行度及び行動定着率において、わずかな相関が認められた〔それぞれ相関係数-0.18（p=0.016）及び相関係数-0.23（p=0.002）〕。

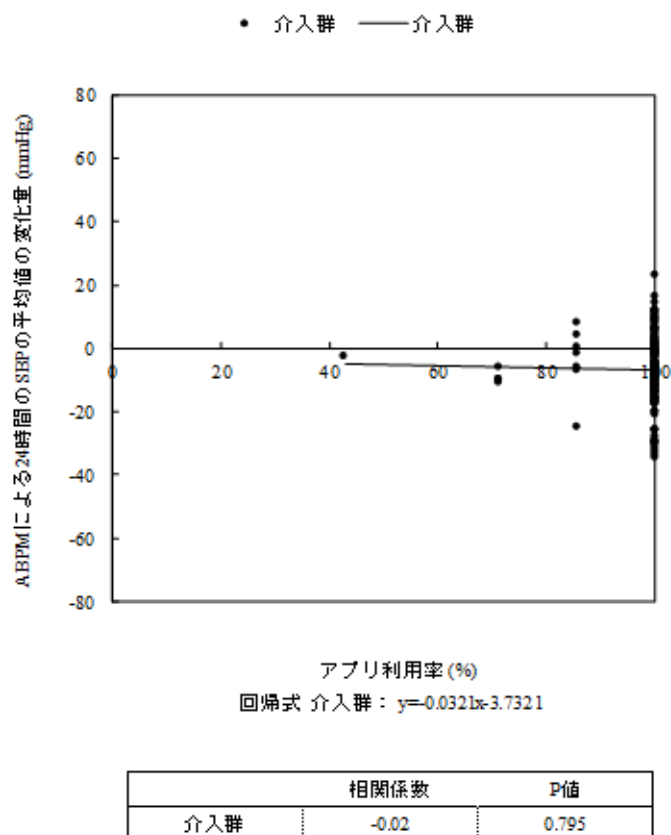


図8.1.8-11 12週時におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量とアプリ利用率との相関

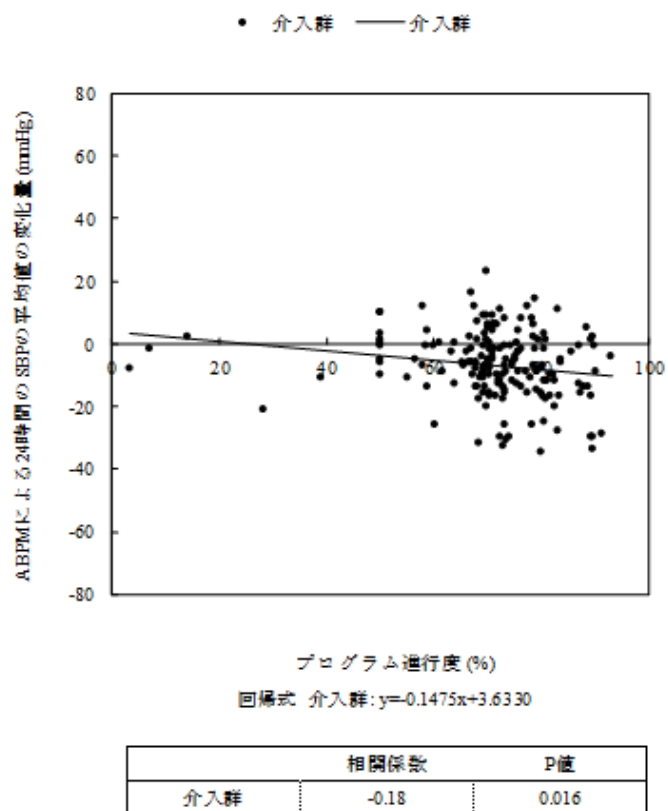


図8.1.8-12 12週時におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量とプログラム進行度との相関

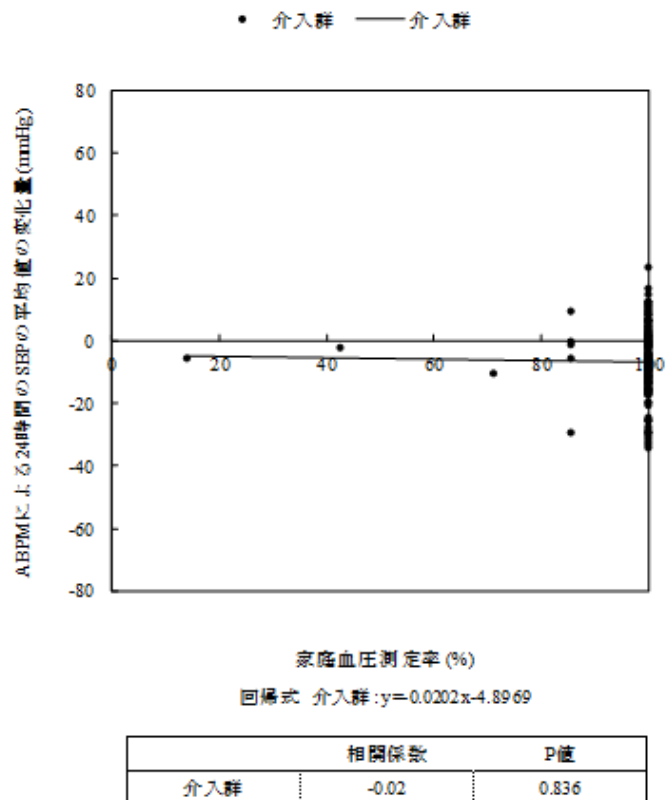
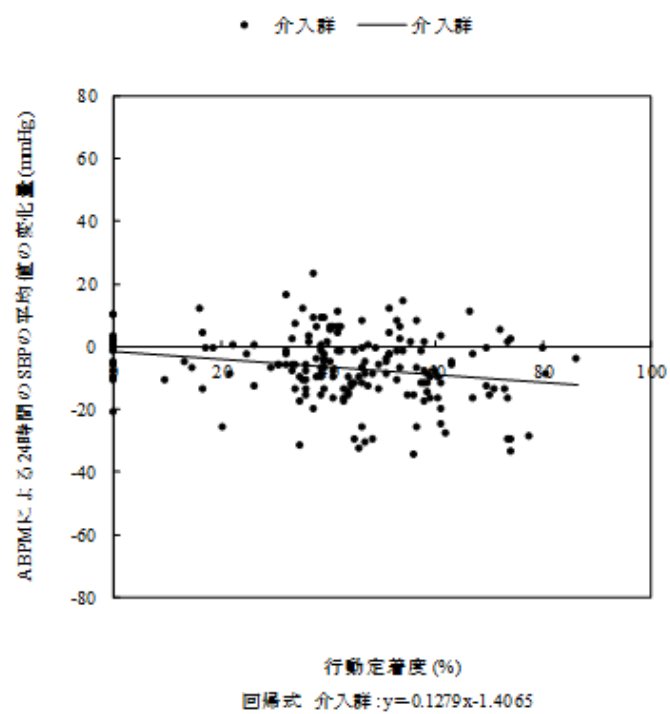
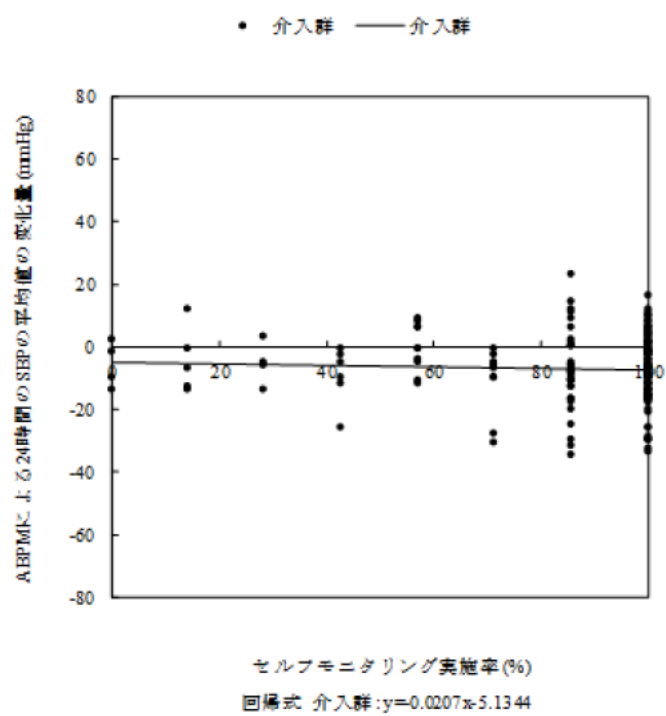


図8.1.8-13 12週時におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量と家庭血圧測定率との相関



	相関係数	P値
介入群	-0.23	0.002

図8.1.8-14 12週時におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量と行動定着度との相関



	相関係数	P値
介入群	-0.05	0.522

図8.1.8-15 12週時におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量とセルフモニタリング実施率との相関

(8) 被験者背景別の層別解析

BMI、年齢、ベースライン時診察室安静時脈拍、ベースライン時ABPM脈圧、ベースライン時診察室安静時坐位血圧SBP及びDBP、ベースライン時家庭血圧SBP及びDBP並びに起床時及び就寝前を層別因子として、治験登録後12週時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値について層別解析を行った結果を表8.1.8-23に示した。

年齢（55歳未満）、ベースライン時のABPM脈圧（70 mmHg以上）、ベースライン時の診察室安静坐位血圧SBP（160 mmHg未満）及びベースライン時の診察室安静坐位血圧SBP及びDBP（SBP 160 mmHg以上又はDBP 90 mmHg以上）において、介入群は対照群に比べて血圧の低下に統計学的な有意差が認められた。統計学的な有意差が認められた項目について以下に詳細を記載した。

年齢（55歳未満）について、介入群のベースライン時は 144.8 ± 10.91 mmHg、治験登録後12週時点は 137.3 ± 11.27 mmHg、変化量は -7.3 ± 10.76 mmHg、対照群のベースライン時は 144.7 ± 9.97 mmHg、治験登録後12週時点は 140.1 ± 11.86 mmHg、変化量は -4.0 ± 10.36 mmHg（ $p=0.030$ ）であった。

ベースライン時のABPM脈圧（70 mmHg以上）について、介入群のベースライン時は 176.7 ± 4.73 mmHg、治験登録後12週時点は 144.7 ± 3.06 mmHg、変化量は -32.0 ± 2.65 mmHg、対照群のベースライン時は 156.4 ± 12.36 mmHg、治験登録後12週時点は 150.8 ± 8.14 mmHg、変化量は -5.6 ± 4.98 mmHg（ $p<0.001$ ）であった。

ベースライン時の診察室安静坐位血圧SBP（160 mmHg未満）について、介入群のベースライン時は 142.4 ± 9.35 mmHg、治験登録後12週時点は 135.8 ± 11.50 mmHg、変化量は -6.9 ± 11.23 mmHg、対照群のベースライン時は 142.7 ± 9.32 mmHg、治験登録後12週時点は 138.7 ± 12.08 mmHg、変化量は -4.1 ± 10.17 mmHg（ $p=0.040$ ）であった。

ベースライン時の診察室安静坐位血圧SBP及びDBP（SBP 160 mmHg以上又はDBP 90 mmHg以上）について、介入群のベースライン時は 144.8 ± 10.53 mmHg、治験登録後12週時点は 137.6 ± 11.55 mmHg、変化量は -7.0 ± 10.75 mmHg、対照群のベースライン時は 145.4 ± 10.58 mmHg、治験登録後12週時点は 140.0 ± 12.42 mmHg、変化量は -4.5 ± 10.36 mmHg（ $p=0.040$ ）であった。

表8.1.8-23 層別解析：治験登録後12週時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値（1）

項目	カテゴリ	時期	介入群/対照群	症例数	ABPMによる24時間のSBPの平均値(mmHg)								検定統計量 ¹⁾	p値 ¹⁾
					平均値	標準偏差	最小値	下四分位値	中央値	上四分位値	最大値			
BMI (kg/m ²)	< 25	ベースライン時	介入群	92	143.4	9.54	130	136	141.5	148	175			
			対照群	91	143.4	9.83	130	135	142	149	178			
		治験登録後12週時点	介入群	84	137.0	11.45	107	130	135.5	146	163			
			対照群	82	137.1	11.55	111	130	137	145	173			
		変化量	介入群	84	-6.4	9.92	-35	-12	-7	-0.5	23	-0.895	0.372	
			対照群	82	-5.1	9.75	-33	-12	-5	1	19			
	25 ≤	ベースライン時	介入群	106	145.1	11.13	130	136	144.5	151	182			
			対照群	99	146.4	10.86	130	136	147	153	174			
		治験登録後12週時点	介入群	93	137.8	11.80	111	129	138	146	170			
			対照群	87	141.7	12.71	117	131	142	151	169			
		変化量	介入群	93	-7.4	11.43	-34	-14	-6	0	16	-1.741	0.083	
			対照群	87	-4.5	10.92	-35	-10	-5	1	22			
年齢 (歳)	< 55	ベースライン時	介入群	106	144.8	10.91	130	136	142	153	175			
			対照群	113	144.7	9.97	130	136	144	151	171			
		治験登録後12週時点	介入群	91	137.3	11.27	107	130	136	146	170			
			対照群	99	140.1	11.86	116	132	139	146	173			
		変化量	介入群	91	-7.3	10.76	-35	-13	-7	-1	16	-2.184	0.030	
			対照群	99	-4.0	10.36	-35	-10	-4	3	22			
	55 ≤	ベースライン時	介入群	93	143.6	9.87	130	136	143	148	182			
			対照群	78	145.3	11.14	130	137	143	152	178			
		治験登録後12週時点	介入群	87	137.5	11.95	111	129	138	147	166			
			対照群	71	138.6	12.94	111	128	137	149	166			
		変化量	介入群	87	-6.5	10.68	-34	-14	-6	1	23	-0.400	0.690	
			対照群	71	-5.8	10.24	-33	-13	-6	0	19			
ベースライン時 診察室安静時 脈拍 (beats/min)	< 75	ベースライン時	介入群	100	144.7	10.37	130	136	144	151	182			
			対照群	95	146.1	10.42	130	137	145	154	178			
		治験登録後12週時点	介入群	88	138.5	10.74	111	130	138	146	166			
			対照群	85	140.8	11.56	111	132	139	149	173			
		変化量	介入群	88	-6.7	10.87	-34	-12	-5	0	14	-1.377	0.170	
			対照群	85	-4.6	9.26	-33	-10	-5	0	17			
	75 ≤	ベースライン時	介入群	99	143.8	10.51	130	136	141	148	175			
			対照群	96	143.8	10.38	130	135	141.5	151	174			
		治験登録後12週時点	介入群	90	136.2	12.29	107	128	135	146	170			
			対照群	85	138.3	12.96	116	129	138	146	167			
		変化量	介入群	90	-7.1	10.59	-35	-14	-8.5	0	23	-1.337	0.183	
			対照群	85	-4.9	11.34	-35	-12	-5	2	22			
ベースライン時 ABPM 朝 (mmHg)	< 70	ベースライン時	介入群	196	143.8	9.68	130	136	142	148.5	175			
			対照群	186	144.6	10.24	130	136	143	151	178			
		治験登録後12週時点	介入群	175	137.2	11.63	107	129	136	146	170			
			対照群	165	139.2	12.27	111	131	138	147	173			
		変化量	介入群	175	-6.5	10.26	-35	-13	-6	0	23	-1.572	0.117	
			対照群	165	-4.7	10.45	-35	-11	-5	1	22			
	70 ≤	ベースライン時	介入群	3	176.7	4.73	173	173	175	182	182			
			対照群	5	156.4	12.36	140	152	156	160	174			
		治験登録後12週時点	介入群	3	144.7	3.06	142	142	144	148	148			
			対照群	5	150.8	8.14	141	147	150	153	163			
		変化量	介入群	3	-32.0	2.65	-34	-34	-33	-29	-29	-8.323	<0.001	
			対照群	5	-5.6	4.98	-11	-10	-5	-3	1			

表8.1.8-23 層別解析：治験登録後12週時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値（2）

項目	カテゴリ	時期	介入群 対照群	症例数	ABPMによる24時間のSBPの平均値(mmHg)							検定 統計量 ¹⁾	p値 ¹⁾
					平均値	標準 偏差	最小値	下四分 位値	中央値	上四分 位値	最大値		
ベースライン時 診察室安静坐位血圧 SBP (mmHg)	<160	ベースライン時	介入群	143	142.4	9.35	130	135	141	148	175		
			対照群	136	142.7	9.32	130	135	141.5	149	174		
		治験登録後 12週時点	介入群	128	135.8	11.50	107	128.5	134.5	143.5	170		
			対照群	126	138.7	12.08	111	130	138	147	167		
		変化量	介入群	128	-6.9	11.23	-35	-14	-6	0	23	-2.067	0.040
			対照群	126	-4.1	10.17	-33	-11	-4.5	3	22		
	160<=	ベースライン時	介入群	56	148.9	11.60	130	140.5	147	157	182		
			対照群	55	150.4	11.09	130	140	152	159	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	50	141.5	10.81	115	134	143	148	163		
			対照群	44	141.7	12.84	117	132.5	140	149.5	173		
		変化量	介入群	50	-6.9	9.33	-34	-11	-7	-1	11	-0.207	0.836
			対照群	44	-6.4	10.68	-35	-12	-5	-0.5	17		
ベースライン時 診察室安静坐位血圧 DBP (mmHg)	<100	ベースライン時	介入群	110	142.5	9.68	130	135	141	147	175		
			対照群	89	143.3	9.73	130	135	141	150	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	99	136.6	11.90	107	129	136	144	170		
			対照群	84	138.9	11.41	111	131	138	146	166		
		変化量	介入群	99	-6.2	11.36	-35	-13	-6	1	23	-1.238	0.217
			対照群	84	-4.2	10.10	-33	-10.5	-5	3	18		
	100<=	ベースライン時	介入群	89	146.4	10.96	130	138	145	154	182		
			対照群	102	146.4	10.85	130	138	144.5	156	174		
		治験登録後 12週時点	介入群	79	138.4	11.16	120	130	138	147	166		
			対照群	86	140.1	13.17	116	131	139	149	173		
		変化量	介入群	79	-7.8	9.80	-34	-14	-7	-1	10	-1.605	0.110
			対照群	86	-5.3	10.57	-35	-11	-4.5	0	22		
ベースライン時 診察室安静坐位血圧 SBP・DBP (mmHg)	160<= SBPまたは 90<= DBP	ベースライン時	介入群	180	144.8	10.53	130	136.5	143	150.5	182		
			対照群	171	145.4	10.58	130	136	144	152	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	161	137.6	11.55	107	130	138	146	170		
			対照群	151	140.0	12.42	111	131	139	149	173		
		変化量	介入群	161	-7.0	10.75	-35	-13	-6	0	23	-2.059	0.040
			対照群	151	-4.5	10.36	-35	-10	-4	1	22		
	それ以外	ベースライン時	介入群	19	139.5	8.17	130	132	138	146	157		
			対照群	20	141.3	8.48	130	134	140	149	162		
		治験登録後 12週時点	介入群	17	134.8	11.88	117	129	130	144	159		
			対照群	19	135.5	10.85	119	127	131	144	158		
		変化量	介入群	17	-5.8	10.53	-26	-11	-8	-1	14	0.098	0.922
			対照群	19	-6.1	10.22	-21	-13	-7	0	14		
ベースライン時 家庭血圧SBP(起床時) (mmHg)	<145	ベースライン時	介入群	79	139.6	6.83	130	134	138	144	166		
			対照群	54	139.0	6.91	130	133	138.5	143	160		
		治験登録後 12週時点	介入群	70	132.0	8.77	111	127	132	138	156		
			対照群	51	133.4	10.19	116	126	132	139	158		
		変化量	介入群	70	-7.3	9.06	-30	-13	-8	-1	14	-0.908	0.366
			対照群	51	-5.7	9.30	-23	-12	-7	0	19		
	145<=	ベースライン時	介入群	88	147.8	11.25	130	138.5	147	156	182		
			対照群	104	147.7	10.84	130	138	147	156	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	78	142.5	10.71	119	135	144	150	170		
			対照群	89	142.1	12.24	111	133	142	150	173		
		変化量	介入群	78	-5.1	10.21	-34	-10	-5	1	23	-0.383	0.702
			対照群	89	-4.5	10.76	-35	-10	-4	2	17		

表8.1.8-23 層別解析：治験登録後12週時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値（3）

項目	カテゴリ	時期	介入群 対照群	症例数	ABPMによる24時間のSBPの平均値(mmHg)							検定 統計量 ¹⁾	p値 ²⁾
					平均値	標準 偏差	最小値	下側四分 位値	中央値	上側四分 位値	最大値		
ベースライン時 家庭血圧DBP (起床時) (mmHg)	< 90	ベースライン時	介入群	55	141.0	7.36	130	136	140	146	161		
			対照群	35	140.8	10.12	130	132	137	149	163		
		治験登録後 12週時点	介入群	50	134.3	10.37	111	129	132.5	142	156		
			対照群	33	133.5	11.14	117	126	131	139	165		
		変化量	介入群	50	-6.9	9.42	-30	-13	-7	-1	12	-0.074	0.941
			対照群	33	-6.8	8.67	-23	-11	-7	-3	19		
	90 ≤	ベースライン時	介入群	112	145.4	11.15	130	136	145	151	182		
			対照群	123	145.9	10.38	130	137	144	153	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	98	139.3	11.17	117	132	138	147	170		
			対照群	107	140.6	12.12	111	133	139	148	173		
		変化量	介入群	98	-5.7	9.87	-34	-12	-6	1	23	-0.934	0.352
			対照群	107	-4.4	10.65	-35	-10	-4	4	17		
ベースライン時 家庭血圧SBP、DBP (起床時) (mmHg)	145 ≤ SBPまたは 90 ≤ DBP	ベースライン時	介入群	132	145.3	10.69	130	136.5	144.5	151	182		
			対照群	138	146.0	10.41	130	137	144	153	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	117	139.4	10.77	117	132	138	147	170		
			対照群	121	140.5	11.98	111	133	139	147	173		
		変化量	介入群	117	-5.7	9.59	-34	-10	-6	0	23	-0.757	0.450
			対照群	121	-4.7	10.37	-35	-10	-4	2	17		
	それ以外	ベースライン時	介入群	35	138.7	6.12	130	134	138	142	155		
			対照群	20	136.0	6.17	130	131	134	139	151		
		治験登録後 12週時点	介入群	31	130.8	9.86	111	124	130	138	156		
			対照群	19	129.3	9.19	117	121	130	131	154		
		変化量	介入群	31	-8.0	10.10	-30	-15	-9	-1	12	-0.429	0.670
			対照群	19	-6.7	9.39	-23	-12	-9	-2	19		
ベースライン時 家庭血圧SBP (就寝前) (mmHg)	< 145	ベースライン時	介入群	98	141.2	8.16	130	136	139.5	146	170		
			対照群	93	140.8	8.53	130	134	140	145	165		
		治験登録後 12週時点	介入群	86	134.2	9.81	111	128	133.5	142	156		
			対照群	85	134.9	10.18	116	128	135	142	158		
		変化量	介入群	86	-6.7	9.32	-30	-13	-6.5	-1	12	-0.769	0.443
			対照群	85	-5.6	9.36	-32	-11	-6	0	18		
	145 ≤	ベースライン時	介入群	62	148.2	11.97	130	140	147.5	156	182		
			対照群	66	149.9	11.18	130	141	149.5	159	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	56	142.4	11.85	119	133	143.5	151.5	170		
			対照群	57	144.7	12.38	111	135	144	154	169		
		変化量	介入群	56	-5.7	10.56	-34	-11	-6.5	-0.5	23	-0.554	0.581
			対照群	57	-4.5	11.53	-35	-11	-4	4	19		
ベースライン時 家庭血圧DBP (就寝前) (mmHg)	< 90	ベースライン時	介入群	87	142.2	8.60	130	136	140	147	170		
			対照群	80	141.4	9.03	130	134	140	148.5	163		
		治験登録後 12週時点	介入群	76	135.3	10.18	111	128.5	135	142.5	156		
			対照群	74	136.6	11.13	116	128	135	146	165		
		変化量	介入群	76	-6.6	10.14	-30	-12.5	-7	0	23	-1.175	0.242
			対照群	74	-4.7	9.54	-23	-11	-5.5	0	19		
	90 ≤	ベースライン時	介入群	73	145.9	11.90	130	135	145	154	182		
			対照群	79	147.8	11.32	130	138	146	157	178		
		治験登録後 12週時点	介入群	66	139.9	12.20	117	132	138.5	149	170		
			対照群	68	141.4	12.64	111	133	140.5	149	169		
		変化量	介入群	66	-6.0	9.46	-34	-11	-6	-1	16	-0.156	0.876
			対照群	68	-5.7	11.04	-35	-12	-5	1.5	16		

表8.1.8-23 層別解析：治験登録後12週時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値（4）

項目	カテゴリ	時期	介入群/ 対照群	症例数	ABPMによる24時間のSBPの平均値(mmHg)								検定 統計量 ¹⁾	p値 ¹⁾
					平均値	標準 偏差	最小値	下側四分 位値	中央値	上側四分 位値	最大値			
ベースライン時 家庭血圧SBP、DBP (就寝前) (mmHg)	145 ≤ SBPまたは 90 ≤ DBP	ベースライン時	介入群	86	146.2	11.70	130	136	145.5	155	182			
			対照群	94	147.8	10.99	130	138	146	157	178			
		治験登録後 12週時点	介入群	78	140.2	11.81	117	132	138.5	149	170			
			対照群	83	141.6	12.42	111	133	142	150	169			
		変化量	介入群	78	-5.8	9.61	-34	-11	-7	-1	23	-0.164	0.870	
			対照群	83	-5.6	11.00	-35	-12	-5	1	19			
	それ以外	ベースライン時	介入群	74	141.2	7.80	130	136	139	146	170			
			対照群	65	139.9	8.32	130	133	139	145	163			
		治験登録後 12週時点	介入群	64	134.1	9.91	111	128	133.5	142	156			
			対照群	59	135.0	10.50	116	127	134	144	158			
		変化量	介入群	64	-6.8	10.09	-30	-13.5	-6	0	12	-1.292	0.199	
			対照群	59	-4.6	9.17	-23	-11	-4	0	18			

1) 対応のt検定

8.1.9 安全性

(1) 有害事象

安全性解析対象集団は介入群200例、対照群194例であった。治験登録後12週まで及び治験登録後24週までの有害事象の発現例数及び発現件数をそれぞれ表8.1.9-1及び表8.1.9-2に示した。

治験登録後12週までに発現した有害事象の発現例数は、介入群71例（35.5%）、対照群40例（20.6%）であった。また、治験登録後24週までに発現した有害事象の発現例数は、介入群91例（45.5%）、対照群54例（27.8%）で、介入群の方が多かった。

治験登録後12週までにおいて、死亡はなく、その他の重篤な有害事象の発現割合は、両群とも0.5%（1/200例及び1/194例、各1件）であった。治験又は治験機器の中止に至った有害事象の発現割合は、両群とも0.5%（1/200例及び1/194例、各1件）であった。その他の重篤な有害事象について、介入群の1例は、既往歴はなく、合併症として脂質異常症及び肥満症を有していた6■歳の男性である。治験登録後5日目に中程度の肺塞栓症を発現し、治療のために病院又は診療所への入院が必要となった。転帰については、事象発現175日後に回復している。対照群の1例は、既往歴はなく、合併症としてT波平低化、高尿酸血症及び脂質異常症を有していた6■歳の男性である。治験登録後84日目にリンパ腫治療のために被験者より治験中止の申し出があった。なお、当該症例の有害事象は程度高度と判断され、治験又は治験機器の中止に至った。治験又は治験機器の中止に至った有害事象を発現した介入群の1例は、既往歴はなく、合併症として頭痛及び花粉症を有していた4■歳の女性である。治験登録後75日目に、狭心症を発現したため治験責任医師又は治験分担医師により治験中止が必要と判断された。転帰については、事象発現4日後に軽快した。

治験登録後24週までにおいて、死亡・その他の重篤な有害事象は、介入群及び対照群とも治験登録後12週時点までに発現した症例と同一であった。程度高度の有害事象について、対照群においてその他の重篤な症例以外に3例発現した。最初の1例は、既往歴はなく、合併症として肝機能障害、高尿酸血症、不眠症及び花粉症を有していた5■歳の男性である。治験登録後144日目に高度の視力障害を発現し、被験者より治験中止の申し出があった。転帰については、事象発現後8日時点で未回復であった。次の1例は、既往歴はなく、合併症として花粉症を有していた6■歳の男性である。治験登録後105日目に頭蓋内動脈瘤を発現し、治験責任医師又は治験分担医師により治験中止が必要と判断された。転帰については、事象発現後33日時点で未回復であった。最後の1例は、既往歴及び合併症を有していなかった5■歳の男性である。治験登録後101日目に喘息を発現し、被験者より治験中止の申し出があった。転帰については、事象発現後75日時点で未回復であった。治験又は治験機器の中止に至った有害事象は、程度高度の有害事象を発現した3例と同一であった。

なお、すべての有害事象について、治験機器との因果関係は否定された。

表8.1.9-1 治験登録後12週までの有害事象の発現例数・件数

	介入群 200例		対照群 194例	
	発現件数	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)
有害事象	135	71(35.5)	58	40(20.6)
死亡・その他の重篤な有害事象	1	1(0.5)	1	1(0.5)
程度高度の有害事象	0	0(0.0)	1	1(0.5)
治験もしくは治験機器の中止に至った有害事象	1	1(0.5)	1	1(0.5)

表8. 1. 9-2 治験登録後24週までの有害事象の発現例数・件数

	薬物療法有				薬物療法無				全体			
	介入群 78例		対照群 87例		介入群 122例		対照群 107例		介入群 200例		対照群 194例	
	発現 件数	発現 例数 (%)	発現 件数	発現 例数 (%)	発現 件数	発現 例数 (%)	発現 件数	発現 例数 (%)	発現 件数	発現 例数 (%)	発現 件数	発現 例数 (%)
有害事象	77	38 (48.7)	35	24 (27.6)	151	53 (43.4)	49	30 (28.0)	228	91 (45.5)	84	54 (27.8)
死亡・その他の重篤な有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	1	1 (0.9)	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)
程度高度の有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (3.7)	0	0 (0.0)	4	4 (2.1)
治験もしくは治験機器の中止に至った有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	4	4 (3.7)	1	1 (0.5)	4	4 (2.1)

治験登録後12週及び治験登録後24週までに発現した有害事象一覧（基本語（以下、PT））をそれぞれ表8. 1. 9-3及び表8. 1. 9-4に示した。

治験期間を通し、介入群において発現割合が特に高かった有害事象は、上咽頭炎12.0%（24/200例、34件）、頭痛8.0%（16/200例、25件）、背部痛5.0%（10/200例、10件）及び下痢4.5%（9/200例、11件）であった。

表8. 1. 9-3 治験登録後12週までに発現した有害事象一覧：発現例数（%）

SOC	PT	介入群 200例	対照群 194例
合計		71 (35.5)	40 (20.6)
心臓障害		2 (1.0)	0 (0.0)
	狭心症	1 (0.5)	0 (0.0)
	心血管障害	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害		0 (0.0)	1 (0.5)
	結膜出血	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害		14 (7.0)	9 (4.6)
	腹部膨満	1 (0.5)	0 (0.0)
	腹痛	2 (1.0)	1 (0.5)

	上腹部痛	3 (1. 5)	1 (0. 5)
	便秘	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	齲齒	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	下痢	6 (3. 0)	1 (0. 5)
	胃炎	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	胃食道逆流性疾患	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	痔核	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	歯の発育障害	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	歯痛	2 (1. 0)	1 (0. 5)
	嘔吐	1 (0. 5)	0 (0. 0)
一般・全身障害および投与部位の状態		6 (3. 0)	0 (0. 0)
	胸痛	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	疲労	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	倦怠感	2 (1. 0)	0 (0. 0)
	発熱	3 (1. 5)	0 (0. 0)
肝胆道系障害		2 (1. 0)	3 (1. 5)
	肝機能異常	2 (1. 0)	3 (1. 5)
免疫系障害		1 (0. 5)	0 (0. 0)
	アナフィラキシー反応	1 (0. 5)	0 (0. 0)
感染症および寄生虫症		30 (15. 0)	12 (6. 2)
	蜂巣炎	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	膀胱炎	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	胃腸炎	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	帯状疱疹	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	麦粒腫	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	インフルエンザ	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	上咽頭炎	23 (11. 5)	6 (3. 1)
	歯周炎	2 (1. 0)	0 (0. 0)
	咽頭炎	1 (0. 5)	2 (1. 0)
	鼻炎	1 (0. 5)	1 (0. 5)

傷害、中毒および処置合併症		4 (2. 0)	3 (1. 5)
	足骨折	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	損傷	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	靱帯捻挫	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	挫傷	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	皮膚擦過傷	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	熱中症	1 (0. 5)	0 (0. 0)
臨床検査		3 (1. 5)	0 (0. 0)
	γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	尿中血陽性	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	白血球数増加	1 (0. 5)	0 (0. 0)
代謝および栄養障害		4 (2. 0)	3 (1. 5)
	糖尿病	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	痛風	2 (1. 0)	0 (0. 0)
	高尿酸血症	2 (1. 0)	1 (0. 5)
	脂質異常症	0 (0. 0)	1 (0. 5)
筋骨格系および結合組織障害		19 (9. 5)	6 (3. 1)
	関節痛	3 (1. 5)	0 (0. 0)
	関節炎	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	背部痛	6 (3. 0)	1 (0. 5)
	関節滲出液	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	筋痙攣	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	筋骨格痛	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	筋肉痛	3 (1. 5)	2 (1. 0)
	結節性変形性関節症	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	変形性関節症	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	四肢痛	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	弾発指	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	線維筋痛	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	筋膜疼痛症候群	1 (0. 5)	0 (0. 0)

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.5)	1 (0.5)
	リンパ腫	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮膚乳頭腫	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害		12 (6.0)	3 (1.5)
	浮動性めまい	1 (0.5)	2 (1.0)
	頭部不快感	1 (0.5)	1 (0.5)
	頭痛	11 (5.5)	2 (1.0)
	片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		1 (0.5)	2 (1.0)
	血尿	0 (0.0)	1 (0.5)
	腎機能障害	1 (0.5)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害		2 (1.0)	1 (0.5)
	月経困難症	2 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (1.5)	2 (1.0)
	咳嗽	0 (0.0)	2 (1.0)
	呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)
	肺塞栓症	1 (0.5)	0 (0.0)
	上気道の炎症	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		8 (4.0)	3 (1.5)
	水疱	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)
	接触皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)
	湿疹	1 (0.5)	0 (0.0)
	ばら色秕糠疹	1 (0.5)	0 (0.0)
	そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)
	発疹	1 (0.5)	0 (0.0)
	蕁麻疹	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害		0 (0.0)	1 (0.5)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)

表8.1.9-4 治験登録後24週までに発現した有害事象一覧：発現例数（%）

SOC	PT	薬物療法有		薬物療法無		全体	
		介入群 78例	対照群 87例	介入群 122例	対照群 107例	介入群 200例	対照群 194例
合計		38(48.7)	24(27.6)	53(43.4)	30(28.0)	91(45.5)	54(27.8)
血液およびリンパ系障害		0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
	貧血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
心臓障害		0(0.0)	0(0.0)	2(1.6)	0(0.0)	2(1.0)	0(0.0)
	狭心症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
	心血管障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
眼障害		1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.9)	1(0.5)	2(1.0)
	霰粒腫	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
	結膜出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	1(0.5)
	視力障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	1(0.5)
胃腸障害		5(6.4)	5(5.7)	16(13.1)	4(3.7)	21(10.5)	9(4.6)
	腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
	腹痛	2(2.6)	0(0.0)	3(2.5)	1(0.9)	5(2.5)	1(0.5)
	上腹部痛	1(1.3)	0(0.0)	2(1.6)	1(0.9)	3(1.5)	1(0.5)
	便秘	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
	齲歯	0(0.0)	1(1.1)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.5)
	下痢	2(2.6)	1(1.1)	7(5.7)	0(0.0)	9(4.5)	1(0.5)
	胃炎	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
	胃食道逆流性疾患	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	1(0.5)	1(0.5)
	血便排泄	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
	痔核	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
	口内炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
	歯の発育障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)	1(0.5)
	歯痛	0(0.0)	1(1.1)	2(1.6)	0(0.0)	2(1.0)	1(0.5)
	嘔吐	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2(2.6)	1(1.1)	6(4.9)	0(0.0)	8(4.0)	1(0.5)

	無力症	0 (0. 0)	1 (1. 1)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	胸痛	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	疲労	1 (1. 3)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	2 (1. 0)	0 (0. 0)
	倦怠感	0 (0. 0)	0 (0. 0)	4 (3. 3)	0 (0. 0)	4 (2. 0)	0 (0. 0)
	発熱	1 (1. 3)	0 (0. 0)	3 (2. 5)	0 (0. 0)	4 (2. 0)	0 (0. 0)
肝胆道系障害		2 (2. 6)	1 (1. 1)	1 (0. 8)	3 (2. 8)	3 (1. 5)	4 (2. 1)
	肝機能異常	2 (2. 6)	1 (1. 1)	1 (0. 8)	2 (1. 9)	3 (1. 5)	3 (1. 5)
	脂肪肝	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
免疫系障		1 (1. 3)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	2 (1. 0)	0 (0. 0)
	アナフィラキシー反応	1 (1. 3)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	季節性アレルギー	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
感染症および寄生虫症		13 (16. 7)	3 (3. 4)	20 (16. 4)	12 (11. 2)	33 (16. 5)	15 (7. 7)
	蜂巣炎	1 (1. 3)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	膀胱炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	胃腸炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	2 (1. 6)	1 (0. 9)	2 (1. 0)	1 (0. 5)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	歯肉炎	0 (0. 0)	1 (1. 1)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	2 (1. 0)
	帯状疱疹	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	麦粒腫	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	インフルエンザ	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	上咽頭炎	11 (14. 1)	2 (2. 3)	13 (10. 7)	4 (3. 7)	24 (12. 0)	6 (3. 1)
	歯周炎	1 (1. 3)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	2 (1. 0)	0 (0. 0)
	咽頭炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	2 (1. 6)	2 (1. 9)	2 (1. 0)	2 (1. 0)
	鼻炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	1 (0. 9)	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	副鼻腔炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	歯感染	1 (1. 3)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
傷害、中毒および処置合併症		2 (2. 6)	2 (2. 3)	10 (8. 2)	1 (0. 9)	12 (6. 0)	3 (1. 5)
	節足動物刺傷	0 (0. 0)	0 (0. 0)	2 (1. 6)	0 (0. 0)	2 (1. 0)	0 (0. 0)
	足骨折	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	1 (0. 9)	1 (0. 5)	1 (0. 5)

	損傷	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	靱帯捻挫	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	1 (0. 9)	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	挫傷	0 (0. 0)	1 (1. 1)	2 (1. 6)	0 (0. 0)	2 (1. 0)	1 (0. 5)
	皮膚擦過傷	0 (0. 0)	1 (1. 1)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	熱中症	2 (2. 6)	0 (0. 0)	2 (1. 6)	0 (0. 0)	4 (2. 0)	0 (0. 0)
	気道内異物	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
臨床検査		2 (2. 6)	0 (0. 0)	3 (2. 5)	1 (0. 9)	5 (2. 5)	1 (0. 5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (1. 3)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	尿中血陽性	1 (1. 3)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	白血球数増加	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	肝酵素上昇	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
代謝および栄養障害		3 (3. 8)	4 (4. 6)	4 (3. 3)	2 (1. 9)	7 (3. 5)	6 (3. 1)
	糖尿病	1 (1. 3)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	痛風	1 (1. 3)	1 (1. 1)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	2 (1. 0)	1 (0. 5)
	高尿酸血症	1 (1. 3)	1 (1. 1)	2 (1. 6)	0 (0. 0)	3 (1. 5)	1 (0. 5)
	脂質異常症	0 (0. 0)	1 (1. 1)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	2 (1. 0)
	高脂血症	0 (0. 0)	1 (1. 1)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	1 (0. 5)
筋骨格系および結合組織障害		11 (14. 1)	4 (4. 6)	17 (13. 9)	4 (3. 7)	28 (14. 0)	8 (4. 1)
	関節痛	2 (2. 6)	0 (0. 0)	5 (4. 1)	0 (0. 0)	7 (3. 5)	0 (0. 0)
	関節炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	背部痛	3 (3. 8)	1 (1. 1)	7 (5. 7)	1 (0. 9)	10 (5. 0)	2 (1. 0)
	筋膜炎	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	関節滲出液	0 (0. 0)	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 9)	0 (0. 0)	1 (0. 5)
	筋痙攣	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	1 (0. 9)	1 (0. 5)	1 (0. 5)
	筋骨格痛	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)
	筋肉痛	2 (2. 6)	2 (2. 3)	5 (4. 1)	0 (0. 0)	7 (3. 5)	2 (1. 0)
	頸部痛	0 (0. 0)	0 (0. 0)	1 (0. 8)	0 (0. 0)	1 (0. 5)	0 (0. 0)

	結節性変形性関節症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	変形性関節症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
	変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	弾発指	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	線維筋痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋膜疼痛症候群	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
	リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮膚乳頭腫	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害		8 (10.3)	3 (3.4)	13 (10.7)	3 (2.8)	21 (10.5)	6 (3.1)
	浮動性めまい	1 (1.3)	1 (1.1)	1 (0.8)	2 (1.9)	2 (1.0)	3 (1.5)
	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
	頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
	頭痛	6 (7.7)	2 (2.3)	10 (8.2)	1 (0.9)	16 (8.0)	3 (1.5)
	頭蓋内動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)
	失神寸前の状態	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		0 (0.0)	2 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	血尿	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	腎機能障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害		2 (2.6)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.0)
	月経困難症	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (1.5)	1 (0.5)
	前立腺炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.8)	4 (2.0)	3 (1.5)
	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.9)	1 (0.5)	2 (1.0)
	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

	肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	上気道の炎症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害		8 (10.3)	1 (1.1)	4 (3.3)	3 (2.8)	12 (6.0)	4 (2.1)
	水疱	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚嚢腫	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
	湿疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	汗疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	ばら色秕糠疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.9)	1 (0.5)	2 (1.0)
	発疹	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
	蕁麻疹	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害		0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

(2) 不具合

不具合の発現例数および発現件数を表8.1.9-5に示した。また、不具合一覧を表8.1.9-6に示した。「予測可能性のない不具合」は登録時12週までに21.0% (42/200例、47件)、登録時24週までに24.0% (48/200例、57件) であった。このうち、スマートフォンと家庭血圧計とのペアリング関連の不具合が36件と最も多かった。

なお、いずれの不具合についても、重篤な不具合又は健康被害のおそれにつながる不具合は発生しなかった。

表8.1.9-5 不具合発現例数および件数

	介入群 200例			
	治験登録後12週時までに発現		治験登録後24週時までに発現	
	発現件数	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)
不具合	47	42(21.0)	57	48(24.0)
重篤な不具合	0	0(0.0)	0	0(0.0)
予測可能性のない不具合	47	42(21.0)	57	48(24.0)
健康被害発生のおそれのある不具合	0	0(0.0)	0	0(0.0)

表8.1.9-6 不具合一覧

被験者識別コード	不具合の内容
■	家庭血圧計とのペアリング不良※
■	HERBとスマートフォンのBluetooth接続エラーにより血圧データの収集ができない※
■	HERBとスマートフォンのBluetooth接続エラーにより血圧データの収集ができない※
■	家庭血圧計とアプリの接続不良※
■	家庭血圧計とアプリの接続不良※
	家庭血圧の手入力値について編集の際、測定機会（起床時・就寝前）のポイントのうち、1ポイントのみを編集（削除）しようとする、同測定機会のポイントがすべて消える
■	Bluetooth接続不良※
■	Bluetooth接続不良※
	体重入力不良
■	利用規約表示不良
■	Bluetooth接続不良※
■	Bluetooth接続不良※

	体重入力不良
■	振り返りの重複表示
■	Bluetooth接続不良※
■	Bluetooth接続不良※
■	次回来院日の西暦を修正することができない
■	家庭血圧計とアプリがペアリングできなかった。※
■	家庭血圧計とアプリがペアリングできなかった。※
■	家庭血圧計とアプリが接続できなかった※
■	アプリ起動の不具合
■	家庭血圧計とアプリがペアリングできなかった。※
■	HERBアプリとのペアリング不可※
■	ペアリング不可※
■	ペアリング不可※
■	HERBとのペアリング不可※
■	HERBとのペアリング不可※
■	Herbとのペアリング不可※
■	ペアリング不可※
	ペアリング不可※
■	ペアリング不可※
■	ペアリング不能※
■	血圧のデータがアプリに反映されない※
■	トップページの行動目標が表示されなくなった。
■	生年月日入力時、月が選択できない
■	家庭血圧データがアプリに反映されない※
■	アプリインストール後血圧計とのペアリング不良※
■	血圧保存データが消える
	手入力画面での血圧データの同期不可
■	次回受診日の日付選択不可
	ペアリング不可※
■	ペアリング不可※

■	アプリ更新後、起動できなくなった。
■	血圧データの同期不可※
■	ペアリング不可※
■	血圧データ画面で文字が重なっている
	「外来の記録」次回受診日で選択した年月日が表示されない
■	次回来院日の日付が表示されない
	血圧測定値を認識しているはずだが再測定指示が出る
■	塩分摂取量グラフの座標が正しくない
■	血圧データがとばない※
■	起床時データの消去
■	取り組みに関する指示が表示されなくなった
■	患者アプリとBluetooth内蔵血圧計との連携不良※
	アプリが起動しない
■	患者アプリとBluetooth内蔵血圧計との連携不良※
■	血圧計とHERBアプリの接続不良※

※：スマートフォンと家庭血圧計とのペアリング関連の不具合

8.2 考察及び結論

(1) 主要評価項目及び24時間収縮期血圧の変化

主要評価項目である治験登録後12週時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値の介入群及び対照群のベースラインからの変化量はそれぞれ -6.9 ± 10.70 mmHg、 -4.7 ± 10.32 mmHgであった。また、調整平均における群間差の推定値は -2.4 mmHg (95%信頼区間 $-4.5 \sim -0.3$) であり、本品の優越性が確認された。この結果はPPSにおいても同様であった。また、両群間の差は12週目以降の薬物治療（降圧剤）の有無に関わらず24週まで維持された。

心血管イベントの相対的なリスク低減は、心血管疾患の診断歴の有無にかかわらず、また、血圧値が正常または高正常値であっても、収縮期血圧を5 mmHg下げることによって主要心血管イベントのリスクが約10%減少することが示されている¹⁵⁾。また、治療によって達成された血圧降下の大きさに比例することが示されている¹⁶⁾。本品の継続的な治療効果を考えると、降圧目標を達成できない患者の心血管疾患の抑制に役立つ可能性がある。さらに、24時間SBPの治療効果の群間差は、評価したサブグループで一貫していたことから、年齢、性別、肥満度などが異なる患者に対しても有効性が示唆された。

(2) 24時間の血圧低下プロフィール

介入群は、24時間を通して一貫した血圧低下（昼間と夜間の両方の血圧）を示した。24時間持続した血圧を低下させる効果は、塩分摂取を制限した研究と同様の結果であった¹⁷⁾。24時間の血圧低下を示すことは、心血管リスクの高い患者、特に夜間高血圧や早朝高血圧の患者にとって、臨床的に重要な意味を持つとされている¹⁸⁾。

であり、いずれの集団においても24時間の血圧低下が確認された（別添資料へ - 1）。

経口降圧剤治療の重要な課題の1つに、1日1回（通常は朝）の投与スケジュールと薬物動態学的な薬物クリアランスのために、夜間から早朝にかけての薬物濃度が相対的に減少し、早朝高血圧の治療に不十分な場合があるとされている¹⁹⁾。そのため、本品を利用した生活習慣の修正による継続的な治療効果は、薬物療法が十分ではない患者、又は薬物療法を継続できない患者の血圧コントロール不良を軽減する上で重要な役割を果たすことが期待できる。

(3) 家庭血圧低下の意義

登録後12週時点における起床時の家庭血圧SBPにおいて、介入群の変化量 -9.7 ± 11.19 mmHgに対し、対照群の変化量は -5.3 ± 10.07 mmHgであり、有意な差が認められた ($p < 0.001$)。また、この効果は、登録後24週まで持続した。

本邦の心血管リスクのある患者を対象としたJ-HOP研究では、起床時の家庭収縮期血圧は脳卒中の独立した危険因子であるとされており²⁰⁾、10 mmHgの増加で脳卒中リスク36%の増加を説明する。したがって、本品による起床時の家庭収縮期血圧の約10 mmHgの低下は、心血管疾患を減少させる臨床的意義があると考えられる。

(4) 本治験における対照群の意義

本治験では、介入群と対照群のいずれにおいても、ベースラインからの有意な血圧低下が認められた。本治験では、

通常の臨床現場で行われている標準治療よりも強い介入がされたものであると考えられる。

最近のメタアナリシスでも示されているように、血圧の自己測定だけでは、血圧の低下やコントロールの改善にはつながらないが、医師、薬剤師、患者による、教育、生活習慣のカウンセリングなどを併用することで、臨床的に有意な血圧の低下が得られ、少なくとも12ヵ月間は持続することが示されており²¹⁾、本治験における対照群の降圧効果は同様であった。その上で、介入群は対照群に比べ家庭血圧においても有意な差を示しており、本品の有効性は高いと示唆された。

(5) 治療アプリによる降圧効果のメカニズム

本品は患者アプリと医師アプリにより構成されており、ガイドラインで推奨されている生活習慣の修正項目（減塩、減量、運動、節酒）並びに睡眠及びストレスに対し、知識の習得、行動の実践、行動の習慣化のプログラムを提供するシステムである。

治験期間を通してアプリの利用及び家庭血圧の測定は継続された。

このうち、

ことが示唆された。

また、

と考える。

があり²²⁾、ガイドラインにおいては、

、医師はこれまで経時的に得ることの難しかった診療時間外の患者の生活に関する情報を取得することができる。そのため、本品は医師と患者の間にある情報や知識の不均衡を是正させ、良好なコンコーダンスを与えることが期待される。

(6) 安全性

安全性解析対象集団394例（介入群200例、対照群194例）の有害事象発現状況及び件数について、登録時から治験登録後12週時点までに発現した有害事象の発現割合は、介入群35.5%（71/200例、135件）、対照群20.6%（40/194例、58件）であった。また、登録時から治験登録後24週時点までに発現した有害事象の薬物療法有無別の発現割合について、薬物療法有では、介入群48.7%（38/78例、77件）、対照群27.6%（24/87例、35件）であり、薬物療法無では、介入群43.3%（53/122例、151件）、対照群2

8.0% (30/107例、49件) であった。これらのすべての有害事象において治験機器との因果関係が否定された。

いずれも介入群での有害事象の発現割合が高かった。特に、治験期間を通して介入群において発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎12.0% (24/200例、34件)、頭痛8.0% (16/200例、25件)、背部痛5.0% (10/200例、10件) 及び下痢4.5% (9/200例、11件) であった。介入群での有害事象の発現割合の高さは、被験者が患者アプリに自身の状況を普段から症状を記録する過程で、自身の身体について客観視する機会が増え、結果的に医療機関にて担当する医師への報告数が増加したことが要因であると考えられた。

また、健康被害発生のおそれのある不具合はなく、スマートフォンと家庭血圧計とのペアリング関連が57件中36件と最も多かったが、安全性に影響するものではなかった。

以上、本治験の結果から、本品による有効性及び安全性が確認された。本品を用いた高血圧治療は非薬物療法の効果を高め、本態性高血圧症患者の生活習慣の修正を継続的にサポートし、心血管疾患のイベントの抑制効果、及び薬物治療の遅延又は回避が可能であることが示唆された。

8.3 引用文献

- 1) Kario K, Nomura A, Kato A, et al. Digital therapeutics for essential hypertension using a smartphone application: A randomized, open-label, multicenter pilot study. *J Clin Hypertens*. 2021;00:1-12.
- 2) 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン2019. 2019.
- 3) Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47:833-9.
- 4) Itani O, Kaneita Y, Tokiya M, et al. Short sleep duration, shift work, and actual days taken off work are predictive life-style risk factors for new-onset metabolic syndrome: a seven-year cohort study of 40,000 male workers. *Sleep Med*. 2017;39:87-94.
- 5) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-24.
- 6) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
- 7) Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083-93.
- 8) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16:971-5.
- 9) Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
- 10) Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hyp

ertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997;95:1464-70.

11) Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000;18:847-54.

12) Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.

13) Satoh M, Maeda T, Hoshida S, et al. Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis). *Hypertens Res*. 2019;42:807-16.

14) Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73:e35-e66.

15) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1625-36.

16) Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et.al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.

17) Nakano M, Eguchi K, Sato T, et al. Effect of Intensive Salt-Restriction Education on Clinic, Home, and Ambulatory Blood Pressure Levels in Treated Hypertensive Patients During a 3-Month Education Period: *J Clin Hypertens*. 2016;18:385-92.

18) Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: The practitioner-based nationwide JAMP Study. *Circulation*. 2020; 142: 1810-1820.

19) Kario K, Kim BK, Aoki J, et al. Renal Denervation in Asia: Consensus Statement of the Asia Renal Denervation Consortium. *Hypertension*. 2020;75:590-602.

20) Hoshida S, Yano Y, Haimoto H, et al. Morning and Evening Home Blood Pressure and Risks of Incident Stroke and Coronary Artery Disease in the Japanese General Practice Population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. J-HOP Study Group. *Hypertension*. 2016;68:54-61.

21) Katherine L. Tucker, James P. Sheppard, Richard Steven, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;19:14:e1002389.

22) 堀翔太、藤本修平、杉田翔, 他. 患者のヘルスリテラシーに対する介入の効果: ランダム化比較試験のシステマティックレビュー. *日本プライマリ・ケア連合学会誌*. 2018;41:100-109.