

令和 7 年 7 月 18 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 器 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] 腎神経焼灼術用カテーテル（新設予定）
超音波手術器
[販 売 名] Paradise システム
[申 請 者] 大塚メディカルデバイス株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 8 月 23 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 7 月 18 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 7 年とし、次の条件を付することが適当である。

承認条件

1. 高血圧治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

令和7年7月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別]: 器 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称]: 新設予定
[販 売 名]: Paradise システム
[申 請 者]: 大塚メディカルデバイス株式会社
[申請年月日]: 令和6年8月23日
[特 記 事 項]:
[審査担当部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和 7 年 7 月 2 日

[類 別]: 器 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: 新設予定

[販 売 名]: Paradise システム

[申 請 者]: 大塚メディカルデバイス株式会社

[申 請 年 月 日]: 令和 6 年 8 月 23 日

【審査結果】

「Paradise システム」（以下「本品」という。）は、高血圧治療ガイドラインに従った治療（生活習慣の修正、非薬物療法及び薬物療法）で適切に血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧症患者の追加的治療として血圧を低下させるために使用する医療機器である。冷却用バルーン付き超音波処置用カテーテルとジェネレータから構成され、腎動脈内でバルーンを拡張した上で、バルーン部から照射する超音波エネルギーによって、腎動脈周辺の腎交感神経切除（Renal Denervation）を行う。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、性能を裏付ける試験、電気的安全性及び電磁両立性、安定性及び耐久性、サイバーセキュリティ、ソフトウェアライフサイクル、ユーザビリティエンジニアリング並びに動物試験に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、日本及び韓国で実施された REQUIRE 試験及び欧米で実施された RADIANCE-HTN TRIO 試験（以下「TRIO 試験」という。）の試験成績が提出された。

REQUIRE 試験は、医師が最適と考える利尿薬を含む異なるクラスの 3 種類以上の降圧薬を使用しても十分な降圧効果が得られない患者を対象として実施された。主要評価項目「24 時間収縮期 ABP（自由行動下血圧）のベースラインから治験手技後 3 か月の平均値の低下」に関する成績は、本品群 -6.7 ± 16.2 mmHg（平均 $\pm$ SD）、シャム群 -6.4 ± 17.7 mmHg（平均 $\pm$ SD）、群間差 -0.1 ± 2.7 mmHg（LS mean $\pm$ SE）（95%CI：-5.5, 5.3）であり、統計学的な有意差は認められなかった。

TRIO 試験は、利尿薬を含む異なるクラスの異なる 3 剤以上の降圧薬を投与している治療抵抗性高血圧症患者を対象として実施された。主要評価項目「昼間収縮期 ABP のベース

ラインから手技後 2 か月の平均値の差」に関する成績は、本品群-8.0 mmHg（中央値）、シヤム群-3.0 mmHg（中央値）であり、群間差は-4.5 mmHg（95%CI：-8.5, -0.3）で、主要有効性評価項目を達成した。

REQUIRE 試験における主要有効性評価項目の未達の主な要因は、評価中に被験者が服薬を変えた症例（服薬アドヒアランス不良症例）が一定数認められたこと、及び本品の対象とはならない原発性アルドステロン症患者が一定数含まれていたために、手技前後の血圧変化に影響を及ぼしたと分析された。

一方、TRIO 試験は、服薬アドヒアランスの向上させる対策や原発性アルドステロン症を除外する対策が設定されたため、適切な服薬アドヒアランスを維持した状況下で臨床試験が実施された。

TRIO 試験における 12、24、36 か月時での診察室 SBP のベースラインからの変化量は、-12.6、-9.3、-8.0 mmHg であった。長期フォローアップでは、盲検化の解除、薬剤の変更等が可能とされたため、本品による降圧効果のみを正確に把握するには限界があるものの、薬剤数の変化や他の臨床試験の長期成績を踏まえると、本品による降圧効果は長期的にも維持されると判断した。事前に設定した主要有効性評価項目は達成しており、本品により交感神経が優位な昼間の血圧を低下させることには一定の意義があり、TRIO 試験から治療抵抗性高血圧患者における一定の有効性は確認できたと専門協議での議論も踏まえて判断した。

安全性については、REQUIRE 試験及び TRIO 試験において発生した治験手技及び/又は治験機器と関連性が否定できない重篤な有害事象はいずれも回復しており、本品による治療に伴う特有の安全性上の懸念は認められなかった。

TRIO 試験では、主要有効性評価項目の達成に加えて、24 時間収縮期 ABP 及び夜間収縮期 ABP についても本品群に有意な降圧効果が認められた。特に、夜間の降圧効果については、従来の薬剤治療では困難であったアンメットニーズであることから、本品特有の有効性であり、その臨床的な有用性は高いと考える。本品の対象患者は、治療抵抗性高血圧症患者であり、他の治療方法では血圧がコントロールできないことを踏まえると、安全性に大きな懸念はなく、主要心血管イベント等のリスク低減が可能とされる収縮期血圧 5～10 mmHg の降圧が示された本品を新しい治療法として臨床現場に導入する意義はあると判断した。

本品は、高血圧患者の降圧を目的として本邦に初めて導入される RDN に使用する医療機器である。本品を有効かつ安全に導入し、適正に使用するためには、高血圧治療に関する十分な知識と経験を有する医師及び医療チームが、トレーニング等により本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、本品の適応対象となる真の治療抵抗性高血圧患者を適切に選択し、安全性に治療を行うことが重要と判断した。

使用成績調査において、製造販売後の使用実態下での有害事象発生状況及び患者選択の適切性、本品の有効性について引き続き評価を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置や適正使用指針の修正を講ずることが重要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

本品は、高血圧治療ガイドラインに従った治療（生活習慣の修正、非薬物療法及び薬物療法）で適切に血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧症患者の追加的治療として血圧を低下させるために使用する。

<承認条件>

1. 高血圧治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

令和 7 年 7 月 2 日

1. 審議品目

[類 別]: 器 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称]: 新設予定
[販売名]: Paradise システム
[申請者]: 大塚メディカルデバイス株式会社
[申請年月日]: 令和 6 年 8 月 23 日

[申請時の使用目的]: 本品は、高血圧治療ガイドラインに従った治療（生活習慣の修正／非薬物療法、薬物療法）で適切に血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧症患者の追加的治療として血圧を低下させるために使用する。

[特記事項]:

[目次]

1. 審議品目の概要	7
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要.....	8
イ、開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	8
ロ、設計及び開発に関する資料.....	10
ハ、法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料.....	14
ニ、リスクマネジメントに関する資料.....	16
ホ、製造方法に関する資料.....	16
ヘ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	16
ト、医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	47
チ、法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料.....	49
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	50
4. 総合評価	50

[略語等一覧表]

略号又は略称	英語	内容
ABP	Ambulatory Blood Pressure	自由行動下血圧
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ASBP	Ambulatory Systolic Blood Pressure	自由行動下収縮期血圧
BMI	Body Mass Index	肥満度指数
CTA	Computed Tomographic Angiography	コンピュータ断層撮影造影検査
CI	Confidence Interval	信頼区間
CVIT	Cardio Vascular Intervention and Therapeutics	一般社団法人日本心血管インターベンション治療学会
DBP	Diastolic Blood Pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ITT	Intent To Treat	ランダムに割り付けた全被験者の解析対象集団
IVR	Interventional Radiology	日本インターベンショナルラジオロジー学会
JCS	Japanese Circulation Society	一般社団法人日本循環器学会
JSH	Japanese Society of Hypertension	特定非営利活動法人日本高血圧学会
LS	Least Squares	最小二乗
MRA	Magnetic Resonance Angiogram	磁気共鳴血管撮影法
NCT	National Clinical Trial	米国臨床試験登録データベースに登録された臨床試験
OBP	Office Blood Pressure	診察室血圧
QOL	Quality Of Life	生活の質
RAS	Renin-Angiotensin System	レニン・アンジオテンシン系
RDN	Renal Denervation	腎交感神経切除
SBP	Systolic Blood Pressure	収縮期血圧
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差

1. 審議品目の概要

「Paradise システム」(以下「本品」という。)は、高血圧治療ガイドラインに従った治療(生活習慣の修正、非薬物療法及び薬物療法)で適切に血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧症患者の追加的治療として血圧を低下させるために使用する機器である。冷却用バルーン付き超音波処置用カテーテルとジェネレータから構成され、腎動脈内でバルーンを拡張した上で、バルーン部から照射する超音波エネルギーによって、腎動脈周辺の腎交感神経切除(Renal Denervation、以下「RDN」という。)を行うことで、血圧を低下させる(図1、図2)。カテーテルのバルーン部は直径 3.5 mm~8.0 mm の 6 サイズのバリエーションを有する(表1)。

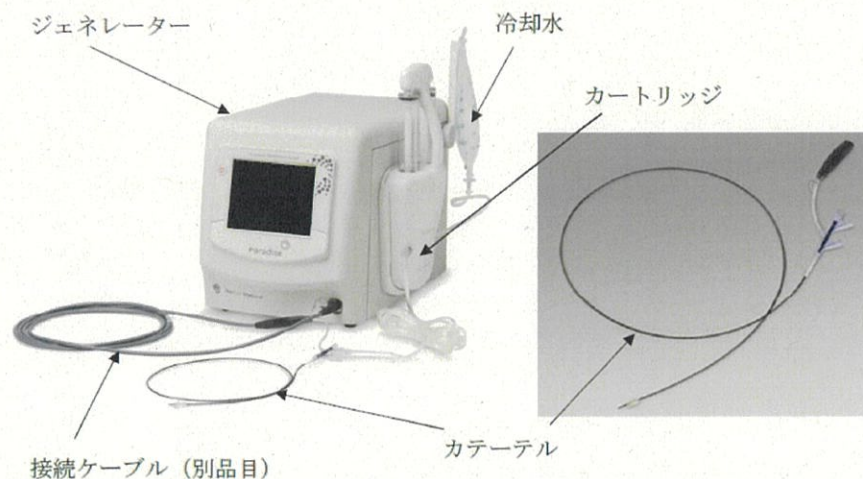


図1 ジェネレータ及びカテーテルの外観写真

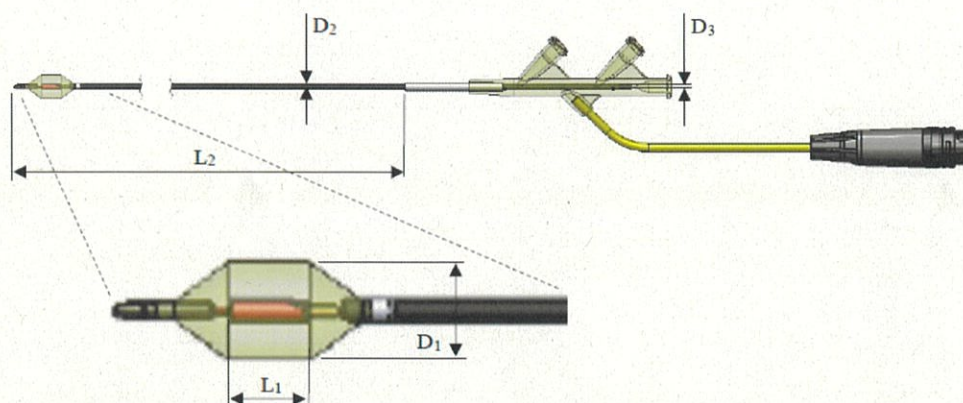


図2 カテーテルの外観図

表 1 カテーテルのバルーン部のサイズバリエーション

バルーンサイズ (D1)	腎動脈径	出力	バルーン長 (L1)	シャフ ト長 (L2)	シャフト外 径 (D2)
3.5 mm±%	3 mm 以上 3.5 mm 未満	■ W	■ mm	85± cm	1.95 mm 以下 (公 称 6 Fr)
4.2 mm±%	3.5 mm 以上 4.2 mm 未満	■ W			
5.0 mm±%	4.2 mm 以上 5 mm 未満	■ W			
6.0 mm±%	5 mm 以上 6 mm 未満	■ W			
7.0 mm±%	6 mm 以上 7 mm 未満	■ W			
8.0 mm±%	7 mm 以上 8 mm 以下	■ W			

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

高血圧は、診察室血圧において収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ/又は拡張期血圧 90 mmHg 以上と定義され、脳卒中及び心疾患の最大の危険因子と考えられている。血圧値が収縮期血圧 120 mmHg かつ拡張期血圧 80 mmHg を超えて高くなるほど、脳心血管病、慢性腎臓病等の罹患リスク及び死亡リスクは高くなる。本邦において高血圧の患者は約 4300 万人と推定され、そのうち 3100 万人が管理不良と考えられている。このうち、自らの高血圧を認識していない者が 1400 万人、認識しているが未治療の者 450 万人、薬物治療を受けているが管理不良の者 1250 万人と推計されている¹。

高血圧治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる脳心血管病の発症・進展・再発を抑制し、死亡を減少させることであり、高血圧症患者がより健康で高い QOL を保った日常生活ができるように支援することである。日本高血圧学会が発行する高血圧治療ガイドライン 2019¹（以下「ガイドライン」という。）では、診察室血圧レベル及び脳心血管病リスクに応じた高血圧管理計画が示されており、まずは生活習慣の修正及び非薬物療法を行った上で、改善が認められない場合には降圧薬（Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬、β 遮断薬にクラス分けされる）による薬物療法を開始することとされている。

ガイドラインにおいて「治療抵抗性高血圧」は、利尿薬を含むクラスの異なる 3 剤の降圧薬を用いても血圧が目標値まで下がらないものと定義されている。治療抵抗性高血圧患

者には、臓器障害を有する患者や脳心血管病の高リスク患者が多く含まれるため、適切な治療が求められているが、現在、標準クラスの降圧薬の使用以外に治療選択肢は限られており、薬物療法に限界があるため、医療機器を用いた新たな高血圧治療法として本品が開発された。

これまで、特に腎臓からの求心性交感神経及び腎臓への遠心性交感神経が血圧調節及び高血圧の病態生理において重要な役割を果たすことが報告されている^{2,3}。また、動物モデルにおいて、腎神経活動の切除が高血圧の予防、遅延及び重症度低下につながることも報告されている^{4,5}。そこで本品は、経皮的にカテーテルを腎動脈内に配置し、カテーテルのバルーン内に還流している冷却水で血管壁を保護しながら、超音波エネルギーを血管周辺組織に円周方向に照射し、腎動脈周辺の交感神経を加熱焼灼することで、降圧させる医療機器とすることを期待して開発された。腎交感神経の解剖学的分布の評価から、組織深度約1～6 mmの範囲に腎動脈周辺の交感神経の約80%が含まれることが分かっており^{6,7}、本品は当該範囲の組織を効果的に加熱できるよう設計された（図3）。

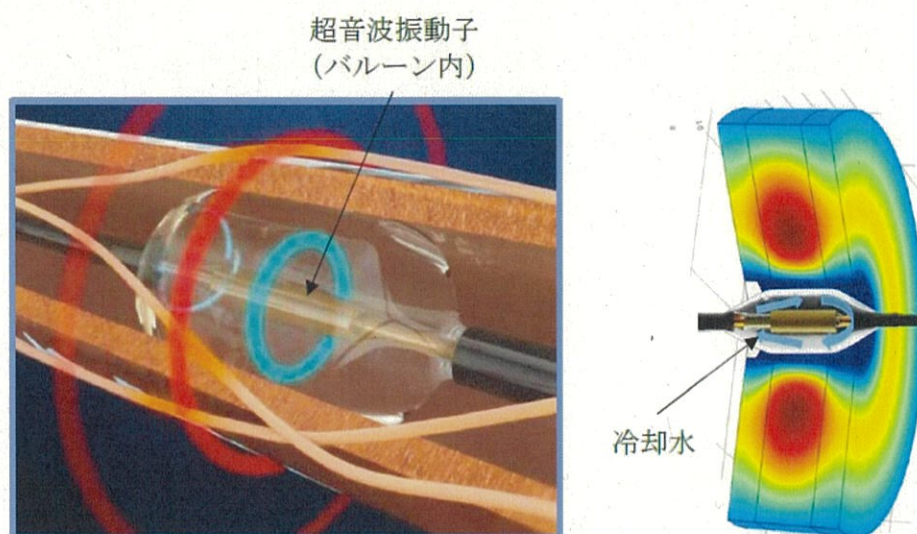


図3 血管内での本品及びコンピューターシミュレーションによる本品の熱特性

本品は、開発の過程で3.5 mm 径と4.2 mm 径のバルーンの追加及びバルーンの位置決め精度向上を目的としたシャフト先端部の延長が行われた。バルーンの追加については、ロ、設計及び開発に関する資料、(8)機器の性能を裏付ける試験にて述べる動物試験にて性能が評価された。

(2) 外国における使用状況

外国における認可状況は、欧州において2011年12月にCEマーク、米国において2023年11月に承認を取得している。使用目的及び販売数は表2のとおりである。

表2 海外における使用目的及び販売数（2025年4月末時点）

	使用目的	販売数
欧州	本品は経皮的 RDN（腎交感神経切除）を行うために使用する。	■ 例
米国	本品は、生活習慣の修正及び降圧薬で適切に血圧がコントロールできない高血圧症患者の追加的治療として血圧を低下させるために使用する。	■ 例

(3) 海外における不具合及び有害事象の発生状況

2011年12月から2025年4月までに、本品の海外における不具合及び有害事象の報告件数を表3に示す。

表3 外国における不具合及び有害事象の発生状況

種類	件数	発生率
腎動脈解離	■	0.17%
処置後血腫	■	0.08%
高血圧クリーゼ	■	0.08%
酸素飽和度低下	■	0.08%
腎動脈塞栓	■	0.08%
血管迷走神経性失神	■	0.08%
大腿動脈血栓症	■	0.08%

調査期間：2011年12月～2025年4月末

高血圧クリーゼの■例については、頭痛の原因は高血圧によると判断された。患者の状態は改善し、安定した状態で退院した。

腎動脈解離の■例については、超音波照射部位の近くに血流制限のない解離が認められた。術後1日目のCT血管造影では、術後の重大な変化はなく、左腎動脈本幹と腎副動脈の開存が認められた。腎動脈解離のもう■例については、RDN手技後の腎血管造影で、左腎動脈の遠位の超音波照射部位に解離が認められた。バルーン拡張が行われ、順行性の血流は改善したが、解離は持続した。

酸素飽和度低下及び腎動脈塞栓について、機器との関連性はないと判断された。

<総合機構における審査の概要>

海外での市販後に発生した不具合及び有害事象については、発生率が低く患者も回復に至っていることから特段の問題はないと判断した。

ロ．設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品に関する性能及び安全性に関する規格として、
、カテーテルの接合強度、バルーンの破裂強度、X線透過性、耐キンク性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、エチレンオキサイド滅菌残留物及びエンドトキシンが設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概略>

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（IEC 60601-1:2005, IEC 60601-1:2005/AMENDMENT 1:2012）並びに医用電気機器の電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2:2014/AMD1:2020）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) IEC62304 への適合性

<提出された資料の概略>

本品について医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規格（IEC 62304:2006+Amd.1:2015）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、IEC62304 への適合性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号）及びISO10993-1:2018に準拠した生物学的安全性試験の試験成績が提出された。カテーテルの生物学的安全性については、循環血液に一時的（24時間以内）に接触する体内と体外とを連結する機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性、

刺激性/皮内反応、材料由来の発熱性、急性全身毒性及び血液適合性の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(5) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品は、特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時的に品質が低下するものではないこと及び安定性評価の結果から滅菌後 24 か月の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 号）により、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

なお、カテーテル及びカートリッジの有効期間は 2 年、ジェネレータの有効期間は設定不要とされた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(6) ユーザビリティ

<提出された資料の概略>

本品について、医療機器のユーザビリティエンジニアリングプロセスを規定した国際規格（IEC 62366-1：2015）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、IEC 62366-1 への適合性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(7) サイバーセキュリティ

<提出された資料の概略>

本品について、医療機器のサイバーセキュリティに関する規格（JIS 81001-5-1）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、JIS 81001-5-1 への適合性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(8) 機器の性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける試験として、設計検証試験及び動物試験に関する資料が提出された。

1) 設計検証試験

<提出された資料の概略>

設計検証試験として、流量、バルーンサイズの公差、有効長、カテーテルの耐久性、カテーテルの耐久性 (■■■■■■■■■■)、ガイドワイヤの引抜き、耐キンク性、■■■■■■■■■■、カテーテルの最大外径、ガイディングカテーテル適合性、引抜き力、シャフトの外径、ガイドワイヤのための内腔、止血弁との互換性、シャフトの適合性、接合部強度 (先端部分、バルーン部分、根本部分、シャフトとハブ間、ハブとチューブ間、チューブとコネクター間)、トルク強度、バルーンの耐久性、バルーンの破裂強度、及び■■■■■■■■■■に関する試験成績が提出され、規格に適合することが確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の性能を裏付ける試験のうち、設計検証試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 動物試験

<提出された資料の概略>

動物試験に関する資料として、ブタを用いた焼灼性能試験 2 試験及び安全性評価試験 (■■■■日) が提出された。

1 試験目の焼灼性能試験では、5 mm、6 mm 及び 7 mm バルーンのカテーテルを用い、3 種類の超音波照射設定値 (出力 ■■■ W ■■■ 秒間、出力 ■■■ W ■■■ 秒間、及び出力 ■■■ W ■■■ 秒間) における血管反応、神経損傷及び加熱領域を評価し、あらかじめ規定した合格基準に照らして比較した。

その結果、剖検時の肉眼的病理検査において、ブタ ■■■ 頭のうち ■■■ 頭で重大な所見又は観察結果は見られなかった。■■■ 頭の動物 (出力 ■■■ W ■■■ 秒間の群) で、左腎付近の結腸に病変 (■■■ cm × ■■■ cm) が観察された。評価した 3 種類全ての照射設定は、試験の動脈損傷の合格基準を満たしていた。超音波照射した腎動脈の ■■■ % では中膜損傷は観察されず、3 種類の照射設定間に明らかな差は認められなかった。超音波照射部位の ■■■ 本全ての腎動脈の外膜周囲に、重度の神経損傷が観察された。■■■ 本の腎動脈の損傷を ■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) の尺度に基づき定量的に評価した結果、出力 ■■■ W、7 秒間における腎動脈沿いの

神経損傷スコアは ■■■■ であった。

加熱領域については、動脈内腔からの距離 1～6 mm を加熱標的として、その周辺を事前に合格基準として規定した。■■■ W、■ 秒間の照射設定は目標の加熱領域に適合したが、■■■ W、■ 秒間及び ■■■ W、■ 秒間照射設定は事前に規定した合格基準に適合できなかった。よって申請者は、■■■ W、7 秒間の照射設定は妥当であると判断した。

2 試験目の焼灼性能試験では、開発中に追加された 3.5 mm、4.2 mm バルーンのカテーテルを用い、出力 ■■■ W、7 秒間の超音波出力設定値での血管反応、神経損傷及び加熱領域を評価した。その結果、腎動脈沿いの神経損傷スコアは 3.5 mm バルーンで ■■■■、4.2 mm バルーンで ■■■■ であり、3.5 mm 及び 4.2 mm のバルーンは他のバルーンサイズと同等の安全性、性能及び加熱領域を有することが確認された。

ブタを用いた手技後 ■ 日安全性試験では、■ 頭のブタの左右腎動脈に ■ 回又は ■ 回の超音波照射を ■ 秒間行った。■ 日後に腎動脈周囲組織を評価した結果、動物に異常はなく、腎動脈周囲 1 mm～6 mm の標的組織は損傷が見られたが非標的組織の損傷は見られず、動物における本品の長期的安全性が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の性能を裏付ける試験のうち、動物試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。また、3.5 mm 及び 4.2 mm のバルーンは他のバルーンサイズと同等の性能及び加熱領域を有すると判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条へ

の適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の有効性及び安全性に係る臨床成績はないことから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価する必要があると判断し、使用成績調査の実施を指示した。

- (3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、上述のロ項 (8) 機器の性能を裏付ける試験の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の性能について確認した。また、後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験において本品の成績は良好であり、適切な患者選択を行うことで、有効かつ安全に使用可能であると考えられたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。
- (4) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第 4 条への適合性については、上述のロ項 (5) 安定性及び耐久性の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号通知）に基づき、本品の安定性について必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出されたことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。
- (5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、上述のロ項 (4) 生物学的安全性の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の生物学的安全性等に関する妥当性が示されたことから、第 7 条への適合性は問題ないと判断した。
- (6) 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第 8 条への適合性については、後述するホ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の微生物汚染等の防止に関する妥当性が示されたことから、第 8 条への適合性は問題ないと判断した。
- (7) 能動型医療機器に対する配慮について定めた第 13 条、医療機器の機械的危険性に対する配慮について定めた第 14 条及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮について定めた第 15 条への適合性については、上述のロ項 (2) 及びニ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の能動型医療機器に対する配慮、医療機器の機械的危険性に対する配慮及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮に関する妥当性が示されたことから、第 13 条、第 14 条及び第 15 条への適合性は問題ないと判断した。
- (8) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・

ベネフィットバランスを保つためには、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO14971:2019「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、上述の八項「法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準を担保するための滅菌条件及びエンドトキシン）が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本品の臨床評価資料として、日本及び韓国で治療抵抗性高血圧患者を対象に実施された REQUIRE 試験、並びに欧米で治療抵抗性高血圧患者を対象に実施された RADIANCE-HTN TRIO 試験（以下「TRIO 試験」という。）の試験成績が提出された。

(I) REQUIRE 試験（NCT 番号：NCT02918305、実施期間：2016 年 9 月～2021 年 10 月）

1) 試験デザイン

REQUIRE 試験は、同意取得の 4 週間以上前から、医師が最適と考える利尿薬を含む異なるクラスの 3 種類以上の降圧薬を使用しても十分な降圧効果が得られない患者（座位診察室血圧（以下「OBP」という。）の平均が、収縮期 150 mmHg 以上、又は拡張期 90 mmHg 以上）143 例を対象とした無作為化二重盲検シャム対照並行群間比較試験であり、日本及び韓国の 75 施設にて実施された。本試験の被験者は、本品により治療を行う本品群と、腎血管造影のみを行うシャム群で 1:1 に割り付けられた（本品群 72 例、シャム群 71 例）。REQUIRE 試験の概要を表 4 に示す。

表 4 REQUIRE 試験の概要

目的	治療抵抗性高血圧症患者を対象に本品の有効性及び安全性をシャム群と比較する
試験デザイン	多施設国際共同、無作為化二重盲検シャム対照並行群間比較試験
実施国	日本、韓国
割付症例数	143 例（本品群：72 例、シャム群：71 例）
観察期間	12 か月
主要有効性評価項目	24 時間収縮期 ABP のベースラインから治験手技後 3 か月の平均値の低下
副次有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインから治験手技後 3 か月の昼間/夜間・収縮期 ABP の平均値の低下 ・ ベースラインから治験手技後 3 か月の 24 時間/昼間/夜間拡張期 ABP の平均値の低下 ・ ベースラインから治験手技後 3 か月の座位 OBP（収縮期/拡張期）の平均値の低下
安全性評価項目	<p>規定した時間枠内でのイベント発現率の評価 <本治験中の任意の時点での以下のイベント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 入院に至った高血圧発作 ・ 入院に至った低血圧発作 ・ 入院に至った心不全 ・ 脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳血管発作 ・ 急性心筋梗塞 [ST 上昇型急性心筋梗塞（STEMI）、非 STEMI] ・ 末期腎疾患、永久的腎代替療法（透析、腎移植）又はクレアチニンの倍増 ・ 腎動脈に発生した処置を要するあらゆる事象（解離、穿孔等） ・ 鼠径部、大腿部、腸骨動脈及び腹部大動脈に発生した処置を要する事象 ・ 末端器官損傷に至る重大な塞栓性事象 ・ 2 日間を超えて持続する手技に伴う疼痛 ・ 急性腎不全 ・ 輸血を伴う又は手術を要する出血 ・ 仮性動脈瘤 ・ 有意（50%を超える）及び高度（75%を超える）の新たな腎動脈狭窄 ・ あらゆる冠動脈血行再建術 ・ 腎動脈ステント留置術又は腎動脈形成術の要否 <p><治験手技後 1 か月までの以下のイベント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎動脈に発生した処置を要するあらゆる事象（解離、穿孔等）

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鼠径部、大腿部、腸骨動脈及び腹部大動脈に発生した処置を要する事象 ・ 末端器官損傷に至る重大な塞栓性事象 ・ 2日間を超えて持続する手技に伴う疼痛 ・ 急性腎不全 ・ 輸血を伴う又は手術を要する出血 ・ 仮性動脈瘤 <p>< 治験手技後 6 か月までの以下のイベント ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有意（50%を超える）及び高度（75%を超える）の新たな腎動脈狭窄 ・ 腎動脈ステント留置術又は腎動脈形成術の要否 <p>< 治験手技後 12 か月までの以下のイベント ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有意（50%を超える）及び高度（75%を超える）の新たな腎動脈狭窄 ・ 腎動脈ステント留置術又は腎動脈形成術の要否
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 同意取得の4週間以上前から治験責任（分担）医師が最適と考える、最大耐用量を含む降圧治療（利尿薬を含む異なるクラスの3種類以上の降圧薬を使用）を行っており、その用法・用量に変更がない患者 ※配合剤は配合されている薬効ごとに1種類とし、各薬剤の用法・用量に変更がなければ単剤から配合剤又は配合剤から単剤への変更は可とする。 2. 下記の基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得前 同意取得前4週間以内に測定された座位 OBP が収縮期 150 mmHg 以上、または拡張期 90 mmHg 以上であること。 2) 同意取得以降 4週間以上あけて測定された2回の座位 OBP が、いずれも収縮期 150 mmHg 以上、または拡張期 90 mmHg 以上であること。なお、血圧は同日中に3回測定した血圧値の平均を採用する。 3) 治験手技前2週間以内ⁱⁱ⁾ 1)、2)・を満たし、治験手技前2週間以内ⁱⁱ⁾に実施された24時間収縮期 ABP の平均が 140 mmHg 以上であること。 3. 同意取得前の1年以内に実施された CTA 又は MRA による腎臓の解剖学的所見より、RDN に適合することが確認されている患者。なお、同意取得前1年以内に腎臓 CTA 又は MRA を受けていない患者では、同意取得後から治験手技前までに腎臓 CTA 又は MRA を実施し、RDN に適合することを確認した。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療に不適格な以下の所見を認める患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 腎動脈本幹のうち、手技対象となる血管部位の径が 4 mm 未満又は 8 mm 超過ⁱⁱⁱ⁾である 2) 腎動脈本幹の長さが 25 mm 未満ⁱⁱⁱ⁾である 3) 手技対象となる血管部位に下記を認める <ul style="list-style-type: none"> ・ 30%以上の腎動脈狭窄ⁱⁱⁱ⁾がある ・ 腎動脈に動脈瘤・線維筋性病変、高度な石灰化ⁱⁱⁱ⁾がある ・ 腎動脈ステント留置、腎動脈形成術、腎デナビレーション、腎除神経術の既往がある 4) 腎臓に腫瘍がある、もしくは副腎に分泌性の腫瘍がある 5) 機能している腎臓が片側のみである 6) 腎副動脈径が 2 mm 以上 4 mm 未満又は 8 mm 超過ⁱⁱⁱ⁾である 2. 本品の挿入を妨げる腸骨動脈又は大腿動脈狭窄がある患者

	3. 二次性高血圧の患者
	4. eGFR が 40 mL/min/1.73m ² 未満である患者
	5. 原発性肺高血圧症
	6. 治験の評価に影響する可能性のある患者（夜間労働者等）

i 昼間は「起床時間から就寝時まで」、夜間は「就寝時間から起床時まで」と定義する。

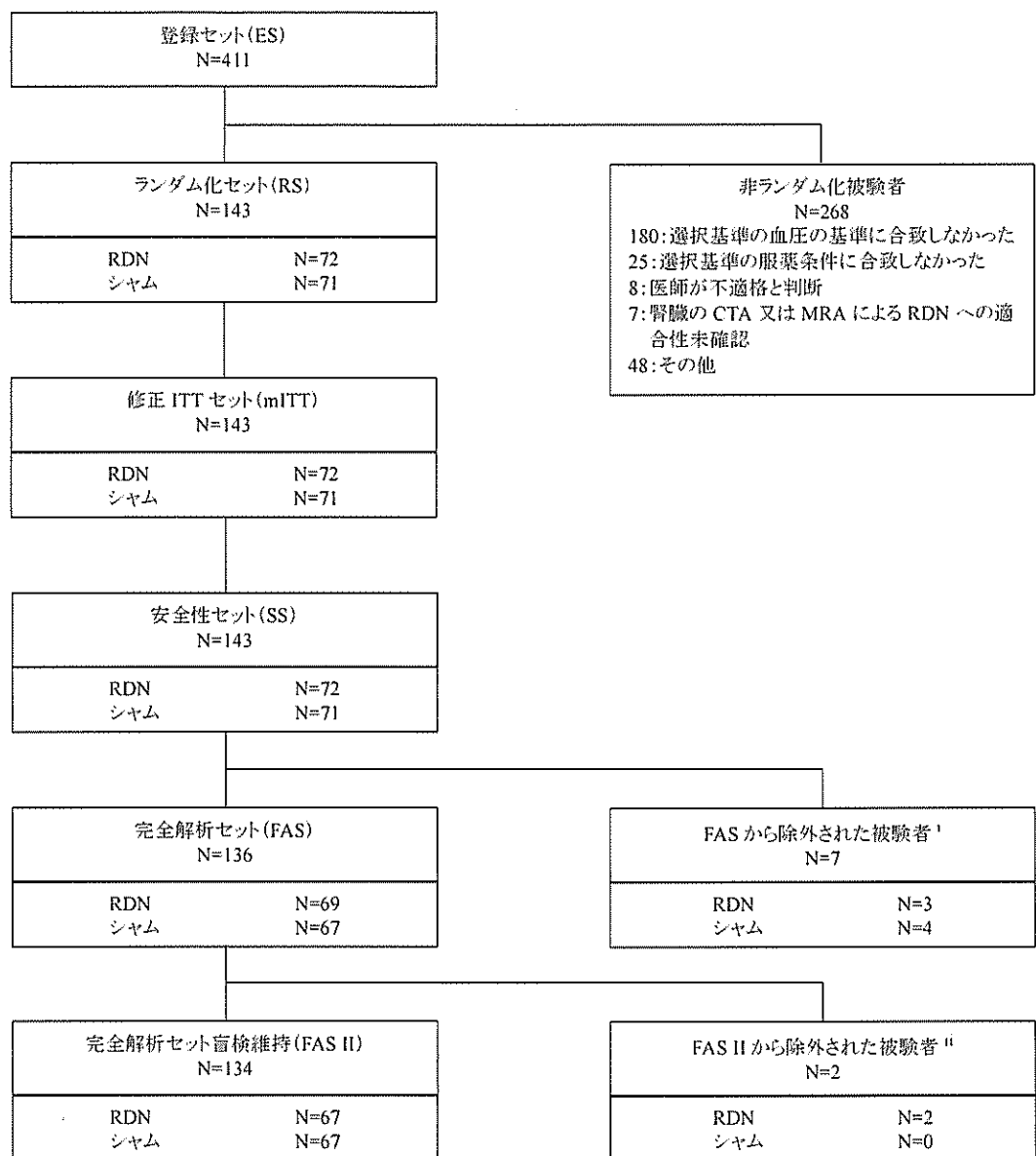
ii 2 週間以内の実施が困難な場合、4 週間以内とする。

iii 腎血管造影の施行中に最終判定される可能性がある。

REQUIRE 試験における主要評価項目は「24 時間収縮期 ABP（自由行動下血圧）のベースラインから治験手技後 3 か月の平均値の低下」とされた。また、副次評価項目として「ベースラインから治験手技後 3 か月の昼間/夜間収縮期 ABP の平均値の低下」、「ベースラインから治験手技後 3 か月の 24 時間/昼間/夜間拡張期 ABP の平均値の低下」及び「ベースラインから治験手技後 3 か月の座位 OBP（収縮期/拡張期）の平均値の低下」が設定された。安全性評価項目は、規定した評価期間でのイベント発現率とされた。

REQUIRE 試験の症例数は、本邦で実施された高血圧患者を対象とした医薬品及び医療機器の臨床試験を基に、本品による降圧効果を $\blacksquare$ mmHg、治療効果の標準偏差（SD）を $\blacksquare$ と仮定し、両側の有意水準を 5%、試験の検定力を 80%として、優越性を検証するためには 128 例が必要であるとされ、脱落率 10%を考慮して REQUIRE 試験の登録症例数は 140 例と設定された。REQUIRE 試験の症例の内訳を図 4 に示す。

主たる解析集団対象は Full Analysis Set（FAS）集団（割付に至った被験者のうち、ベースライン及び治験手技後 3 か月目の主要評価項目（24 時間収縮期 ABP の平均値）が規定測定回数の 75%以上が測定されている被験者）とされた。



i 規定回数の 75%以上の ABP 測定が無かった

ii 開錠前に盲検が解除された

図 4 REQUIRE 試験の症例の内訳

2) 患者背景

REQUIRE 試験に組み入れられた患者背景は表 5 のとおりである。また、同意取得時に使用していた降圧薬及び薬剤数を表 6 及び表 7 に示す。

表 5 REQUIRE 試験の患者背景 (FAS)

	本品群 (N=69)	シャム群 (N=67)
年齢 (歳)	50.7 ± 11.4	55.6 ± 12.1
男性	69.6% (48/69)	79.1% (53/67)

BMI		29.46 ± 5.46	28.38 ± 4.46
実施国	日本	81.2% (56/69)	82.1% (55/67)
	韓国	18.8% (13/69)	17.9% (12/67)
合併症	心血管疾患	13.0% (9/69)	13.4% (9/67)
	糖尿病	26.1% (18/69)	29.9% (20/67)
	脂質異常症	56.5% (39/69)	59.7% (40/67)
	末梢動脈疾患	1.4% (1/69)	3.0% (2/67)
	脳血管疾患	0% (0/69)	7.5% (5/67)
	腎疾患	10.1% (7/69)	35.8% (24/67)
	睡眠時無呼吸症候群	15.9% (11/69)	11.9% (8/67)
	大動脈解離	1.4% (1/69)	0% (0/67)
ベースラインの血圧 (mmHg)	24 時間 ABP SBP	161.9 ± 13.4	161.5 ± 13.1
	24 時間 ABP DBP	94.9 ± 9.3	92.7 ± 9.4
	診察室 SBP	157.6 ± 19.5	160.4 ± 14.9
	診察室 DBP	97.7 ± 16.6	95.3 ± 14.2
	家庭血圧 SBP	163.5 ± 18.7	163.3 ± 15.4
	家庭血圧 DBP	98.0 ± 13.7	93.4 ± 13.9

表 6 REQUIRE 試験の同意取得時に処方されていた降圧薬の種類 (FAS)

薬剤の種類	本品群 (N=69)	シヤム群 (N=67)
RAS 阻害薬	98.6% (68/69)	98.5% (66/67)
カルシウム拮抗薬	91.3% (63/69)	88.1% (59/67)
利尿薬	92.8% (64/69)	94.0% (63/67)
アルドステロン拮抗薬	24.6% (17/69)	14.9% (10/67)
α 遮断薬	20.3% (14/69)	17.9% (12/67)
β 遮断薬	34.8% (24/69)	37.3% (25/67)
αβ 遮断薬	21.7% (15/69)	25.4% (17/67)
中枢性作動薬	8.7% (6/69)	4.5% (3/67)

表 7 REQUIRE 試験の同意取得時に処方されていた降圧薬の薬剤数 (FAS)

薬剤数	本品群 (N=69)	シヤム群 (N=67)
3	46.4% (32/69)	43.3% (29/67)
4	29.0% (20/69)	34.3% (23/67)
5	8.7% (6/69)	11.9% (8/67)
6	8.7% (6/69)	7.5% (5/67)
7	0% (0/69)	1.5% (1/67)
8	2.9% (2/69)	1.5% (1/67)
9	2.9% (2/69)	0% (0/67)
10	1.4% (1/69)	0% (0/67)

3) 試験手技

降圧薬は、同意取得後から治験手技後 3 か月までは用法・用量を変更しなかった。治験手技後 3 か月から 6 か月は可能な限り変更しなかった。ただし、治験手技中の血圧コントロールのための一時的な投薬は可とした。手技特性は表 8 に示すとおりである。

表 8 REQUIRE 試験の手技の特性 (mITT)

処置		本品群(N=72)	シヤム群(N=71)
手技時間 (分)		100.1 ± 55.7	51.6±17.5
デナベーション時間 (分) (カテーテルの挿入～抜去)		35.5 ± 23.8	NA
X線透視時間(分)		23.62 ± 12.79	5.23 ± 5.09
造影剤の量 (mL)		147.84 ± 85.83	54.12 ± 36.46
右腎動脈本幹の 焼灼部位数	0	1.4% (1/72)	NA
	1	0% (0/72)	
	2	36.1% (26/72)	
	3	50.0% (36/72)	
	4 以上	12.5% (9/72)	
左腎動脈本幹の 焼灼部位数	0	0% (0/72)	
	1	0% (0/72)	
	2	45.8% (33/72)	
	3	47.2% (34/72)	
	4 以上	6.9% (5/72)	

NA: 非該当

REQUIRE 試験では 5～8 mm バルーンカテーテルが使用された。また、REQUIRE 試験では、左右の腎動脈本幹それぞれを 2 か所以上焼灼すること、腎副動脈がありその血管径が 4 mm 以上 8 mm 以下の場合は腎副動脈も焼灼することとされた。両腎動脈本幹について各腎動脈に対して 2 か所以上超音波照射できなかった被験者は 1 例、両腎動脈本幹を 2 か所以上超音波照射できたが、腎副動脈 (4～8 mm) があるものの 1 か所超音波照射できなかった被験者は 1 例であった。両腎動脈への超音波照射回数は平均で 5.5±1.2 回であった。

両腎動脈本幹を超音波照射できなかった被験者は、解剖学的に腎動脈にアクセスできなかったものであった。腎副動脈を超音波照射できなかった被験者は、腎動脈本幹を超音波照射した際、軽度な解離 (有害事象) が発生し、腎副動脈が腎動脈本幹の血管径と同等であることから、被験者の安全性を考慮し、更なる血管の解離を避けるため、治験責任医師の判断により、腎副動脈を超音波照射しなかったものであった。

4) 試験結果

① 有効性評価項目について

REQUIRE 試験の結果、主要評価項目に関する成績は、図 5 に示すとおり、本品群-6.7±16.2 mmHg (平均 ± SD)、シヤム群-6.4±17.7 mmHg (平均 ± SD)、群間差-0.1±2.7 mmHg (LS mean ± SE) (95%CI: -5.5, 5.3)であり、統計学的な有意差は認められなかった (p=0.9714)。

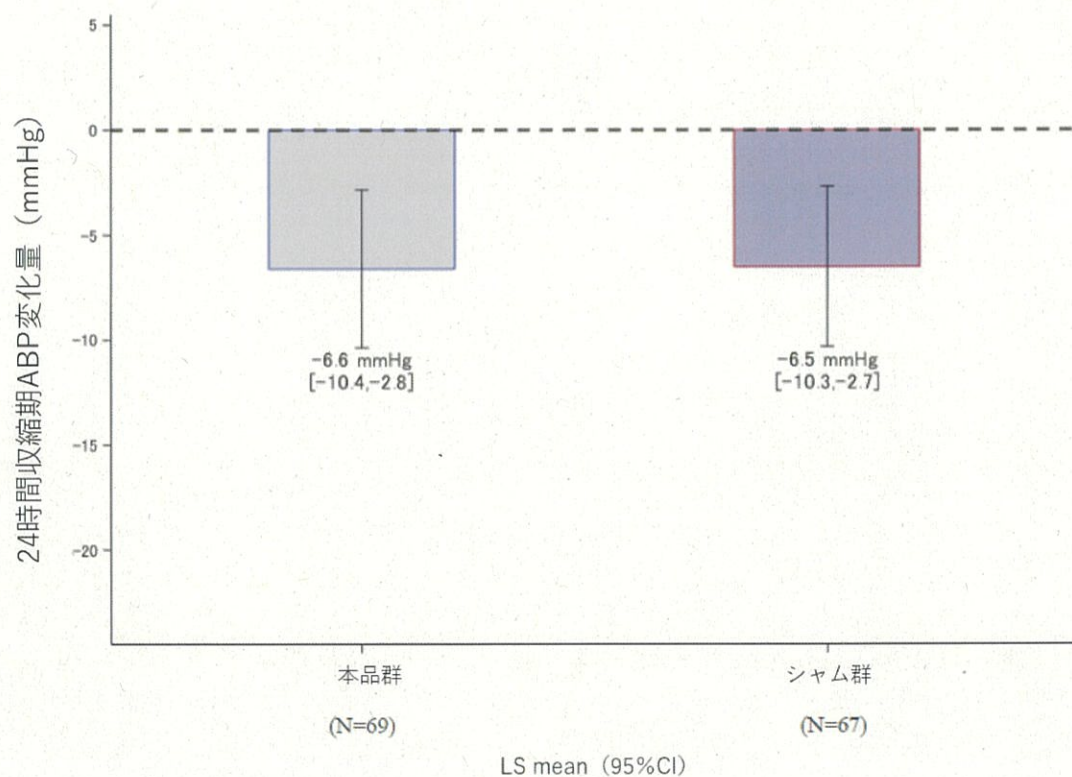


図 5 REQUIRE 試験の主要評価項目に関する成績 (FAS)

副次評価項目の成績を表 9 に示す。

表 9 REQUIRE 試験の副次評価項目の成績 (FAS)

治験手技後 3 か月の 平均値	本品群 (平均値±SD)	シヤム群 (平均値±SD)	群間差 (LS mean ± SE)
昼間収縮期 ABP	-8.3±16.2 mmHg(N=61)	-7.3±18.0 mmHg(N=66)	-1.1 ±2.8 mmHg
夜間収縮期 ABP	-4.1±21.4 mmHg(N=68)	-4.7±22.3 mmHg(N=67)	0.3 ±3.3 mmHg
24 時間拡張期 ABP	-3.8±8.5 mmHg(N=69)	-3.0±8.6 mmHg(N=67)	-0.4±1.4 mmHg
昼間拡張期 ABP	-5.1±8.6 mmHg(N=61)	-3.7±9.3 mmHg(N=66)	-0.8±1.5 mmHg
夜間拡張期 ABP	-1.6±12.2 mmHg(N=68)	-1.8±11.3 mmHg(N=67)	0.5±1.9 mmHg
収縮期座位 OBP	-10.1±19.3 mmHg(N=69)	-10.0±21.8 mmHg(N=66)	-2.0 ±3.0 mmHg

② 安全性評価項目について

安全性評価について、本治験では死亡例はなく、また、治験中止に至った有害事象も発現しなかった。治験手技及び/又は治験機器と関連性が否定できない重篤な有害事象は、本

品群ではプリンツメタル狭心症、穿刺部位出血、蜂巣炎、血圧低下、血圧上昇、及び体位性めまいの6事象が発現した。詳細を表10に示す。

表10 REQUIRE試験で発現した治験手技及び/又は治験機器と関連性が否定できない重篤な有害事象

有害事象	発生時期	治験機器との関連性	治験手技との関連性	転帰	回復までの日数
体位性めまい	手技後2日	あり	あり	回復	5日
プリンツメタル狭心症	手技中	なし	あり	回復	2日
血圧上昇	手技後27日	あり	あり	回復	2日
穿刺部位出血	手技中	なし	あり	回復	2日
血圧低下	手技後1日	なし	あり	回復	3日
蜂巣炎	手技後13日	なし	あり	回復	74日

治験機器の不具合は12例に17件発現した(表11)。カテーテルのバルーン破損4件のうち3件は同一症例で発生した。また、もう1件のカテーテルのバルーン破損が治験責任医師により、重篤な有害事象の発生のおそれがある事象と判断された。本事象が発現したRDN手技の際、Buddy-Wireテクニックが使用されており、ガイディングカテーテルの内腔が治験機器取扱説明書記載の推奨条件よりも狭くなっていたことが原因と判断された。

表11 REQUIRE試験で発生した被験機器の不具合

不具合の内容	発生率
カテーテルのバルーン破損	5.56% (4/72)
カテーテルの破損	2.78% (2/72)
接続ケーブルの接続不良	1.39% (1/72)
カートリッジの圧力低下による圧力エラー	1.39% (1/72)
ジェネレータの破損	1.39% (1/72)
カテーテルの接続ケーブルとの接続不良 ⁱ	1.39% (1/72)
カートリッジのエアーロック除去不能	1.39% (1/72)
カートリッジのジェネレータによる検出不能	1.39% (1/72)
カテーテルのプライミング不良	1.39% (1/72)
動作確認時における超音波出力低下 ⁱ	1.39% (1/72)
接続ケーブルの接続不良	1.39% (1/72)

ⁱ カテーテル及び接続ケーブルで同時に発生したため1件としてカウントした。

(2) TRIO試験(NCT番号:NCT02649426、実施期間:2016年3月～実施中)

1) 試験デザイン

TRIO試験は、クラスの異なる3剤以上の降圧薬を投与している治療抵抗性高血圧症患者136例を対象とした無作為化二重盲検シャム対照並行群間比較試験であり、米国及び欧州の53施設で実施された。本品により治療を行う本品群又は腎血管造影のみを行うシャム群を1:1に割り付けた(本品群69例、シャム群67例)。なお、TRIO試験では、降圧薬

を、同意取得後の4週間の安定化期間中にカルシウム拮抗薬、ARB及びヒドロクロチアジドの3剤配合剤1錠（1回/日）に固定した。TRIO試験の概要を表12に示す。

表12 TRIO試験の概要

目的	クラスの異なる3剤以上の降圧薬に対して治療抵抗性の高血圧症患者においてParadise Systemの有効性及び安全性を検証する
試験デザイン	多施設国際共同、無作為化二重盲検シャム対照並行群間比較試験
実施国	米国28施設、欧州25施設
割付症例数	136例（RDN：69例、シャム群：67例）
観察期間	5年
主要有効性評価項目	昼間収縮期ABPのベースラインから手技後2か月の平均値の差
副次有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 手技後2か月の24時間収縮期ABPの平均値の低下 ・ 手技後2か月の夜間収縮期ABPの平均値の低下 ・ 手技後2か月の昼間拡張期ABPの平均値の低下 ・ 手技後2か月の24時間拡張期ABPの平均値の低下 ・ 手技後2か月の夜間拡張期ABPの平均値の低下
安全性評価項目	<p>治験期間中、全ての有害事象を収集し報告した。以下の特定の有害事象の全発現率を報告した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全死亡 ・ 入院に至った高血圧緊急症 ・ 入院に至った低血圧緊急症 ・ 心不全による入院 ・ 脳卒中、一過性脳虚血発作、脳血管発作 ・ 急性心筋梗塞（STEMI／非STEMI） ・ 何らかの冠血行再建術 ・ 末期腎疾患、永続的な腎代替療法の必要性（透析の必要性）、血漿クレアチニンの倍増 ・ 介入を必要とするあらゆる腎動脈合併症（例：解離、穿孔） ・ 介入を必要とする主要アクセス部位の合併症 ・ 末端臓器障害をもたらす重大な塞栓イベント ・ 2日を超えて持続する手技後疼痛 ・ 急性腎障害、以下の場合と定義： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 処置後48時間以内に血漿／血清クレアチニンが≥ 0.3 mg/dl（≥ 26.5 μmol/l）増加、又は ➢ 処置後7日間に血清／血漿クレアチニン値がベースラインの1.5倍以上に上昇、又は ➢ 尿量< 0.5 ml/kg/時、6時間 ・ 腎臓超音波検査（Duplex法）と腎CTA/MRA、又は腎CTA/MRAで確認された顕著（$> 50\%$）及び重度（$> 75\%$）の新規発症腎狭窄 ・ 腎動脈血管形成術又はステント留置術の必要性
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニング時の平均座位OBP$\geq 140/90$ mmHgで、同意取得の4週間以上前から利尿薬を含むクラスの異なる3剤以上の降圧薬の投与を受けている患者 2. 4週間の安定化期間後の昼間ABPが$\geq 135/85$ mmHgであることが確認された患者 3. 同意取得前の1年以内に実施された腎臓のCTA又はMRAにより、腎臓の解剖学的所見がRDN手技に適合することが確認されている患者

	(最近 (1 年以内) の腎臓の画像がない患者は CTA 又は MRA を実施する)
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 両側の腎動脈に治療に不適格な解剖学的構造がある以下の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎動脈本幹径 < 3.5 mm 又は > 8 mm ・ 治療可能な腎動脈本幹長 < 20 mm (近位分岐部を含めることが可能) ・ 機能している腎臓が片側 ・ 異常な腎腫瘍を有する ・ 動脈瘤を伴う腎動脈を有する ・ 既存の腎ステント又は腎動脈形成術の既往歴 ・ 既存の大動脈ステント又は腎動脈瘤の既往歴 ・ 以前に RDN を受けたことがある ・ 腎動脈の線維筋性疾患を有する ・ 腎動脈狭窄の割合 $\geq 30\%$ ・ 腎副動脈径 $\geq 2\text{ mm}$ < 3.5 mm 又は > 8 mmⁱⁱ 2. Paradise カテーテルの挿入を妨げる腸骨／大腿動脈狭窄 3. 睡眠時無呼吸以外の二次性高血圧 (同意取得前の 12 か月以内の臨床検査で確認) 4. eGFR < 40 mL/min/1.73 m² 5. 原発性肺高血圧症 6. 夜間勤務者

i 7:00～22:00 を昼間、22:00～7:00 を夜間と定義した

ii この除外基準は、腎血管造影により最終的に決定される可能性があるため、被験者はランダム化割付時における登録症例としてカウントされる。

TRIO 試験における主要評価項目は「昼間収縮期 ABP のベースラインから手技後 2 か月の平均値の差」とされた。また、副次評価項目として「手技後 2 か月の 24 時間収縮期 ABP の平均値の低下」、「手技後 2 か月の夜間収縮期 ABP の平均値の低下」、「手技後 2 か月の昼間拡張期 ABP の平均値の低下」、「手技後 2 か月の 24 時間拡張期 ABP の平均値の低下」及び「手技後 2 か月の夜間拡張期 ABP の平均値の低下」が設定された。安全性評価項目は、治験期間中の全ての有害事象を収集し報告し、特定の有害事象の全発現率を報告することとされた。

TRIO 試験の症例数は、主要有効性評価項目である昼間収縮期 ABP のベースラインから手技後 2 か月の平均値の差が ■■■■ mmHg (平均±標準偏差) と仮定し、両側の有意水準 5%、検出力 80% とした場合、優越性を検証するためには 128 例 (各群 64 例) が必要であるとされた。10% の脱落率を考慮して目標症例数は 146 例とされた。TRIO 試験の症例の内訳を図 6 に示す。

主たる解析集団対象は Intent-to-Treat (ITT) 集団 (ランダムに割り付けた全被験者) とされた。欠測があった場合、ベースラインからの血圧低下値を「0」 (RDN 手技又はシャム手技による降圧効果なし) として解析が実施された。

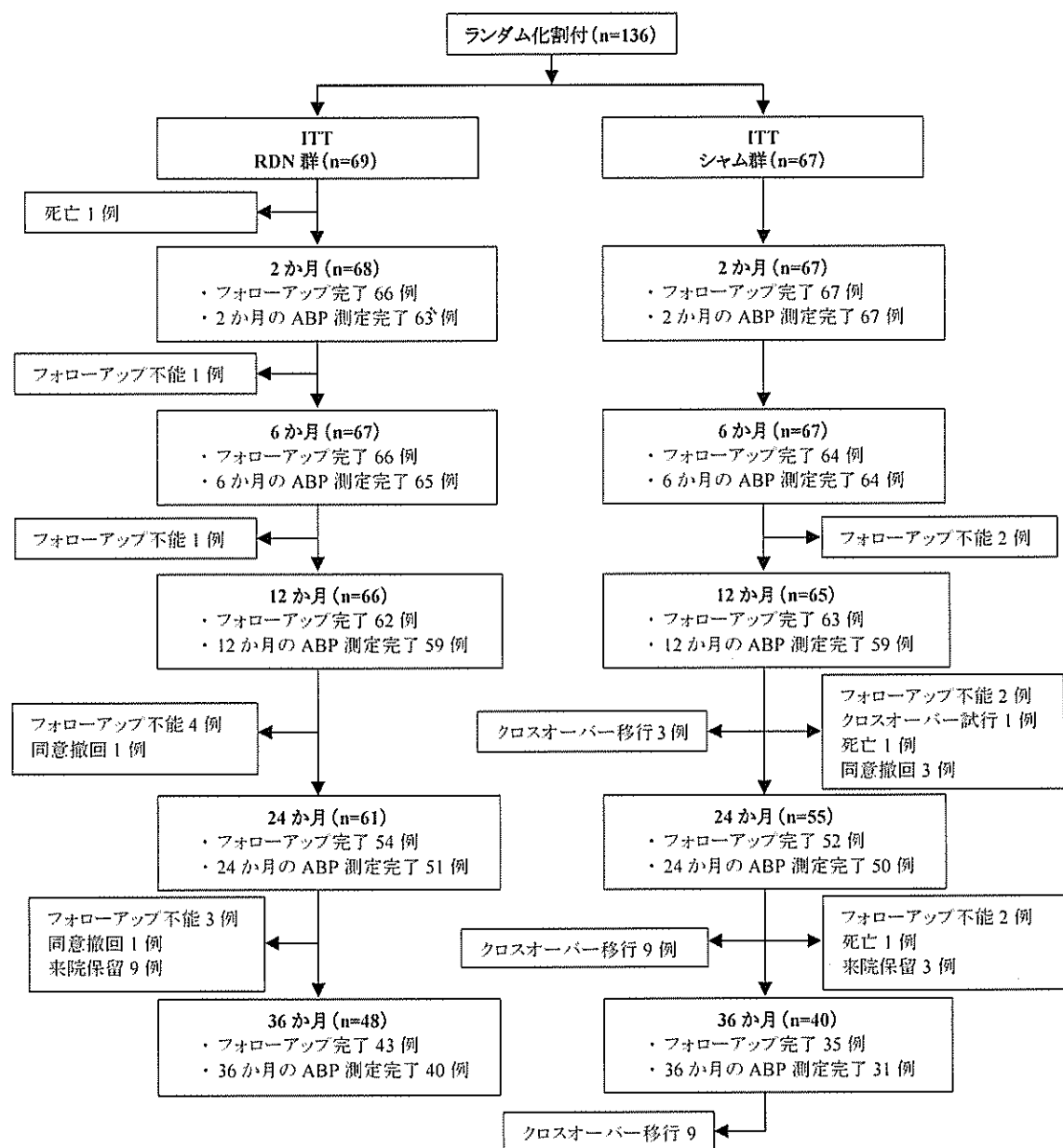


図 6 症例の内訳

2) 患者背景

TRIO 試験に組み入れられた患者背景は表 13 のとおりである。また、同意取得時に使用していた降圧薬を表 14 に示す。

表 13 TRIO 試験の患者背景 (ITT)

	本品群 (N=69)	シヤム群 (N=67)
年齢 (歳)	52.3 ± 7.5	52.8 ± 9.1
男性	81.16% (56/69)	79.10% (53/67)

BMI		32.8 ± 5.7	32.6 ± 5.4
人種	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0% (0/69)	1.49% (1/67)
	アジア人	1.45% (1/69)	1.49% (1/67)
	黒人：アフリカ系、カリブ海系又はその他	20.29% (14/69)	19.40% (13/67)
	白人	65.22% (45/69)	76.12% (51/67)
	ヒスパニック又はラテン系	7.25% (5/69)	0% (0/67)
	ハワイアン又はその他太平洋諸島系	0% (0/69)	0% (0/67)
	混合民族	0% (0/69)	0% (0/67)
	その他（リストになし）	4.35% (3/69)	0% (0/67)
	不明	1.45% (1/69)	1.49% (1/67)
合併症	高血圧の既往歴	100.00% (69/69)	100.00% (67/67)
	高血圧クリーゼによる入院	21.74% (15/69)	16.42% (11/67)
	腎デナベーションの既往歴	0.00% (0/69)	0.00% (0/67)
	高脂血症	44.93% (31/69)	44.78% (30/67)
	末梢血管疾患	1.45% (1/69)	4.48% (3/67)
	原発性肺高血圧症	0.00% (0/69)	0.00% (0/67)
	脳血管障害	8.70% (6/69)	5.97% (4/67)
	アルコール又は薬物依存の既往歴	0.00% (0/69)	0.00% (0/67)
	2 型糖尿病	30.43% (21/69)	25.37% (17/67)
	睡眠時無呼吸症候群	28.99% (20/69)	16.42% (11/67)
	閉塞性睡眠時無呼吸症候群	35.00% (7/20)	45.45% (5/11)
	慢性腎臓病	5.80% (4/69)	5.97% (4/67)
	多嚢胞性腎臓病	0.00% (0/69)	1.49% (1/67)
	腎不全	0.00% (0/69)	0.00% (0/67)
	虚血性心疾患	2.90% (2/69)	1.49% (1/67)
	狭心症の発作の既往歴	5.80% (4/69)	1.49% (1/67)
	心筋梗塞の既往歴	2.90% (2/69)	5.97% (4/67)
	心停止の既往歴	0.00% (0/69)	0.00% (0/67)
	植込み型除細動器	0.00% (0/69)	0.00% (0/67)
	心不全の既往歴	1.45% (1/69)	4.48% (3/67)
	徐脈	1.45% (1/69)	0.00% (0/67)
	心房性不整脈	0.00% (0/69)	4.48% (3/67)
	心房アブレーションの既往歴	0.00% (0/69)	1.49% (1/67)
	心室性不整脈	1.45% (1/69)	2.99% (2/67)
	冠動脈手術の既往歴	1.45% (1/69)	5.97% (4/67)
	冠動脈バイパス手術（CABG）	0.00% (0/1)	50.00% (2/4)
	ステント	0.00% (0/1)	0.00% (0/4)
	心臓弁の修復／置換	0.00% (0/1)	0.00% (0/4)
ベースラインの血圧 (mmHg)	昼間 ABP SBP	150.0 ± 11.9	151.1 ± 12.6
	昼間 ABP DBP	93.8 ± 7.7	94.6 ± 9.1
	24 時間 ABP SBP	143.9 ± 13.4	145.4 ± 14.0
	24 時間 ABP DBP	88.9 ± 8.2	89.5 ± 9.5
	夜間 ABP SBP	134.4 ± 18.0	136.4 ± 18.6
	夜間 ABP DBP	81.3 ± 10.7	81.3 ± 12.1
	診察室血圧 SBP	155.2 ± 16.8	155.1 ± 16.8
	診察室血圧 DBP	101.3 ± 11.7	99.6 ± 10.9
	家庭血圧 SBP	153.6 ± 16.2	153.4 ± 17.0
	家庭血圧 DBP	97.1 ± 10.9	96.9 ± 11.3

表 14 TRIO 試験のベースライン時に処方されていた降圧薬の種類 (ITT)

降圧薬の種類	RDN (N = 69)	シャム (N = 67)
アムロジピン 10 mg / バルサルタン 160 mg / ヒドロクロチアジド 25 mg ⁱ	63.8% (44/69)	70.1% (47/67)
アムロジピン 10 mg / オルメサルタン 40 mg / ヒドロクロチアジド 25 mg	21.7% (15/69)	16.4% (11/67)
アムロジピン 5 mg / オルメサルタン 40 mg / ヒドロクロチアジド 25 mg	5.8% (4/69)	10.4% (7/67)
アムロジピン 5 mg / バルサルタン 160 mg / ヒドロクロチアジド 25 mg	8.7% (6/69)	3.0% (2/67)
β 遮断薬	10.1% (7/69)	4.5% (3/67)

i. 各群 1 例にヒドロクロチアジド 12.5 mg、本品群 1 例にバルサルタン 320 mg が誤って投与された。

TRIO 試験に組み入れられた患者の同意取得時に使用していた降圧薬の薬剤数は表 15 のとおりである。

表 15 TRIO 試験のスクリーニング時に処方されていた降圧薬の薬剤数 (ITT)

薬剤数	本品群 (N=69)	シャム群 (N=67)
3	39.1% (27/69)	41.8% (28/67)
4	29.0% (20/69)	35.8% (24/67)
5	23.2% (16/69)	14.9% (10/67)
6 剤以上	8.7% (6/69)	7.5% (5/67)

3) 試験手技

TRIO 試験は、利尿薬を含むクラスの異なる 3 剤以上の降圧薬で治療抵抗性の高血圧症患者を対象とし、同意取得後、4 週間の安定化期間中に Ca 拮抗薬、ARB 及びヒドロクロチアジドの 3 剤配合剤 1 錠 (1 回/日) に固定した。身体に支障をきたす下肢浮腫が生じた場合は、Ca 拮抗薬を減量した。他の慢性心疾患に対する β 遮断薬を除き、他の降圧薬は認めなかった。

手技特性は表 16 に示すとおりである。

表 16 TRIO 試験の手技特性 (ITT)

処置		本品群(N=69)	シャム群(N=67)
手技時間 (中央値) (分)		83.0	41.0
鎮静	意識下鎮静法	44/69 (63.8%)	41/67 (61.2%)
	監視下麻酔管理	17/69 (24.6%)	16/67 (23.9%)
	全身麻酔	8/69 (11.6%)	10/67 (14.9%)
デバイス時間 (カテーテル挿入～抜去) (分)		39.7 ± 22.7	NA
X 線透視時間(分)		19.0 ± 11.5	4.1 ± 3.6
造影剤の量 (mL)		176.9 ± 77.0	80.0 ± 40.1
総焼灼回数		5.8 ± 1.2	NA

処置	本品群(N=69)	シヤム群(N=67)
右腎動脈の焼灼回数	3.0 ± 0.8	
左腎動脈の焼灼回数	2.8 ± 0.6	
最低 2 回の焼灼が成功した被検者	97.10% (67/69)	

NA: 非該当

TRIO 試験では 4.2～8 mm バルーンカテーテルが使用された。また、TRIO 試験では、左右の腎動脈本幹それぞれを 2 か所以上焼灼すること、腎副動脈があり、その血管径が 4 mm 以上 8 mm 以下の場合は腎副動脈も焼灼することとされた。両側への最低 2 回ずつの照射が成功した被験者は 97.1% (67/69 例) であった。不成功であった 1 例はバルーンが動脈に対し小さかった (8 mm バルーンで取扱説明書のとおり動脈を閉塞できなかった) ため片側は照射しなかった。もう 1 例は、右腎動脈へ超音波照射した際に徐脈及び無呼吸が発生したため医師の判断により左腎動脈への超音波照射は 1 回のみとされた。両腎動脈への超音波照射回数は平均で 5.8±1.2 回であった。

4) 試験結果

① 有効性評価項目について

TRIO 試験の結果、主要評価項目 (昼間収縮期 ABP のベースラインから手技後 2 か月の平均値の差) に関する成績は、図 7 に示すとおり、本品群で -8.0 mmHg (中央値)、シヤム群で -3.0 mmHg (中央値) であり、群間差は -4.5 mmHg (95%CI : -8.5, -0.3) で、主要有効性評価項目を満たした ($p=0.022$)。なお、TRIO 試験では統計解析書に規定したとおり、主要有効性評価項目のモデルの正規性に関する問題に対処するため、昼間収縮期 ABP の変化量を中央値で解析された。

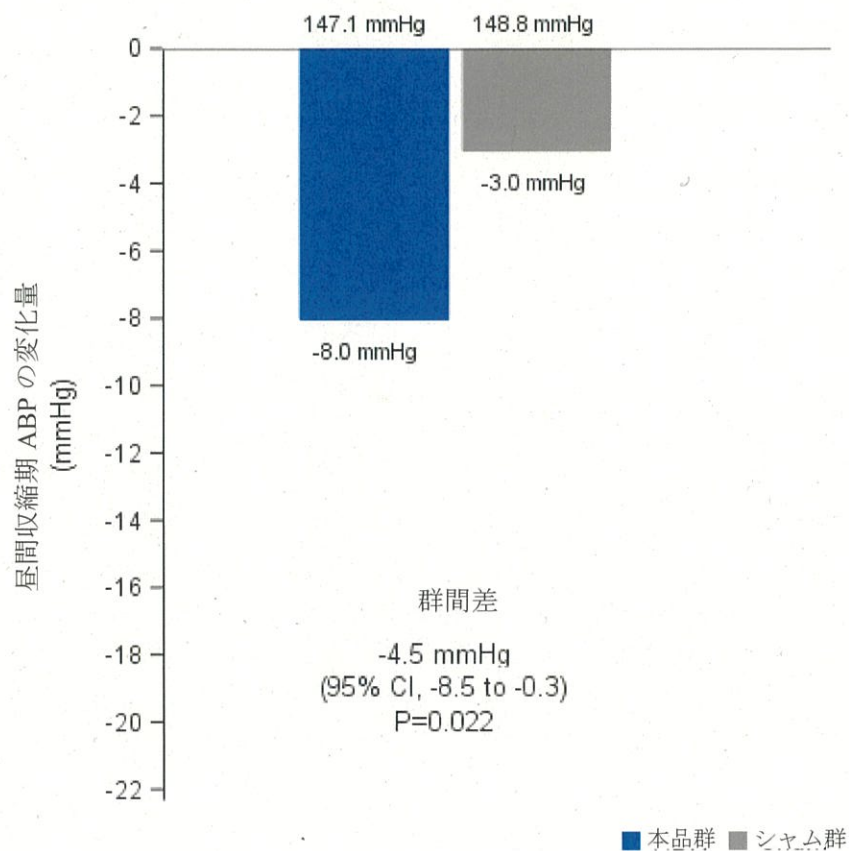


図 7 TRIO 試験の主要評価項目に関する成績 (ITT)

副次評価項目の結果を表 17 に示す。24 時間収縮期 ABP の本品群とシヤム群の中央値の群間差は、ITT 集団では-4.2 mmHg ($p = 0.0162$) であった。また、夜間収縮期血圧についても、24 時間 ABP の測定結果より解析した結果、本品群とシヤム群の中央値の群間差は、ITT 集団では-3.9 mmHg ($p = 0.0441$) であった。

表 17 TRIO 試験の副次評価項目の成績 (ITT)

手技後 2 か月の 平均値	本品群 (平均値±SD)	シヤム群 (平均値±SD)	中央値の群間差 (95%CI)	P
24 時間収縮期 ABP	-8.7±13.9 mmHg	-4.8±16.5 mmHg	-4.2 mmHg (-8.3, -0.3)	0.0162
24 時間拡張期 ABP	-5.2±8.7 mmHg	-3.7±10.8 mmHg	-2.0 mmHg (-4.5, 0.6)	0.1228
夜間収縮期 ABP	-8.1±15.7 mmHg	-4.5±19.5 mmHg	-3.9 mmHg (-8.8, 1.0)	0.0441
夜間拡張期 ABP	-5.1±10.0 mmHg	-2.8±12.9 mmHg	-2.8 mmHg (-6.1, 0.2)	0.0534
昼間拡張期 ABP	-5.3±9.2 mmHg	-3.9±10.5 mmHg	-1.8 mmHg (-4.5, 0.8)	0.1835

② 安全性評価項目について

安全性評価について、治験期間中の全ての有害事象を収集し、有害事象及び重篤な有害事象の発現率は本品群、シヤム群ともに低く、両群とも予期せぬ有害事象は発現しなかった（表 18）。

表 18 TRIO 試験で発生した治験機器及び治験手技関連の有害事象及び重篤な有害事象の一覧

事象	本品群 (N = 69)		シヤム群 (N = 67)	
	機器/手技関連 有害事象	重篤な機器/手技 関連有害事象	機器/手技関連 有害事象	重篤な機器/ 手技関連有 害事象
空気塞栓症	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
背部痛	5.80 % (4/69)	0.00 % (0/69)	4.48 % (3/67)	0.00 % (0/67)
徐脈	10.14 % (7/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
徐脈(薬剤により治療)	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
浮動性めまい	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/69)	1.49 % (1/67)	0.00 % (0/67)
薬物過敏症(モルヒネ)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/69)	1.49 % (1/67)	0.00 % (0/67)
斑状出血	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
頭痛	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	4.48 % (3/67)	0.00 % (0/67)
血腫感染	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	1.49 % (1/67)
多汗症	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/69)	1.49 % (1/67)	0.00 % (0/67)
低血圧	5.80 % (4/69)	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
感染	0.00 % (0/69)	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
炎症	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
検査正常	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
四肢痛	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
動悸	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
処置後合併症	2.90 % (2/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
腎動脈解離	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
腎動脈血栓症	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
鎮静合併症(薬剤により治療)	0.00 % (0/69)	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
上室性頻脈	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
血管アクセス部位挫傷	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	1.49 % (1/67)	0.00 % (0/67)
血管アクセス部位解離	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	1.49 % (1/67)
血管アクセス部位血腫	14.49 % (10/69)	1.45 % (1/69)	7.46 % (5/67)	0.00 % (0/67)
血管アクセス部位出血	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
血管アクセス部位疼痛	13.04 % (9/69)	0.00 % (0/69)	13.43 % (9/67)	0.00 % (0/67)
血管アクセス部位腫脹	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	1.49 % (1/67)	0.00 % (0/67)
血管解離	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
血管偽動脈瘤	0.00 % (0/69)	1.45 % (1/69)	1.49 % (1/67)	0.00 % (0/67)
血管痙攣	18.84 % (13/69)	0.00 % (0/69)	1.49 % (1/67)	0.00 % (0/67)
血管痙攣(薬剤により治療)	4.35 % (3/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)
嘔吐	1.45 % (1/69)	0.00 % (0/69)	0.00 % (0/67)	0.00 % (0/67)

同意を得た被験者のうち 5 例の死亡が報告された（割付前 1 例、本品群 1 例、シヤム群 3 例）。本品群の 1 例は手技後 21 日に死亡した（死因：自殺）が、死亡の 13 日前に前立腺がんが診断されていた。また、心不全及び末期腎不全の有害事象がいずれも本品群のみで発生しているもののすべて回復し、本品との関連性もないと判断された。

機器又は手技に関連する有害事象のうち高頻度であったのは、血管攣縮(本品群 18.8%)、血管アクセス部位血腫(本品群 14.5%、シヤム群 7.5%)、及び血管アクセス部位疼痛(本品群 13.0%、シヤム群 13.4%)であった。また、本品群では徐脈及び低血圧がシヤム群と比較して高頻度で発生した。心不全による入院と末期腎不全は各イベントにおいて同一の患者で発生したが、いずれも回復し、本品との関連性はないと判断された。

TRIO 試験では、被験機器の不具合が 18 件(カテーテル 11 件、カートリッジ 6 件、その他 1 件)発生したが、被験機器の不具合による有害事象は発生しなかった(表 19)。不具合の多くは手技前に発見され交換されたため、手技時間への影響も最小限であった。

表 19 TRIO 試験で発生した被験機器の不具合

不具合の内容	発生率
バルーン破裂	1.45% (1/69)
バルーンのピンホール	1.45% (1/69)
手技前の超音波出力確認時の不良	1.45% (1/69)
ジェネレータへのエラー表示(カテーテル)	11.59% (8/69)
ジェネレータへのエラー表示(カートリッジ)	7.25% (5/69)
異音	1.45% (1/69)

③ 服薬アドヒアランスについて

TRIO 試験では同意取得後に 3 剤配合剤 1 錠に標準化したため、割付症例においてベースライン及び手技後 2 か月でアドヒアランス良好(尿分析により処方された薬剤を 100%検出)であった症例はそれぞれ 79.5% (93/117) 及び 82.4% (89/108) であり、アドヒアランスの良好な症例が多かった(表 20)。

表 20 TRIO 試験のベースラインの服薬アドヒアランス

	割付症例	本品群	シヤム群
服薬アドヒアランス良好 (尿分析により処方された薬剤を 100%検出)	79.5% (93/117)	83.1% (49/59)	75.9% (44/58)
服薬アドヒアランス不良 (尿分析により処方された薬剤の検出が 100% 未満)	20.5% (24/117)	16.9% (10/59)	24.1% (14/58)

<総合機構における審査の概要>

(1) 海外臨床試験の本邦への外挿性について

提出された臨床試験について、REQUIRE 試験は国内外で実施された一方、TRIO 試験は海外で実施された試験である。申請者は、REQUIRE 試験及び TRIO 試験成績の本邦への外挿性について、以下のとおり説明した。

海外と本邦では、高血圧治療効果に影響を及ぼす可能性のある民族的要因(食塩感受性、体格差(BMI)、生活習慣等)及び医療環境に差があることが想定されるが、交感神経の

作用及び腎動脈とその解剖学的構造については海外と本邦で大きな差はなく、当該交感神経が血圧調節及び高血圧の病態生理に関与していることが確認されている²。また、RDNの原理を踏まえると、腎交感神経の焼灼による降圧効果が日本人患者において発揮されないとする特段の要因はないと考える。高血圧治療に関する医療環境差について、欧米も日本も高血圧治療はガイドラインに従い、まずは生活習慣の修正（塩分制限、アルコール制限、適正体重の維持や運動等）を行った上で薬物治療を行う点、及び、血圧管理の方法や降圧目標についても大きな相違はないと考える。

総合機構は、申請者の説明は妥当であり、日本人患者であることが RDN の治療成績に及ぼす影響は低いと考えることから、TRIO 試験を含めて本邦の日本人に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

(2) 本品の有効性と安全性について

1) 有効性について

① REQUIRE 試験成績

日本人症例が含まれる REQUIRE 試験では主要有効性評価項目を達成できなかった。総合機構は、REQUIRE 試験の主要評価項目が未達となった原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

REQUIRE 試験と TRIO 試験で用いた機器は同一であり、治験実施計画書における超音波照射ストラテジーについても REQUIRE 試験と TRIO 試験で変わりはなく、両腎動脈への超音波照射回数も REQUIRE 試験で 5.5 ± 1.2 回、TRIO 試験で 5.8 ± 1.2 回と同等であった。したがって、両試験において同等の交感神経への加熱が行われ、焼灼の程度について大きな差はないと考える。

一方で、REQUIRE 試験において主要有効性評価項目が達成できなかった原因として、i) 服薬アドヒアランス不良患者が含まれていたことによる影響及び ii) 原発性アルドステロン症患者が含まれていたことによる影響が主に考えられる。

i) 服薬アドヒアランス不良患者が含まれていたことによる影響について

試験結果の原因を考察するために、REQUIRE 試験においては服薬アドヒアランスを評価する計画になっていなかったものの、事後、ベースラインと手技後 3 か月の尿残余検体が入手・解析可能であった 58 例（本品群：25 例、シヤム群：33 例）に対して尿検体を用いた服薬アドヒアランス調査が実施された。調査の結果、服薬アドヒアランス不良患者（ベースライン時の処方薬の検出数が 75%未満）が 44.8%と多く、服薬状況の変化が試験の結果に影響を与えた可能性が示された（図 8）。

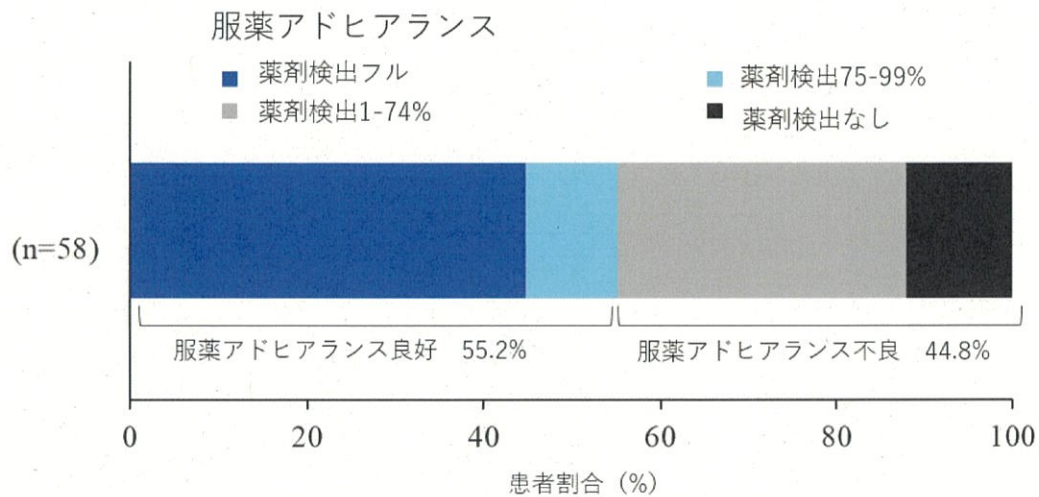


図8 REQUIRE 試験の尿検体からの服薬アドヒアランス調査結果

また、ベースライン時に服薬アドヒアランス良好な患者（ベースライン時の処方薬の検出数が75%以上）は服薬アドヒアランス良好な状態が手技後3か月後も維持され（本品群13例、シャム群19例）、服薬アドヒアランス不良患者は服薬アドヒアランス不良な状態が手技後3か月後も継続されていた（本品群12例、シャム群14例）（図9左）。服薬アドヒアランス良好患者と服薬アドヒアランス不良患者に分けて解析した結果、服薬アドヒアランス良好患者では本品群はシャム群と比較し降圧効果が見られた（本品群-10.1 mmHg、シャム群-1.9 mmHg）（図9右）。また、服薬アドヒアランス不良患者のシャム群において、ベースラインから手技後3か月の24時間ABPで-77 mmHg 降下した症例は、尿検体による事後解析の結果、手技前は処方された降圧薬は6剤中1剤のみ検出されたが、手技後3か月では処方された4剤全てが検出され、これにより著しい降圧効果をもたらしたことが考えられる。

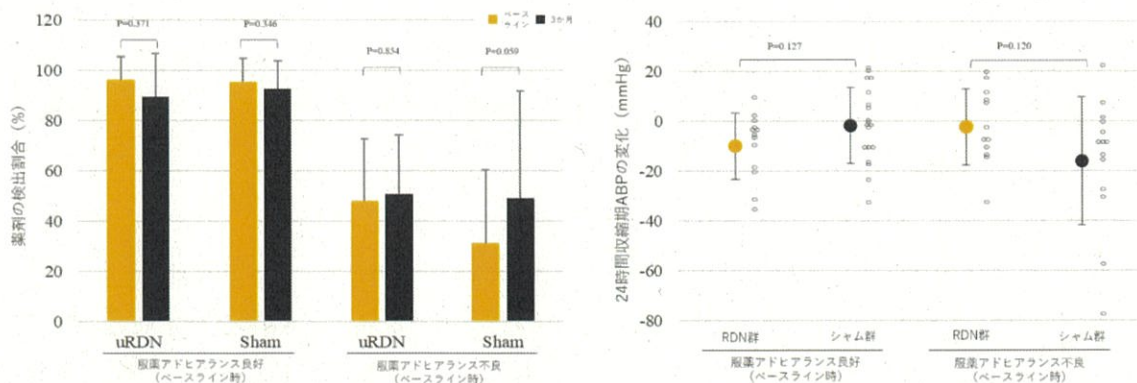


図9 （左）REQUIRE 試験におけるベースラインと3か月の服薬アドヒアランス、

(右) REQUIRE 試験におけるベースラインから 3 か月までの 24 時間自由行動下
収縮期血圧 (ASBP) 変化

ii) 原発性アルドステロン症患者が含まれていたことによる影響について

REQUIRE 試験の主要有効性評価項目である手技後 3 か月の 24 時間収縮期 ABP について、原発性アルドステロン症疑い 44 例（本品群：18 例、シャム群：26 例）を除いた 92 例（本品群：51 例、シャム群：41 例）のみで解析したところ、主要有効性評価の成績（図 5）と比較し、本品群は血圧低下がより大きく（-6.7 mmHg から -7.6 mmHg）、シャム群は血圧低下がより小さくなり（-6.4 mmHg から -4.2 mmHg）、本品群とシャム群の差も -3.3 mmHg（LS mean）となった（図 10）。また、原発性アルドステロン症疑いの症例のみで解析したところ、手技後 3 か月の 24 時間収縮期 ABP の平均値の変化量は本品群で血圧低下がより小さく（-6.7 mmHg から -5.3 mmHg）、シャム群で血圧低下がより大きくなった（-6.4 mmHg から -9.1 mmHg）。

原発性アルドステロン症疑いのシャム群 26 例において、血圧低下が大きくなった原因として、ベースラインから手技後 3 か月の 24 時間 ABP の差が -77 mmHg であった服薬アドヒアランスが大きく変化した 1 症例が含まれており、少ない症例数の中に当該症例が解析に含まれたことが原因となったと考える。原発性アルドステロン症患者を含む二次性高血圧患者には RDN が有効でないと示す根拠はないものの、原因疾患が交感神経系によるものではないことから RDN 治療の対象ではなく、適切に患者スクリーニングを行い除外する必要がある。

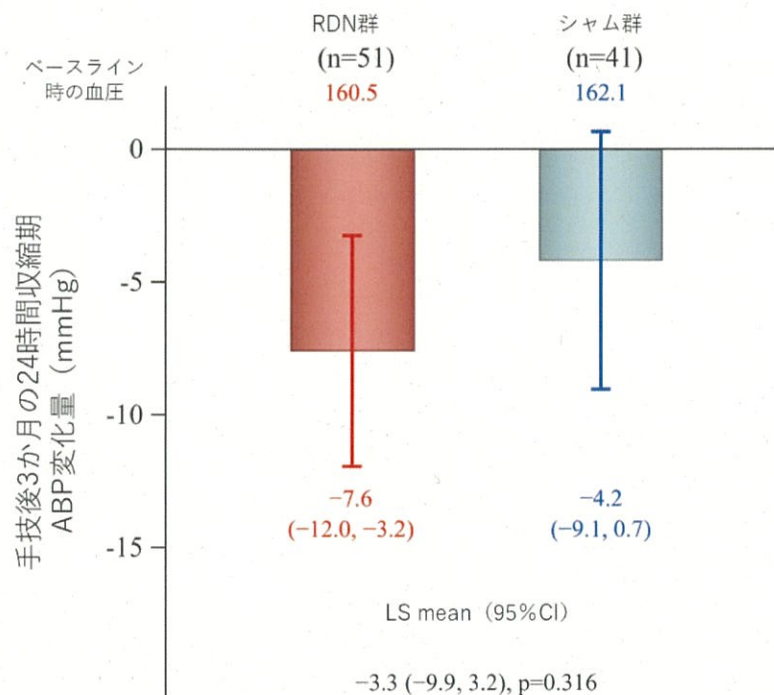


図 10 原発性アルドステロン症疑いを除いた症例の手技後 3 か月の 24 時間収縮期 ABP

総合機構は、REQUIRE 試験結果から本品の有効性について次のとおり考える。

REQUIRE 試験では主要有効性評価項目が達成できなかったが、その原因として、服薬アドヒアランス不良患者及び原発性アルドステロン症患者が含まれていたことが影響したとする申請者の説明は、事後解析の結果などを踏まえると理解できる。したがって REQUIRE 試験で主要有効性評価項目が達成しなかったことは、本品の有効性の欠如を示すものではなく、服薬アドヒアランスや交換神経非依存性の原発性アルドステロン症患者の除外が、本品の有効性を担保するためには重要であることを示唆していると考ええる。症例数が限られるため有意差は認められないものの、服薬アドヒアランス良好患者においては、本品群 (-10.1 mmHg) がシャム群 (-1.9 mmHg) と比較して高い降圧傾向が認められたことから、本品の治療対象として適切な患者選択を行うことで本品の有効性は期待できると、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。

② TRIO 試験について

TRIO 試験でも治療抵抗性高血圧患者が登録されたが、REQUIRE 試験とは異なり、服薬アドヒアランスの確保のために 3 剤配合剤を採用し、原発性アルドステロン症の除外のための血液検査等が実施された。その結果、尿検査により適切な服薬アドヒアランスを維持した状況下で、本品の有効性と安全性が評価された。術後 2 か月時の昼間収縮期 ABP にお

いて、本品群がシャム群と比較し有意に低下（本品群-8.0 mmHg、シャム群-3.0 mmHg、群間差-4.5 mmHg、 $p=0.0223$ ）、事前に設定した主要有効性評価項目を達成し、本品の有効性が示された。

臨床試験で検証された本品による降圧効果の維持が高血圧治療として重要となることから、総合機構は、本品の長期的な有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は次のとおり説明した。

TRIO 試験において、降圧薬の変更が可能となった期間である手技後 6 か月及び 12 か月の昼間収縮期 ABP の変化量については、群間差は認められておらず（表 21）、シャム群と比較して本品群では手技後 2 か月以降に追加された降圧薬の処方数の差は 0.3 錠であった。

表 21 手技後 12 か月までの昼間収縮期 ABP 及び降圧薬の処方数（TRIO 試験）

昼間収縮期 ABP	本品群	シャム群	群間差
ベースラインの血圧 (mmHg)	150.0±11.9 (69 例)	151.1±12.6 (67 例)	
手技後 2 か月の血圧 (mmHg)	141.0±16.1 (69 例)	146.3±18.8 (67 例)	
ベースラインから手技後 2 か月の 血圧の変化量 (mmHg) 平均値±SD	-9.0±14.5 (中央値：-8.0)	-4.8±15.9 (中央値：-3.0)	-4.5 ($p=0.0223$)
手技後 2 か月 降圧薬処方数 (錠) 平均値±SD	3.1±0.5	3.1±0.8	
手技後 6 か月の血圧 (mmHg)	138.3±15.1 (65 例)	139.0±14.3 (64 例)	
ベースラインから手技後 6 か月の 血圧の変化量 (mmHg) 平均値±SD	-11.8±14.2 (中央値：-9.2)	-12.3±14.2 (中央値：-12.4)	-0.0 ($p=0.6467$)
手技後 6 か月 降圧薬処方数 (錠) 平均値±SD	3.8±1.0	4.1±1.1	
手技後 12 か月の血圧 (mmHg)	137.8±14.0 (59 例)	140.2±18.9 (59 例)	
ベースラインから手技後 12 か月の 血圧の変化量 (mmHg) 平均値±SD	-12.1±14.1 (中央値：-10.0)	-10.9±18.3 (中央値：-12.0)	-1.7 ($p=0.8446$)
手技後 12 か月降圧薬処方数 (錠) 平均値±SD	3.7±1.5	4.0±1.2	

また、TRIO 試験の手技後 24 か月の診察室血圧が得られた本品群の被験者 51 例において、スクリーニング時から手技後 24 か月の降圧薬数の差は-0.6 錠であり、診察室血圧（収縮期）の差は-14.6 mmHg であった。以上より、降圧薬数を維持したまま RDN の降圧効果が継続していることが確認され、本品の長期的な効果が示された（図 11）。

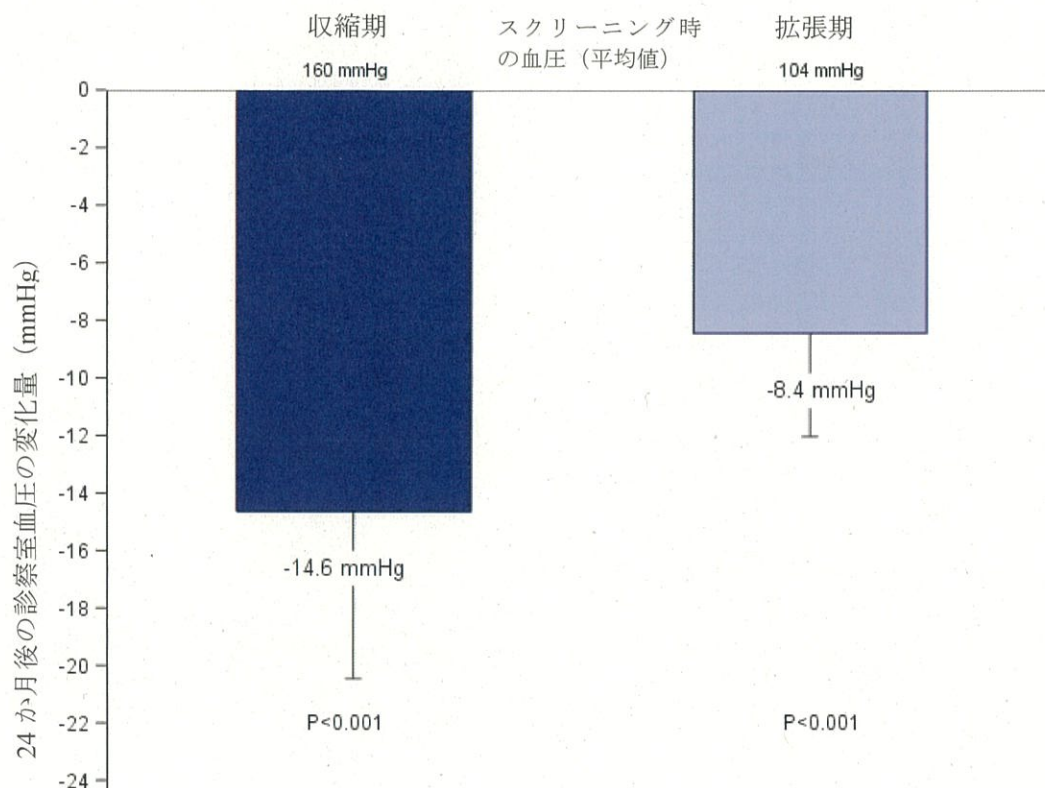


図 11 スクリーニング（同意取得）から手技後 24 か月の診察室血圧の変化

さらに、TRIO 試験における手技後 36 か月の診察血圧は、本品群では 69 症例中 49 症例でフォローアップが完了した。本品群のベースラインから手技後 36 か月の収縮期及び拡張期診察室血圧の変化は -8.0 ± 24.5 mmHg ($p=0.007$) 及び -5.0 ± 14.6 mmHg ($p=0.022$) であり（表 22）、降圧薬数の変化は 0.6 ± 1.3 錠 ($p=0.004$) であった。

表 22 ベースラインから手技後 12 か月、24 か月及び 36 か月の診察室血圧の変化量（本品群）

	12 か月 (N=60)	24 か月 (N=51)	36 か月 (N=49)
診察室血圧（収縮期）mmHg	-12.6 ± 19.8	-9.3 ± 23.3	-8.0 ± 24.5
診察室血圧（拡張期）mmHg	-7.2 ± 14.7	-5.0 ± 14.7	-5.0 ± 14.6

その他の資料として、本品を用いて 2 剤のコントロール不良高血圧患者を対象に欧米で実施された SOLO 試験では、手技後 36 か月の薬剤数（1.18 錠）はスクリーニング時の薬剤数（1.29 錠）と同程度で、手技後 36 か月までの血圧低下（ -17.7 ± 15.4 mmHg、N=51）維持しており、RDN の持続的効果が認められたと考えている。

総合機構は、TRIO 試験を含めた本品で実施された臨床試験では、長期フォローアップ中の盲検化の解除、薬剤の変更等が可能とされたため、本品による降圧効果のみの長期成績の解釈には限界はあるが、複数のデータから長期的な降圧効果の持続が確認できることから、本品による降圧効果は長期的にも維持されると判断した。

2) 安全性について

総合機構は、REQUIRE 試験において一定数認められたバルーン破損について、発生原因及び再発防止策について申請者に説明を求めた。また、TRIO 試験において、シャム群と比較して本品群で高頻度に発生した徐脈及び低血圧について、当該事象のリスクが臨床上許容可能かについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

バルーン破損について、腎動脈の蛇行によりカーブ部分で本品のカテーテルに圧がかかったことが原因の1つとして考えられる。本品のバルーン内には金属製のトランスデューサーが設置されていることから、ガイディングカテーテルをきつく曲げてカテーテルを進めるとバルーンが損傷する可能性がある。また、同一症例で3件のバルーン破損が生じた症例については、ガイディングカテーテルのブレード（編組）が露出してしたことが報告されており、併用するガイディングカテーテルとの相互作用によりバルーン破損に至った可能性も否定できない。よって再発防止策として、本品の添付文書にて、「操作中に抵抗を感じたときは、本品を前進又は抜去するために過度の力を加えないこと。」と記載した。

徐脈のうち7例は処置なく回復し、残り1例も投薬で回復し、ペースメーカ植込みを要するような不可逆的な事象ではなく、一過性の事象であった。また、低血圧のうち3例は処置なく回復し、残り2例も降圧薬服薬中止及び補液にて回復した。不可逆的な事象は発生せず回復したため安全性について臨床使用上許容可能と考える。

総合機構は、バルーン破損について、併用するガイディングカテーテルは内径 1.95 mm 以上と規定され、以降併用するガイディングカテーテルとの相互作用によるバルーン破裂は認められていないこと、添付文書での注意喚起は妥当であることから、申請者の対応は受け入れ可能と考える。徐脈及び低血圧については、交感神経の焼灼する本品の原理上発生し得る事象であり、腎動脈に対するカテーテル治療でも生じる既知の事象でもあることから、カテーテル治療を行う医師や医療機関であれば適切に対処可能であり、臨床使用上許容可能とする申請者の説明は受け入れ可能と考える。

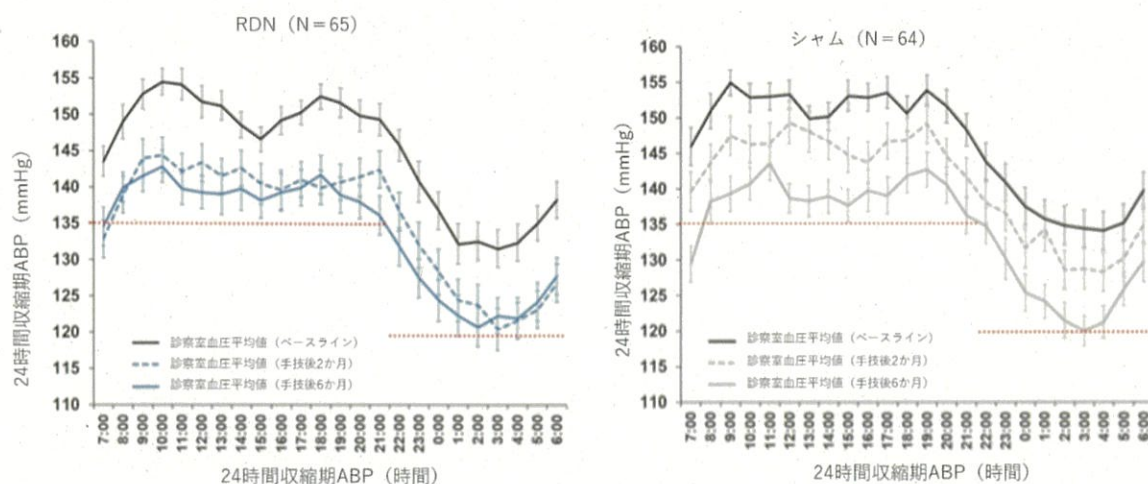
REQUIRE 試験において発生した治験手技及び/又は治験機器と関連性が否定できない重篤な有害事象はいずれも回復しており大きな問題はないと判断した。TRIO 試験で発生した機器又は手技に関連する有害事象については、30 日以内に消失し長期後遺症は認められ

なかった。本品の不具合についても、使用前のエラー表示等であり、不具合に由来する有害事象の発生はないことから臨床使用上許容可能と考える。その他、手技・機器関連の死亡症例、有害事象はなく、本品による治療に伴う特有の安全性上の懸念は認められないことから、REQUIRE 試験及び TRIO 試験で示された本品の安全性は臨床使用上許容可能と、専門協議での議論を踏まえ、総合機構は判断した。

3) 本品の臨床的意義について

申請者は、本品による降圧効果がもたらす臨床的意義について、以下のとおり説明した。

TRIO 試験において、手技後 2 か月から 6 か月では家庭血圧が上昇（収縮期 >135 mmHg 又は拡張期 >85 mmHg）した場合、治験実施計画書の規定に従い降圧薬を段階的に追加したため、降圧薬追加後は本品群及びシャム群とも血圧は低下した（図 12）。また、本品群ではシャム群と比較して 6 か月にわたり追加された降圧薬の数及び用量は少なく（図 13）、追加の処方数は本品群 0.7、シャム群 1.0（ $p=0.054$ ）であった。



赤点線は昼間収縮期 ABP (135 mmHg) 及び夜間収縮期 ABP (120 mmHg) の正常値を示す。

黒実線がベースライン時、青及び灰点線が手技後 2 か月、青及び灰実線が手技後 6 か月

図 12 ベースライン、手技後 2 か月及び 6 か月の 24 時間収縮期 ABP

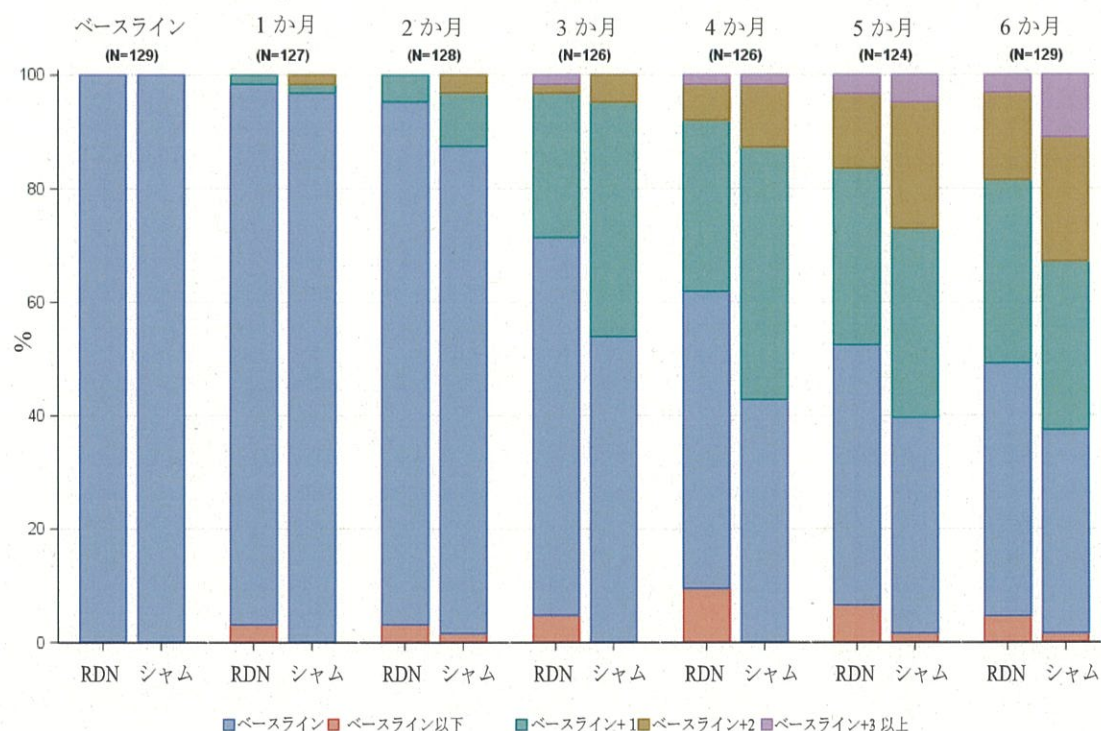


図 13 ベースラインから手技後 6 か月の降圧薬数の変化

また、副次評価項目である 24 時間収縮期 ABP 及び夜間収縮期 ABP について、シャム群と比較して本品群において有意な降圧効果を認めていることから（表 17）、アンメットニーズである降圧薬の効果が減弱する期間での本品のメリットが期待される。

さらに、WHO の定めた 1 日投与量（Defined Daily Dose）ⁱと各薬剤の表示最大用量に対する投与量（Antihypertensive medication load index）から、薬剤の用量の変化量を確認した。手技後 6 か月の降圧薬の Defined Daily Dose は本品群 5.2 ± 1.3 及びシャム群 5.7 ± 1.5 ($p=0.131$)、Antihypertensive medication load index は本品群 2.3 ± 0.6 及びシャム群 2.4 ± 0.6 ($p=0.139$) であった。ベースラインから手技後 6 か月の降圧薬数と用量の変化量について、Defined Daily Dose は本品群 0.3 ± 1.2 、シャム群 0.7 ± 1.2 ($p=0.043$)、Antihypertensive Medication Load Index は本品群 0.2 ± 0.6 、シャム群 0.3 ± 0.5 ($p=0.077$) であり、Defined Daily Dose について本品群はシャム群と差が認められ、降圧薬数と Antihypertensive Medication Load Index についても本品群はシャム群と比較し少ない傾向であった（表 23）。よって、本品群はシャム群より少ない降圧薬の用量でシャム群と同程度の血圧低下を維持した。

ⁱ 医薬品の主な適応症に対する成人の 1 日仮想平均維持量。WHO が定義する、「体重 70kg の成人が主な適応症の中等症に罹患した場合に用いる」と考えられる用量。

表 23 追加で処方された薬剤数

	本品群	シヤム群	p 値
降圧薬数	0.7 ± 1.0	1.0 ± 1.0	0.054
Defined Daily Dose	0.3 ± 1.2	0.7 ± 1.2	0.043
Antihypertensive Medication Load Index	0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.077

手技後 6 か月の本品群とシヤム群の追加の降圧薬数の平均値の差は 0.3 錠と小さく見えるものの、内訳を確認すると薬剤エスカレーションで規定された最初の追加降圧薬である Aldosterone antagonist（スピロノラクトン）に手技後 6 か月で本品群とシヤム群に差が認められた（本品群 40.0%、シヤム群 59.4%、 $p=0.0278$ ）。スピロノラクトンは、治療抵抗性高血圧症患者への追加薬剤として高い効果を発揮する一方、有害事象 19%、重篤な有害事象 2%の発現が認められている⁸。スピロノラクトンのように副作用リスクが高い降圧薬の追加が少ない状態でも本品群は血圧をコントロールできたことが確認された。

手技後 12 か月では、被験者は手技後 6 か月の ABP 測定後に盲検解除したが、本品群はシヤム群と比較し降圧薬数が少なく、追加の処方数は本品群 0.6、シヤム群 0.9 ($p=0.168$)、アルドステロン拮抗薬の使用は本品群 40.0%、シヤム群 57.6% ($p=0.0544$)、家庭収縮期血圧は有意に低下した（平均値、本品群-12.1 mmHg、シヤム群-6.0 mmHg、群間差-6.1 mmHg、 $p=0.0330$ ）。

ガイドラインにおいて服薬錠数、服薬回数を少なくすることは、服薬アドヒアランス、血圧コントロールの改善及び脳心血管病の予防に有用であることが示されており、その臨床的意義はあると考える。収縮期血圧が 5 mmHg 低下することで、主要な心血管イベントリスクが 10%低下し、脳卒中、心不全、虚血性心疾患、心血管病による死亡リスクが、それぞれ 13%、13%、8%、5%低下するとの報告がある^{9,10}ことから、主要有効性評価の手技後 2 か月で観察された RDN による血圧低下は臨床的に意義のあるものである。

総合機構は本品の臨床的意義について以下のように考える。

TRIO 試験においては、主要有効性評価項目である「昼間収縮期 ABP のベースラインから手技後 2 か月の平均値の差」の達成に加えて、24 時間収縮期 ABP 及び夜間収縮期 ABP についても本品群に有意な降圧効果が認められた。特に、夜間の降圧効果については、従来の薬剤治療では困難であったアンメットニーズであることから、本品特有の有効性であり、その臨床的な有用性は高いと考える。本品の対象患者は、治療抵抗性高血圧症患者であり、他の治療方法では血圧がコントロールできないことを踏まえると、安全性に大きな懸念はなく、主要心血管イベント等のリスク低減が可能とされる収縮期血圧 5～10 mmHg の降圧が示された本品を新しい治療法として臨床現場に導入する意義はあると判断した。

ただし、前述のとおり、REQUIRE 試験と TRIO 試験では、服薬アドヒアランスを向上させる対策及び原発性アルドステロン症を適切に除外する事前規定に差分があり、これが両試験結果に大きな影響を及ぼしたと考えられる。したがって、服薬アドヒアランス良好な

患者に対し使用すること及び原発性アルドステロン症を含む二次性高血圧患者を適切に対象から除外することを含めた適切な患者選択が、本邦における本品の有効性及び安全性を確保するためには重要と、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。

市販後の適切な患者選択及び適正使用の方策については、「(5) 製造販売後安全対策」の項で後述する。

(3) 臨床試験で使用されなかった製品バリエーションについて

REQUIRE 試験及び TRIO 試験では、本品のサイズバリエーションのうち、バルーン径 4.2～8.0 mm の製品が使用されたが、3.5 mm 径の製品は開発中であつたため使用されなかった。申請者は、3.5 mm 径の製品について、以下の理由から追加の臨床試験は行わずとも、有効性及び安全性は確保可能と説明した。

- 3.5 mm 径の製品の加熱範囲を評価する動物試験が実施され、3.5 mm 径の製品は 4.2～8.0 mm 径の製品と同等の加熱領域を有することが確認されたこと。
- ブタを用いた動物試験の結果から、神経損傷の組織学的評価においてもサイズによらず同様の神経損傷が観察されており、焼灼の程度も同等であると考えられること。
- 上記は動物試験の結果ではあるものの、腎交感神経の解剖学的分布の評価から、組織深度約 1～6 mm で腎動脈周辺約 80%の交感神経が含まれており、当該腎交感神経を焼灼することが降圧効果につながると考えられること。

また、本品のバルーンサイズは腎動脈の血管径により決定されるが、REQUIRE 試験の割付患者にて測定された腎動脈径（右腎動脈本幹最小 3.2 mm、左腎動脈本幹最小 2.6 mm）から、本邦において 3.5 mm バルーンサイズのニーズはあると考えられる。

総合機構は、申請者の説明のとおり、臨床試験で使用されなかったバルーンサイズ 3.5 mm の性能は非臨床試験から示されており、臨床試験成績はなくとも、他のサイズと同等の有効性及び安全性が確保可能と判断した。

(4) 使用目的又は効果について

高血圧治療ガイドラインにおいて、降圧治療の進め方の STEP3（3 剤の使用）までは明確な治療法として推奨、確立している。一方、利尿剤を含むクラスの異なる 3 剤の降圧薬を用いてもコントロール不良の治療抵抗性高血圧に対しては、追加の薬物治療などの対応が考慮されるものの、強く推奨される治療法は確立しておらず、治療に難渋するケースも散見される。本品を用いた RDN の安全性は比較的高いものの、侵襲性を伴う治療法であることを踏まえると、薬剤以外の新しい治療選択肢が望まれるコントロール不良の治療抵抗性高血圧患者を本品の適応対象とすることは適切と考える。

使用目的又は効果の記載については、申請時の記載から一部記載整備を行った以下の記載が妥当であると判断した。

【使用目的又は効果】

本品は、高血圧治療ガイドラインに従った治療（生活習慣の修正、非薬物療法及び薬物療法）で適切に血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧症患者の追加的治療として血圧を低下させるために使用する。

(5) 製造販売後安全対策について

本品は、本邦に初めて導入される高血圧患者の降圧を目的とした RDN に使用する医療機器である。REQUIRE 試験及び TRIO 試験で確認された成績を踏まえると、本品の有効性と安全性を担保し、適正に使用するためには、服薬アドヒアランスの確保や二次性高血圧の患者の除外など、本品を用いた治療の有効性が期待できる治療抵抗性高血圧患者に対して、本品を用いた RDN 手技を安全に施行することが重要であると考え。したがって、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、以下の点に関する対策が必要と考える。

- ① 治療抵抗性高血圧の診療及び治療に精通し、十分な知識と経験のある医師及び医療チームにより、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保可能な真の治療抵抗性高血圧患者を適切に選択できること。
- ② 本品を用いた RDN に適した腎動脈や患者の状態を適切に診断でき、有効かつ安全に本品の手技及び術後管理ができる知識、技術及び経験を有すること。
- ③ 製造販売後の治療成績等に基づき、適正使用指針の見直しや追加の安全対策を速やかに講ずること。

上記①については、関連学会が作成する適正使用指針を満たす医師及び医療チームにより、適正使用指針に付随するチェックシート（服薬アドヒアランスの状況、二次性高血圧の除外、血圧基準、降圧薬の使用状況等）を用いて本品の治療対象となる適切な患者を選択できると、専門協議での議論も踏まえ、判断した。

②については、適正使用指針を満たす医師及び医療機関に対して、申請者が設定する製品トレーニング（表 24）を実施することで対応可能と、専門協議での議論を踏まえ、判断した。

③については、製造後販売調査等の結果を踏まえ、必要に応じて、関連学会により適正使用指針の見直しが行われ、申請者により、追加の安全対策が行われる予定となっていることから、妥当と判断した。

表 24 トレーニング概要

1. e-Learning による講習（医師及び薬剤師等を含めた本品の治療に関わるコメディカル）
--

高血圧治療の目的・治療方針、治療抵抗性高血圧の診療、治療抵抗性高血圧の診療、腎デナベーションの手技等

2. 申請者によるハンズオンを含めた実習（医師）、本品の使用経験の無い施設等については施設の要望に応じてプロクター制度の設定

なお、本品に関連する適正使用指針については、関連学会である特定非営利活動法人日本高血圧学会（高血圧学会、JSH）、一般社団法人日本心血管インターベンション治療学会（CVIT）及び一般社団法人日本循環器学会（循環器学会、JCS）により、作成される予定である（表 25）。

以上、①～③の内容については、国内における本品の有効性と安全性を担保するために重要と考えられることから、これらを承認条件 1 として付すこととした。

表 25 適正使用指針（案）

項目	内容
患者 条件	<ol style="list-style-type: none"> (1) 治療抵抗性高血圧と判定する前に確認すべき事項 生活習慣修正状況、服薬アドヒアランス関連状況、降圧薬の適切な処方、正しい血圧測定と降圧目標の理解、二次性高血圧の可能性 (2) コントロール不良の血圧基準（選択基準）（以下の血圧基準の①②のいずれかを満たすこと） <ol style="list-style-type: none"> ① 診察室血圧が 140/90 mmHg 以上、かつ ABP で 24 時間血圧が 130/80 mmHg 以上（もしくは昼間血圧が 135/85 mmHg 以上、または夜間血圧が 120/70 mmHg 以上） ② 診察室血圧が 140/90 mmHg 以上、かつ早朝家庭血圧が 135/85 mmHg 以上（もしくは就寝前家庭血圧が 135/85 mmHg 以上、または夜間家庭血圧が 120/70 mmHg 以上） (3) 降圧薬使用条件（選択基準） <ul style="list-style-type: none"> ・ 利尿薬を含む異なったクラスの 3 剤以上の降圧薬処方 ・ 利尿薬以外の降圧薬は原則、最大忍容量使用 (4) 腎デナベーションが不適格な患者（除外基準） <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎動脈瘤、腎動脈狭窄など治療に不適格な腎動脈の解剖学的構造を有する（造影 CT による評価を基本とする） ・ $eGFR < 40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
医師 要件	<ol style="list-style-type: none"> (1) CVIT 認定医・専門医・名誉専門医が施行する。腎デナベーション手技時には IVR 学会専門医は CVIT 認定医・専門医・名誉専門医と協働で施行する。 (2) 3 学会ならびに製造販売業者が実施する高血圧腎デナベーション診療研修コースを修了し、定期的に受講を継続すること。

施設要件	<p>(1) CVIT 研修施設・研修関連施設、日本循環器学会循環器研修施設・研修関連施設、腎デナベーション高血圧学会関連施設であること。</p> <p>(2) 下記の基準が全て満たされており、3 学会合同委員会により発行された施設認定証を有していること。</p> <p>① CVIT 専門医または認定医が 1 名以上在籍（常勤）すること。</p> <p>② JSH 認定高血圧専門医が 1 名以上在籍（常勤）しており、リスクの高い高血圧患者を対象とした高血圧症専門外来（または担当者）が設置され、対外的にホームページなどに明示されていること。</p> <p>③ JCS 認定循環器専門医が 1 名以上在籍（常勤）すること。</p> <p>(3) 上記基準のメンバーを含めた多職種連携チーム（HRT チーム：高血圧専門医、CVIT 専門医・認定医、循環器専門医、看護師、薬剤師、管理栄養士・栄養士など）が、患者選択から、生活習慣・服薬指導、手技及び術前・術中・術後管理にわたり協調して機能していること。日本インターベンショナルラジオロジー（IVR）学会専門医が腎デナベーション手技施行医となる施設においては、HRT チームメンバーに CVIT 専門医・認定医とともに IVR 学会専門医も参画すること。</p>
------	---

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

製造販売後の使用実態下での本品の安全性及び有効性を確認するために、本品に予定される使用成績調査の計画概要を表 26 に示す。

表 26 使用成績調査実施計画（案）

調査目的	本品を治療抵抗性高血圧症患者に使用した後の 3 年間の安全性及び有効性を市販後の使用実態下にて確認する。
調査期間	使用成績評価期間：承認日から 7 年
	準備期間：6 か月
	登録期間：3 年
	観察期間：3 年
	解析期間：6 か月
目標症例数	300 例（全例調査） 販売開始から連続 94 症例は 24 時間 ABP の調査を必須で行う。
調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 家庭血圧 診察室血圧 降圧薬 24 時間 ABP（登録開始から連続 94 症例までは全例調査） eGFR Cr 尿検査 心エコー 腎動脈エコー 副腎・腎動脈 CT/MRA 死亡 脳心血管系イベントによる入院又は入院に至った高血圧緊急

	症／低血圧緊急症 ・脳卒中、一過性脳虚血発作、その他の重大な脳血管イベント、心筋梗塞、冠動脈血行再建術 ・腎臓に関連する有害事象
--	--

i 降圧効果が確認できなかった場合、患者選択の方法の見直し、24 時間 ABP の測定継続等を行う。

使用成績調査実施計画の調査対象症例数の妥当性に関する申請者の説明は以下のとおりである。

本品を用いた 3 つの主要な臨床試験（SOLO 試験、TRIO 試験及び RADIANCE II 試験）の安全性に関する統合解析を行った結果、Major Adverse Event の発生率が 1%程度であったことから、市販後は 1%で発生する可能性のある潜在的リスクを検出可能な症例数として、調査全体の症例数を 300 例とし、当該症例数まで全症例数を登録することとした。

また、製造販売後、本品の有効性及び患者選択の適切性を確認するために、販売施設を限定して 94 例までは 24 時間 ABP の調査を行う。当該症例数は、TRIO 試験での 24 時間収縮期 ABP のベースラインから手技後 2 か月の変化量の中央値は -8.5 mmHg であったことに加え、REQUIRE 試験の標準偏差（17 mmHg）を参考に、■%信頼区間上限が臨床的な変化量閾値 ■ mmHg を下回る推定精度を得るために必要となる検査実施例数として設定された。手技後 3 か月の降圧効果が確認できなかった場合は、変化量の標本平均値 ■%信頼区間上限が臨床的な変化量閾値 ■ mmHg を下回る推定精度を得るまで、24 時間 ABP の測定する症例を継続して登録することとする。

申請者は、24 時間 ABP は必須項目とはしない理由を以下のとおり説明した。

- ・ 使用成績調査は市販後の使用実態下にて本品の安全性及び有効性を確認する目的であり、日常診療の範囲において調査を行う予定であるが、24 時間 ABP を日常診療で実施している医療機関はごく僅かであるため、使用成績調査での実施が困難であること。
- ・ 24 時間 ABP は血圧計を装着して 24 時間定期的に血圧を測定するため、患者への負担が大きいこと。
- ・ これまで実施した臨床試験（SOLO 試験、TRIO 試験及び RADIANCE II 試験）において、主要有効性評価項目である昼間収縮期 ABP で本品群はシャム群と比較し有意な低下が認められており、また、診察室血圧及び家庭血圧についてもシャム群と比較し血圧の低下が見られていること。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本邦では高血圧患者に対する RDN 治療はこれまで承認されておらず、REQUIRE 試験及び TRIO 試験で見られたような有害事象に対するリスク管理及び有害事象への対応が、本邦の医療環境下において問題なく実施されるかについては、使用成績調

査により情報を収集し確認する必要があると考える。また、本邦の医療環境下での有効性及び患者選択を含めた適正使用についても確認することも重要と考える。

評価項目について、REQUIRE 試験の主要評価項目は 24 時間収縮期 ABP であることから、使用成績調査においても 24 時間収縮期及び拡張期 ABP の調査を行うことが望ましいと考える。しかしながら、本邦の医療環境下において、全症例で 24 時間 ABP を測定することは実現が困難であるとの申請者の説明も理解できる。TRIO 試験において、昼間収縮期 ABP、診察室血圧及び家庭血圧についてもシャム群と比較し降圧効果が認められていることに加え、国内においては家庭内血圧による血圧管理が標準となっていることから、24 時間 ABP が必須となる症例（初期連続 94 例）以後は、診察室血圧及び家庭血圧（24 時間 ABP は任意）により、本邦の医療環境下における降圧効果について評価することは受け入れ可能と判断した。

上記を踏まえ、24 時間 ABP を測定する症例数について以下の点を申請者に指示し、申請者はこれに対応した。

- TRIO 試験の手技後 3 か月の 24 時間収縮期 ABP の中央値-8.0 mmHg、REQUIRE 試験の手技後 2 か月昼間収縮期 ABP の平均値-6.6 mmHg 等と同程度の降圧効果が確認できるような症例数とすること。
- 24 時間 ABP を測定する症例は登録開始から連続症例とし、目標症例まで症例登録され、手技後 3 か月の降圧効果が確認されてから 24 時間 ABP 測定を必須としない症例を登録すること。
- 上記、手技後 3 か月の降圧効果が確認できなかった場合、患者選択の方法の見直し、24 時間 ABP の測定の継続等を行うこと。

なお、症例数については、臨床試験で発生した有害事象を確認できる 300 例の全例調査とすることは妥当と判断した。

以上から、調査項目を含めて申請者が計画する使用成績調査案は適切と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

REQUIRE 試験の主要有効性評価項目「24 時間収縮期 ABP のベースラインから治験手技後 3 か月の平均値の低下」は、本品群 -6.7 ± 16.2 mmHg、シヤム群 -6.4 ± 17.7 mmHg、群間差 -0.1 ± 2.7 mmHg となり、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.9714$)。主要有効性評価項目が未達となった要因は、服薬アドヒアランス不良及び原発性アルドステロン症患者が組み込まれたことが主な要因と分析された。

一方、服薬アドヒアランスを向上させる対策や原発性アルドステロン症を適切に除外する対策が設定された TRIO 試験においては、主要有効性評価項目「術後 2 か月時の昼間収縮期 ABP」は、本品群 -8.0 mmHg、シヤム群 -3.0 mmHg、群間差 -4.5 mmHg となり、本品群で有意に降圧し ($p=0.0223$)、本品の有効性が示された。TRIO 試験における 12、24、36 か月時での診察室 SBP のベースラインからの変化量は、 -12.6 、 -9.3 、 -8.0 mmHg であった。長期フォローアップでは、盲検化の解除、薬剤の変更等が可能とされたため、本品による降圧効果のみを正確に把握するには限界があるものの、薬剤数の変化や他の臨床試験の長期成績を踏まえると、本品による降圧効果は長期的にも維持され则认为る。

安全性については、REQUIRE 試験及び TRIO 試験において発生した治験手技及び/又は治験機器と関連性が否定できない重篤な有害事象はいずれも回復しており、本品による治療に伴う特有の安全性上の懸念は認められなかった。

TRIO 試験では、主要有効性評価項目の達成に加えて、24 時間収縮期 ABP 及び夜間収縮期 ABP についても本品群に有意な降圧効果が認められた。特に、夜間の降圧効果については、従来の薬剤治療では困難であったアンメットニーズであることから、本品特有の有効性であり、その臨床的な有用性は高いと考える。本品の対象患者は、治療抵抗性高血圧症患者であり、他の治療方法では血圧がコントロールできないことを踏まえると、安全性に大きな懸念はなく、主要心血管イベント等のリスク低減が可能とされる収縮期血圧 5～10

mmHg の降圧が示された本品を新しい治療法として臨床現場に導入する意義はあると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

本品は、高血圧患者の降圧を目的として本邦に初めて導入される RDN に使用する医療機器である。REQUIRE 試験及び TRIO 試験で確認された成績を踏まえると、本品の有効性と安全性を担保し、適正に使用するためには、服薬アドヒアランスの確保や二次性高血圧の患者の除外など、本品を用いた治療の有効性が期待できる治療抵抗性高血圧患者に対して、本品を用いた RDN 手技を安全に施行することが重要と考える。したがって、本品の本邦への導入にあたっては、高血圧治療に関する十分な知識と経験を有する医師及び医療チームが、トレーニング等により本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、本品の適応対象となる真の治療抵抗性高血圧患者を適切に選択し、安全に治療を行うことが重要と判断した。これには、関連学会が作成する適正使用指針の遵守が重要となることから、これを承認条件 1 として付すことが妥当と判断した。

また、使用成績調査において、製造販売後の使用実態下での有害事象発生状況及び患者選択の適切性、本品の有効性について、引き続き評価を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置や適正使用指針の修正を講ずることが重要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は 7 年（販売準備期間：6 か月、登録期間：3 年、追跡調査期間：3 年、解析期間：6 か月）とすることが妥当と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的を以下のように記載整備し、以下の事項を承認条件として付した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、高血圧治療ガイドラインに従った治療（生活習慣の修正、非薬物療法及び薬物療法）で適切に血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧症患者の追加的治療として血圧を低下させるために使用する。

<承認条件>

1. 高血圧治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は7年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- ¹ 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会,高血圧治療ガイドライン 2019
- ² Joyner MJ et al. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. 2010. *Hypertension*. 2010;56(1):10-6.
- ³ Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. 2006. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):335-46.
- ⁴ DiBona GF et al. Reflex effects on renal nerve activity characteristics in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30(5):1089-96.
- ⁵ Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. 1995. *Hypertension*. 25: 878-882
- ⁶ Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):644-6
- ⁷ K. Sakakura et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man . *J Am Coll Cardiol*.2014;64(7):635-43
- ⁸ Williams B, MacDonald TM, Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*.2015;386(10008):2059-68
- ⁹ 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
- ¹⁰ Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M. et al. 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(10285):1625-36