

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）
治療用電気手術器
[販 売 名] Symplicity Spyral 腎デナベーションシステム
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 4 月 26 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9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、以下の通りである。

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] : Symplicity Spyral 腎デナベーションシステム
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和6年4月26日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和 7 年 7 月 9 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] : Symplicity Spyral 腎デナベーションシステム
[申請者] : 日本メドトロニック株式会社
[申請年月日] : 令和 6 年 4 月 26 日

【審査結果】

「Symplicity Spyral 腎デナベーションシステム」(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患者に対する追加的治療として、腎交感神経切除(Renal Denervation、以下「RDN」という。)により血圧を下げることを目的に使用される医療機器である。本品は、主にジェネレータ、カテーテル及び対極板から構成される。ジェネレータは自動化された治療アルゴリズムに従って高周波(以下「RF」という。)エネルギーを生成する。カテーテルは遠位端が自己拡張式のスパイラル形状を有し、等間隔で 4 つの電極が配置されている。腎動脈に送達され、血管形状に合わせて展開することで、最適な場所に配置された電極を介して交感神経が存在する動脈壁と周囲の組織に RF エネルギーを送達する。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的、化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、ソフトウェアライフサイクル、サイバーセキュリティ、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能、使用方法並びにユーザビリティエンジニアリング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、降圧薬を服用しない状況下での本品を用いた RDN の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された「OFF MED Pilot 試験」及び「OFF MED Pivotal 試験」(以下まとめて「OFF MED 試験」という。)並びに 1~3 種類の標準的な降圧薬服用下での本品を用いた RDN の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された「ON MED Pilot 試験」及び「ON MED Expansion 試験」(以下まとめて「ON MED 試験」という。)の計 4 つの国際共同治験の試験成績が添付資料として提出された。

OFF MED 試験の主要有効性評価項目「ベースラインから術後 3 か月のベースライン調整済みの 24 時間自由行動下血圧測定の収縮期血圧平均値(以下「24 時間 ABPM による SBP」という。)の変化」は優越性の事後確率 >0.999 が得られ、事前に設定された有効性の基準 (>0.975) を満たした。群間の治療差は、24 時間 ABPM による SBP で -3.9 mmHg (ベイズ

95%信頼区間：-6.2～-1.6）であり、本品による RDN がもたらす降圧効果の臨床性能が示された。一方、ON MED 試験の主要有効性評価項目「ベースラインから術後 6 か月の 24 時間 ABPM によるベースライン調整済みの SBP の変化」について、群間の治療差は、-0.030 mmHg（ベイズ 95%信頼区間：-2.82～2.77）であり、主要有効性評価項目に関する事後成功確率は 0.508 と、事前に設定された有効性の基準（>0.975）を満たすことができなかった。

主要安全性評価項目は、無作為化割付け後 1 か月までの複合安全性評価項目で定義される「主要有害事象（以下「MAE」という。）の発現率」とされ、OFF MED 試験及び ON MED 試験において RDN 術を施行された最初の連続 253 例に対しての成績は 0.4%（95%信頼区間の上限：1.9%）であり、パフォーマンスゴール 7.1%を達成した。OFF MED 試験において、いずれの群でも術後 1 か月までの MAE は報告されなかった。ON MED 試験での術後 1 か月までの MAE は、本品群で 1.0%（2/206 例）、シャム群で 0.8%（1/131 例）であり、いずれも血管合併症であった。

ON MED 試験の主要有効性評価項目が未達となった原因として、降圧薬の服薬アドヒアランスの不良とその割合の両群間での不均衡により、本品の治療効果を適正に検出できなかった可能性が考えられた。実際に、本品群とシャム群間の被験者の服薬アドヒアランスの不均衡が少なかった Pilot コホート（無作為化された最初の連続 80 例の被験者）や米国外被験者においては、術後 6 か月時の 24 時間 ABPM による SBP の本品群とシャム群の群間差は、それぞれ -7.3 mmHg（-12.2, -2.4, $p=0.0041$ ）、-4.8 mmHg（-7.6, -2.0, $p=0.001$ ）となり、本品による降圧効果が認められた。また、ON MED 試験の全被験者でも、降圧薬の効果が及び難い夜間 SBP 及び朝の降圧薬服用前に測定した診察室収縮期血圧の術後 6 か月における本品群とシャム群の群間差は、-3.7 mmHg（-6.5, -0.9, $p=0.0095$ ）及び -4.9 mmHg（-7.9, -1.9, $p=0.001$ ）となり、本品群に有意な血圧低下が確認された。

ON MED 試験における 12、24 か月時での 24 時間 ABPM による SBP のベースラインからの変化量は、-9.6、-12.1 mmHg であった。長期フォローアップ中に盲検化の解除やシャム群の被験者にクロスオーバーで RDN 処置される等、その長期成績の解釈には限界があるが、本品を用いた複数の臨床試験成績等において、一貫して長期的な降圧効果の持続が認められていることから、本品による降圧効果は長期的にも維持され则认为。

高血圧患者における降圧が及ぼす臨床的アウトカムについては、ランダム化比較試験のメタ解析により、収縮期血圧 5 mmHg の低下で主要心血管イベントが 10%低下することや、降圧薬の効果が出にくい夜間と早朝における降圧効果を長期に持続させることが心血管系のリスク低減に繋がることなどが報告されている。実臨床下では降圧薬を併用する高血圧患者に対して、本品による降圧の上乗せを得るためには、服薬アドヒアランスの確保が必要とはなるが、これらの報告を踏まえると、ON MED 試験等から確認された本品による降圧効果の臨床的意義はあると考える。

安全性については、長期成績も含め、臨床的に許容できない本品特有の事象は認められなかったが、アクセス部位合併症など、通常のカテーテル治療と同等のリスクはあると考える。

本品の対象患者は、治療抵抗性高血圧患者であり、他の治療方法では血圧コントロールが難し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 の降圧が確認され、降圧薬治療ではアンメットニーズである夜間血圧の降圧も可能となる本品を用いた RDN 治療のベネフィットは、そのリスクを上回ると考えることから、本品を新しい治療法として国内に導入する意義はありと判断した。

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 9 日

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] : Symplicity Spyral 腎デナベーションシステム
[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和 6 年 4 月 26 日
[申請時の使用目的] : 本品は、治療抵抗性高血圧患者の追加治療として血圧を下げることを目的に使用される。ただし、利尿薬に忍容性がない場合は利尿薬の服用は必須としない。

[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	11
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	16
ニ. リスクマネジメントに関する資料	18
ホ. 製造方法に関する資料	18
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	18
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	59
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	62
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	62
4. 総合評価	62

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	内容
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring	自由行動下血圧測定
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACS	Acute Coronary Syndrome	急性冠症候群
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure	二相性陽圧呼吸
BMI	Body Mass Index	肥満度指数
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CPAP	Continuous Positive Pressure Breathing	持続陽圧呼吸
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
CVIT	Japanese Association of Cardiovascular 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	Distolic Blood Pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過率
GSR	Global Symplcity Registry	-
HRT	Hypertension Renal denervation Treatment	高血圧腎デナベーション治療
ITT	Intent-to-Treat	-
IVR	Interventional Radiology	画像下治療
JCS	The Japanese Circulation Society	一般社団法人日本循環器学会
JRED	Japan REnal Denervation	日本腎デナベーション
JSH	The Japanese Society of Hypertension	特定非営利活動法人日本高血圧学会
LOCF	Last Observation Carried Forward	最後に観測された値で補完する方法
MAE	Major Adverse Event	主要有害事象
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	-
MRA	Magnetic Resonance Angiography	磁気共鳴血管造影
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty	経皮的血管形成術
QOL	Quality Of Life	生活の質
RDN	Renal Denervation	腎交感神経切除
RF	Radio Frequency	高周波
SBP	Systolic Blood Pressure	収縮期血圧
tPA	tissue Plasminogen Activator	組織プラスチノーゲンアクチベータ

1. 審議品目の概要

「Symplcity Spyral 腎デナベーションシステム」(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患者の追加的治療として、腎交感神経切除(Renal Denervation、以下「RDN」という。)を行うことで、血圧を下げることを目的に使用される機器である。本品は、主にジェネレータ、カテーテル及び対極板から構成される。ジェネレータは自動化された治療アルゴリズムに従って高周波(以下「RF」という。)エネルギーを生成する。カテーテルは遠位端が自己拡張式のスパイラル形状を有し、等間隔で4つの電極が配置されている。6Frのガイディングカテーテル及びガイドワイヤと併用して腎動脈に送達され、血管形状に合わせて展開することで、最適な場所に配置された電極を介して交感神経が存在する動脈壁と周囲の組織に RF エネルギーを送達する(図1)。

本品の治療アルゴリズムは、安全な RF エネルギーの供給と停止を確保するため、1 電極あたりの出力電力を最大 6.5 W とし、温度制御及びインピーダンス監視を介して安全閾値を超えた場合に電力遮断を行うことで、RF エネルギーを各電極に最大 60 秒間供給する。なお、治療アルゴリズムを使用者が調整することはできない。

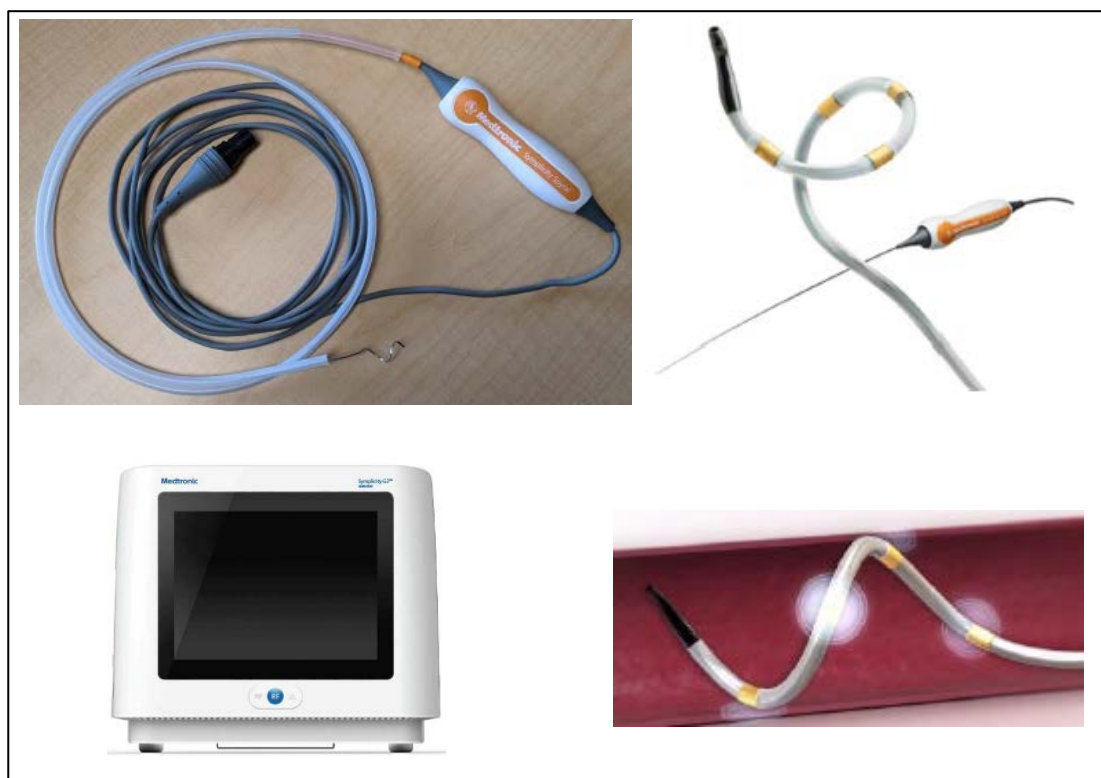


図1 本品の外観図

(左上：カテーテル全体図、右上：カテーテル電極部拡大図、左下：ジェネレータ、右下：本品による治療イメージ)

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 を超えて血圧値が高くなるほど、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 万人がコントロール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コントロール不良の者 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に対して、RDN 等の治療が必要なことは明確である。一方、降圧薬以外の薬剤を多剤併用中で降圧薬の開始や追加に伴うポリファーマシーの問題が考えられる患者、薬物アレルギーで服薬できない患者等、降圧薬を増量するだけでは対処することができない高血圧患者に対しても、降圧薬に依存をしない RDN のような治療法が特に必要であると考えられる。以上より、服薬している降圧薬の数によらず、高血圧治療において RDN が果たせる役割は大きく、医療ニーズも高いことから、降圧薬を使用しているにも関わらず、コントロール不良である高血圧患者又は降圧療法に対する忍容性が低い患者における血圧低下を目的として本品が開発された。

これまでの研究により、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確認されてきた^{2,3}。

1950 年代から外科的手術として、交換神経を切除する方法が試みられていたが、術後の合併症が重く、中断されていた歴史がある。本品は比較的低レベルの RF アブレーションにより、動脈壁及び周囲の臓器に悪影響を及ぼすことなく、腎神経を破壊して高血圧を治療する、低侵襲なカテーテルベースの処置を行う機器として設計された。

本品のカテーテルは第 2 世代 (Symplicity Spyral カテーテル) であり、第 1 世代は Symplicity Flex カテーテルである (表 1)。第 1 世代品において、複数の臨床試験が実施されたが、単一電極でのアブレーションで主腎動脈の処置に集中していた。最近の前臨床試験及び組織学的解析^{4,5}により、腎神経に位置的な偏りがある可能性が認められ、腎動脈遠位部の神経が動脈内腔により近いことが示唆された。そこで、より広範囲の対象腎血管径を治療可能とすること、及びより簡単な操作方法にすることを目的として、カテーテル先端の設計について電極 4 つ有するスパイラル形状に変更し、最小適応血管サイズを 4 mm から 3 mm に変更した。また、同時通電又は個別通電を選択可能とした。さらに、神経に対する効果のばらつきを軽減させるため、遠位部の主腎動脈及び腎動脈分枝を RF アブレーションの標的とすることで、神経を焼灼できる量を増加させた^{6,7}。これらの変更を経て、第 2 世代である本品の Symplicity Spyral カテーテルが開発された。

表 1 本品のカテーテルの開発経緯

	第 1 世代 Symplicity Flex カテーテル	第 2 世代 (本品) Symplicity Spyral カテーテル
カテーテル設計	単一電極	自己拡張式のスパイラル形状 スパイラル部に電極 4 つ ¹ を有し、 同時通電又は個別通電を選択可能
適応血管サイズ	4～8 mm	3～8 mm

1. 電極間距離は  mm。

(2) 外国における使用状況

本品の外国における許認可状況及び販売状況を表 2 に示す。

表 2 外国における許認可状況及び販売状況 (2025 年 3 月時点)

国名	使用目的又は効果	許認可年月	カテーテルの 販売数 (本) ¹
米国	本品は、生活習慣の改善および降圧薬では血圧が十分にコントロールできない高血圧患者における追加的治療として血圧を下げることを目的としている。	2023 年 11 月	
欧州	本品は、腎動脈壁に低レベルの高周波 (RF) エネルギーを供給し、ヒトの腎臓を除神経することを目的とする。	2013 年 10 月	
その他	—	—	

1. 販売数は 2013 年 10 月 13 日から 2025 年 3 月 31 日の実績。

(3) 海外における不具合及び有害事象の発生状況

本品の外国における不具合及び有害事象の発生状況は表3及び表4のとおりである。

表3 外国における不具合の発生状況（2025年3月時点）

不具合の種類	発現件数	発現頻度 ¹ (%) *
部品の外れ	1	0.008
製品の故障（手技中の患者の体動による）	1	0.008
挿入困難	1	0.008

1. 発現頻度(%) = (発現件数/カテーテルの販売本数(125本)) × 100。調査期間：2013年10月13日から2025年3月31日。

表4 外国における有害事象の発生状況（2025年3月時点）

有害事象の種類	発現件数	発現頻度 ¹ (%) *
死亡	1	0.040
血管迷走神経反応	1	0.008
穿孔	1	0.008
腎不全（末期腎不全）	1	0.008
閉塞	1	0.008
大腿動脈塞栓症	1	0.008

1. 発現頻度(%) = (発現件数/カテーテルの販売本数(125本)) × 100。調査期間：2013年10月13日から2025年3月31日。

<総合機構における審査の概要>

申請者は、外国で発生した不具合及び有害事象の原因分析について、以下のように説明した。

不具合について、部品の外れはガイディングカテーテルを通して前進させる際に、カテーテルが損傷した。製品の故障（手技中の患者の体動による）は腎動脈攣縮の発現に伴う患者の体動でシステムが異常を検知しアブレーションが中断された。挿入困難はカテーテルのねじれによる変形でガイドワイヤが詰まり前進できなくなった。いずれの事象も機器の設計又は製造に関する根本原因は特定されていない。

有害事象について、死亡の原因のうち特定されたものは大動脈解離、心不全、敗血症及び腎不全、並びに癌（肝臓）であった。血管迷走神経反応は術中に発現し、心静止後に薬剤投与で回復した。穿孔は手技と同日に特定され、追加処置なく回復した。腎不全（末期腎不全）は背景疾患に起因する事象であった。閉塞は腎動脈血管の攣縮に起因し、薬剤投与により回復した。大腿動脈塞栓症は術後2か月後に発現し、血栓摘出術、バルーン血管形成術、及び内膜切除術を受け、事象は解消した。

総合機構は、外国で発生した不具合について、攣縮への追加治療以外には患者への傷害は発生しておらず、発現頻度を踏まえて臨床上許容可能と判断した。外国で発生した有害事象について、死亡及び腎不全（末期腎不全）はいずれの事象も機器又は手技との関連性は否定されており、臨床上許容可能と判断した。血管迷走神経反応、穿孔、閉塞、大腿動脈塞栓症

は腎動脈に対するカテーテル治療で発生し得る有害事象であり、いずれも発現件数は限定的であり、追加処置しているものの一般的な手技により回復していることから、カテーテル治療に精通した医師が手技を行うことでリスク低減可能と判断した。

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>

本品の性能及び安全性に関する規格のうち、システムへの要求事項として温度測定精度、電力出力精度、インピーダンス測定精度、高周波周波数、高周波出力能が設定された。カテーテルへの要求事項として、引張強度、カテーテルの完全性が設定された。安全性に関する要求事項として、電気的安全性、電磁両立性、個別要求事項（電気手術器（電気メス）及び付属品）、生物学的安全性、エンドトキシンが設定された。対極板に関する要求事項として、電気的安全性、個別要求事項、生物学的安全性が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、カテーテルへの要求事項として、腐食抵抗性、耐キンク性及び X 線不透過性は本品の性能を担保する上で重要な項目であることから、申請者に対して、当該項目に関する規格を設定するように求めた。

申請者は、腐食抵抗性及び X 線不透過性を規格として設定すると説明した。また、耐キンク性はカテーテルの完全性において担保すると説明した。

総合機構は規格の設定に関する資料について審査した結果、試験方法及び規格値の妥当性について、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的、化学的特性

<提出された資料の概略>

本品の物理的、化学的特性について、カテーテルの完全性（ガイディングカテーテル及びガイドワイヤとの適合性、展開／引戻し及び RF サイクルの繰返し操作に伴う耐久性、並びに耐キンク性）及び展開した電極アレイの長さ／コンプライアンスの試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的、化学的特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) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概略>

本品の電氣的安全性及び電磁両立性について、医用電氣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国際規格（IEC 60601-1:2005/AMD1：2012）、医用電氣機器の電磁両立性について定めた国際規格（IEC 60601-1-2:2014+AMD1:2020）、並びに電氣手術器及びその付属品の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項を定めた規格（IEC 60601-2-2：2017）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、電氣的安全性及び電磁両立性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。

（4）IEC62304 への適合

＜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、IEC 62304 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。

（5）サイバーセキュリティ

＜提出された資料の概略＞

本品のサイバーセキュリティに関する資料について、「医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適合性の確認について」（令和 5 年 5 月 23 日付薬生機審発 0523 第 1 号）に準拠したサイバーセキュリティの試験成績が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、サイバーセキュリティ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）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、ISO 10993-1 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。本品のカテーテルについては、循環血液に一時接触（24 時間以内）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た。

本品を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験及び血液適合性試験（*in vitro*）が、本品とは原材料は同一で製造工程変更前の検体を

用いて、血液適合性試験（*in vivo*）が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。なお、製造工程変更により、カテーテルの形状や表面特性に変更は生じず、血液適合性試験（*in vitro*）からも血栓形成性への影響は認めなかった。

本品の対極板は、既認証品「REM ポリヘッシブ対極板」（認証番号 303ADBZX00033000）と同一物であり、原材料は同一であることから、生物学的安全性に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の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。

（7）機械的安全性

＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性について、引張強度の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機械的安全性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。

（8）安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

本品の安定性について、「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）に基づき試験成績の添付が省略され、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。また、本品の電子線滅菌による材質劣化については、『「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について』（平成 30 年 2 月 28 日付薬生機審発 0228 第 7 号）に基づき試験成績の添付が省略され、製造方法に関する資料に記載された線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用して試験し、材質劣化に関し、製品性能が担保されることを確認した旨の宣誓書が提出された。

なお、対極板の有効期間は 2 年、カテーテルの有効期間は 3 年と設定された。また、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、本品の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。

(9) 性能

<提出された資料の概略>

本品の性能について、高周波サイクル、温度測定精度、電力出力精度、インピーダンス測定精度、高周波周波数、高周波出力能、対極板インピーダンス測定精度、腐食抵抗性、X線不透過性、耐キンク性、ソフトウェア試験の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

<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。

(10) 使用方法

<提出された資料の概略>

使用方法に関する資料として、ブタ腎動脈モデルを用いた本品の180日安全性評価()が提出された。処置群(9頭)には、大腿動脈からカテーテルを左右の腎動脈まで進め、左右それぞれ2本以上の分枝及び左右の腎動脈主幹部にアブレーション処置を実施した。対照の無処置群(8頭)では、インターベンション手技を実施しなかった。動脈造影による血管測定、)、病理組織学的検査、血液学的検査、血清生化学検査等が行われた。

その結果、すべての動物は生存し、血管アクセス部の軽微な所見を除き、手技に関連する異常はなかった。処置後182~183日目の最終血管造影では、処置を受けたすべての動物において灌流が十分であった。1頭において、主腎動脈遠位分枝に限局性の動脈瘤性拡張がみられたが、RFによる直接的な損傷ではなく、ガイドワイヤによる損傷の可能性があると考えられた。腎血管周囲組織の肉眼的剖検では、偶発的な所見が見られたが、いずれも自然発生病変であり、RDN手技に関連していないとみなされた。

。血管壁から測定したRFによる組織損傷の深さ及び円周方向範囲の平均値はそれぞれおよそ mm 及び % (血管周囲の) であった。また、神経損傷の平均最大深さ(血管壁から測定し、観察された神経損傷の最深部)は μm、神経損傷の割合(連続切片を用いた評価において、RFによる組織損傷を含む切片のうち、神経損傷を含む切片の割合)は % であった。処置を受けたすべての動物で内腔径は適切に維持され、軽微な非狭窄性の新生内膜形成を認めた。

いずれの動物においても、下流の腎組織及び腎動脈を囲む周辺臓器(副腎、尿管及び消化

管)に RF 処置による直接的な変化は認められなかったが、1 頭の腸間膜及び結腸漿膜に、RF による損傷の治癒に起因した可能性が高い限局性の線維症を認めた。本事象は、ブタの腎動脈が後腹膜壁と腸に非常に近いという解剖学的特徴による事象と考えられた。結論として、182～183 日時点で、処置群は安全であるとみなされた。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、得られた成績について、周辺組織損傷は臨床上許容可能な範囲を保った上で、治療に必要な神経損傷を行うという治療コンセプトを示すと言えるか説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

ブタ腎動脈モデルを用いた本品の 180 日安全性評価は、4 つのブタ腎動脈モデルの短期パイロット試験 (■、■、■、■) に基づいて実施された。

■では、第 1 世代のカテーテルと本品のカテーテルとを比較し、28 日目に評価を行った結果、使用されたデバイスに関わらず、血管造影、ノルエピネフリン濃度及び組織病理学的評価において、治療群間差がないことが示された。■では、本品のカテーテルを使用し、主腎動脈に対する RF アブレーションの回数(焼灼部位数)による影響を 7 日目に評価し、いずれの群も非処置群と比較してノルエピネフリン濃度が有意に減少し、腎皮質の軸索密度が低下することが示された。また、RF アブレーションによる血管壁の有害な変化は認められず、内臓組織に対する RF 治療に関連した損傷の所見はなかった。■では、本品のカテーテルを使用し、RF アブレーションを主腎動脈のみ、腎動脈分枝のみ、並びに主腎動脈及び分枝の組み合わせで実施した際の影響を 7 日目に評価した結果、主腎動脈及び分枝の組み合わせでの RF アブレーションが最もノルエピネフリン濃度が減少し、腎皮質の軸索密度が低下したことから、最適化された治療戦略として選択された。また、いずれの群も RF アブレーションによる血管壁の有害な変化を示さず、内臓組織や臓器に対する障害の所見もなかった。■では、■で選択された最適化された治療戦略における安全性と性能を検討するために、本品のカテーテルを使用し、28 日間の評価を行った。28 日目の病理組織学的評価において、血管壁、内臓器官、下流の腎組織に有害な変化は観察されなかった。腎神経軸索密度に加えてノルエピネフリン濃度を評価したところ、非処置群と比較して処置群では有意な減少が認められた。

これらの試験結果から、7 日後、28 日後、及び 180 日後の動物において、治療に必要な神経損傷を行うことができ、併発する組織損傷は臨床上許容可能であることを確認することができた。

総合機構は、腎動脈周辺の神経局在に関する知見を考慮して本品による焼灼手技の最適化が行われたこと、及び処置後 180 日の神経損傷の割合が ■%であったことを踏まえると、主腎動脈及び分枝の組み合わせで RF アブレーションを実施することにより、神経損傷

を適切に行うことは可能と判断した。また、180 日後までの経過において、RF アブレーションによる軽微な組織損傷は治癒する一方、神経損傷は維持されており、ノルエピネフリン濃度及び腎神経軸索密度は無処置と比較して有意に減少している結果から、本品の治療コンセプトは示されていると判断した。

(11) 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（EN IEC 62366-1:2015 (R2021) AMD 1 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、ユーザビリティ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。

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、本品の基本要件への適合性について審査した。

- (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、適切な患者選択、使用者へのトレーニングの実施、関連学会と協力し策定する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じ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。

後述するヘ項及びト項の<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を評価する臨床成績は限定的であることから、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とともに、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ず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 (9) 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、本治験の成績を踏まえ、本品を用いた手技について十分な知識と経験を得た上で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 (8) 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 (6) 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 (3) 及び (9) 並びに二項の＜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－医療機器へのリスクマネジメントの適用」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、上述のハ項「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総合的に審査した結果、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（滅菌バリデーションの実施状況、エンドトキシン）が提出された。また、本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法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。

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＞

本品の臨床試験成績として、降圧薬による薬物療法を受けていない状況下での RDN の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された「OFF MED Pilot 試験」及び「OFF MED Pivotal 試験」（以下まとめて「OFF MED 試験」という。）並びに 1～3 種類の標準的な降圧薬服用下での RDN の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された「ON MED Pilot 試験」及び「ON MED Expansion 試験」（以下まとめて「ON MED 試験」という。）の計 4 つの国際共同治験の試験成績が添付資料として提出された。OFF MED Pilot 試験及び ON MED Pilot 試験はいずれも統計的な検出力が担保されないパイロット試験として開始され、当該試験成績に基づき、事前に規定された統計解析計画に従って OFF MED Pivotal 試験及び ON MED Expansion 試験に拡張され、仮説検証が実施された。

(1) OFF MED 試験 (NCT 番号 : NCT02439749、実施期間 : 2015 年 6 月～2023 年 10 月)

1) 試験デザイン

OFF MED Pilot 試験及び OFF MED Pivotal 試験は、コントロール不良の高血圧患者^aを対象に、降圧薬なしの状況において、本品 (Symplcity Spyral カテーテル) による RDN 実施後の血圧応答及び安全性を腎血管造影のみを行うシャム群と比較評価する目的で、米国、欧州等の 24 施設及び 47 施設 (日本の 2 施設をそれぞれ含む) で実施された。OFF MED Pilot 試験及び OFF MED Pivotal 試験の概要を表 5 に示す。

表 5 OFF MED Pilot 試験及び OFF MED Pivotal 試験の概要

項目	概要
試験目的	<p>〔OFF MED Pilot 試験〕降圧薬なしでの RDN 術の有効性及び安全性評価を目的とする。</p> <p>〔OFF MED Pivotal 試験〕降圧薬なしでの RDN 術が血圧を低下させ、かつ安全であるという仮説を検証することを目的とする。</p>
デザイン	多施設国際共同、無作為化 (1:1)、単盲検、シャム対照比較試験
症例数	<p>〔OFF MED Pilot 試験〕80 例 (本品群 : 38 例、シャム群 : 42 例)</p> <p>〔OFF MED Pivotal 試験〕251 例 (本品群 : 128 例、シャム群 : 123 例)</p>
観察期間	3 年
選択基準概要	<ul style="list-style-type: none"> 第 2 スクリーニング¹時において、診察室 SBP$\geq$150 mmHg、<180 mmHg、診察室 DBP$\geq$90 mmHg の患者。 第 2 スクリーニング¹時において、24 時間 ABPM による SBP$\geq$140 mmHg、<170 mmHg の患者。 第 1 スクリーニング時に、現在服用している降圧薬を術後 3 か月まで中止する意思のある患者。
除外基準概要	<ul style="list-style-type: none"> 以下に該当する、治療に不適格な腎動脈の解剖学的構造を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> それぞれの腎臓の主たる腎動脈が直径<3 mm 又は>8 mm 3 mm 超 8 mm 未満の全ての主腎動脈又は分枝血管において、四分円状に同時に RF アブレーションができない 処置の対象となる血管で腎動脈の狭窄 (>50%) を有する。 RDN 術の処置前 3 か月以内に腎動脈ステントを留置している。 血管内で局所性の増大と定義される動脈瘤を有する。 腎動脈の処置部位 5 mm 以内に以下いずれかを含む： <ul style="list-style-type: none"> アテローム 石灰化 腎動脈ステント 4 つの変数を用いる MDRD 算定式 ($\text{mL/分/1.73 m}^2 = 175 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times 1.212$ (患者がアフリカ系の場合) $\times 0.742$ (女性の場合)) による推定糸球体濾過率 (eGFR) <45 mL/分/1.73 m² の患者 (日本で登録された患者に対しては、日本人患者に対する eGFR 算定式を用いる)。 継続的酸素療法又は人工呼吸が必要な患者。ただし、睡眠時無呼吸症候群に対する夜間呼吸補助を受けている患者は組入れ可とする (CPAP、BiPAP 等)。 治療が完了していない二次性高血圧 (既知又は疑い) を有する又は、高血圧の一因となる交感神経系の緊張を増加させる薬剤を服用している患者。
主な評価項目	<p>〔OFF MED Pilot 試験〕</p> <ul style="list-style-type: none"> 術後 1、3、6、12、24、36 か月目の安全性。 診察室 SBP 及び DBP の、ベースライン (第 2 スクリーニング¹来院) からの変化。 24 時間 ABPM による SBP 及び DBP の、ベースライン (第 2 スクリーニング¹来院) からの変化。

^a 診察室収縮期血圧 (以下「診察室 SBP」という。) が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満、診察室拡張期血圧 (以下「診察室 DBP」という。) が 90 mmHg 以上、かつ 24 時間自由行動下血圧測定の収縮期血圧平均値 (以下「24 時間 ABPM による SBP」という。) が 140 mmHg 以上 170 mmHg 未満

	<p>〔OFF MED Pivotal 試験〕</p> <p>主要有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン（第2スクリーニング¹来院）から術後3か月の24時間ABPMによるベースライン調整済みのSBPの変化（共分散分析〔ANCOVA〕を使用） <p>検出力の担保された副次有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療群間で比較した、ベースライン（第2スクリーニング¹来院）から術後3か月のベースライン調整済みの診察室SBPの変化（共分散分析〔ANCOVA〕を使用） <p>〔OFF MED 試験〕</p> <p>主要安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要有害事象（以下「MAE」という。）の発現率は、無作為化割付け後1か月の以下の事象を合わせたものを定義とする（新規の腎動脈狭窄は6か月）： <ul style="list-style-type: none"> ➢ あらゆる原因による死亡 ➢ 末期腎疾患 ➢ 末端器官障害をきたしている明らかな塞栓性事象 ➢ インターベンションを要する腎動脈穿孔 ➢ インターベンションを要する腎動脈解離 ➢ 血管合併症 ➢ 服薬、及び／又は試験実施計画書の不遵守が原因でないことが確認された高血圧クリーゼによる入院 ➢ 血管造影により確認され、血管造影コアラボにより判定された新規の腎動脈狭窄>70%
--	---

1. 第1スクリーニング来院終了後、降圧薬を使用している被験者は、3週間のウォッシュアウト期間に全ての降圧薬を漸減して中止しなければならなかった。

登録患者の3か月フォローアップまでの内訳は図2に示すとおりであり、OFF MED Pilot 試験の80例（本品群38例、シヤム群42例からなるPilotコホート）及び81例目以降のPivotalコホートを含めた合計331例（本品群166例、シヤム群165例）が1:1に無作為化された。無作為化被験者331例（OFF MED 試験のIntent-to-Treat（ITT）解析集団）において肯定的な中間解析が得られた後、追加の35例の被験者登録が行われた（OFF MED 試験のフルコホート366例）。ITT解析集団のうち、2例はベースラインデータが欠測したことにより、3か月時点の血圧変化について解析できなかった。

OFF MED Pivotal 試験の主要有効性評価項目は、「ベースライン（第2スクリーニング来院）から術後3か月の24時間ABPMによるベースライン調整済みのSBPの変化」と設定された。当該試験では、情報事前分布を用いたベイズ流のアダプティブ・デザインが用いられた。事前分布データは、OFF MED Pilot 試験で無作為化された最初の連続80例の被験者で構成された。事前分布データの利用にはベイズ流 power prior 法が割引関数と共に用いられ、中間解析において、事前分布データと得られたデータの乖離が見られた場合、割引関数を用いて事前分布データの強度を弱めることとされた。症例数は、3か月フォローアップで210～300例（無作為化された最初の連続80例は含まない）、脱落率15%を見込むと、無作為化被験者としては約247～353例の範囲で変動するとされた。210例及び240例の被験者が3か月フォローアップを完了した後に中間解析を実施することが計画された。脱落率を考慮して251例の被験者を無作為化し、計画された最初の中間解析を実施した結果、有効性に関する登録中止基準を満たし、登録は中止された。主要有効性評価項目の解析対象として、

ITT 解析集団を用いることが規定されていた。

また、主要安全性評価項目は、「MAE（無作為化割付け後 1 か月までの複合安全性評価項目）の発現率」とされた。主要安全性評価項目の解析にはパフォーマンスゴールが使用された。パフォーマンスゴールは他の腎インターベンションの成績に基づき設定され、文献¹報における発現率(██████%)の██████より 7.1%と設定された。予想される発現率を██████%、片側有意水準を 0.05、評価可能症例数を 253 例とすると、検出力が 80%となる。主要安全性評価項目の解析は OFF MED 試験及び ON MED 試験において RDN を施行した最初の 253 例の被験者を用いて行われることとされた。

なお、6 か月目の来院終了時に被験者を盲検解除した後、シャム群に無作為に割り付けた被験者には、必要な解剖学的構造を有し eGFR の除外基準に抵触しない場合にはクロスオーバーを行い、本品による RDN を受ける機会が与えられた。

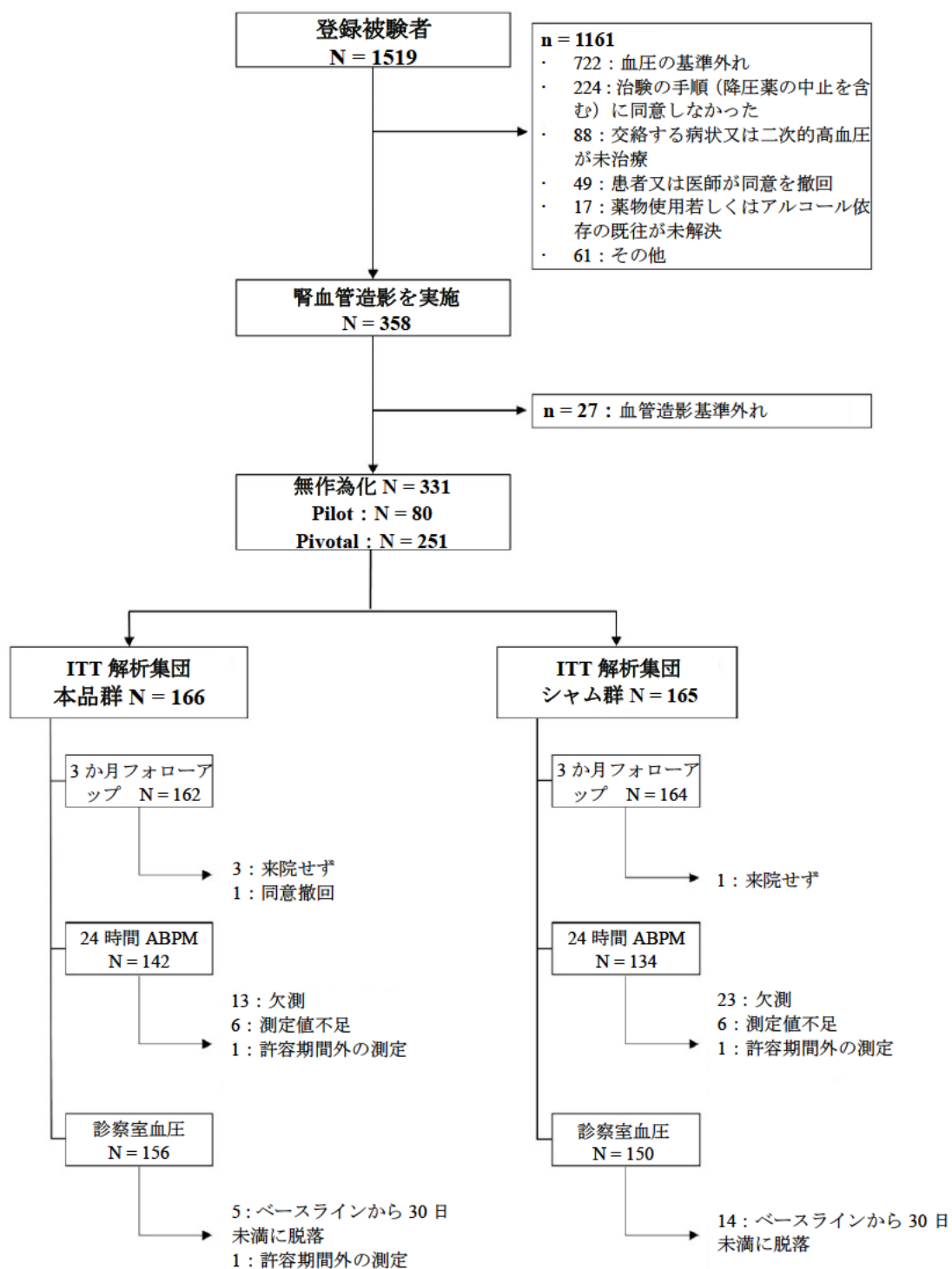


図 2 3 か月フォローアップまでの被験者の内訳

2) 患者背景

OFF MED 試験における患者背景は表 6 に示すとおりである。降圧薬の不使用の遵守状況は表 7 に示すとおりである。

表 6 患者背景

被験者特性		Pilot コホート		Pilot 及び Pivotal コホート (ITT 解析集団)	
		本品群 (N=38)	シヤム群 (N=42)	本品群 (N=166)	シヤム群 (N=165)
年齢 (歳)		55.8 ± 10.1	52.8 ± 11.5	52.4±10.9	52.6±10.4
男性		68.4% (26/38)	73.8% (31/42)	64.5% (107/166)	68.5% (113/165)
BMI		29.8 ± 5.1	30.2 ± 5.1	31.1 ± 6.0	30.9 ± 5.5
人種	白人	26.3% (10/38)	23.8% (10/42)	28.3% (47/166)	30.3% (50/165)
	黒人/アフリカ系米国人	13.2% (5/38)	11.9% (5/42)	21.7% (36/166)	18.8% (31/165)
	アジア人	2.6% (1/38)	2.4% (1/42)	3.6% (6/166)	1.2% (2/165)
	日本国内の日本人	5.3% (2/38)	4.8% (2/42)	1.8% (3/166)	1.2% (2/165)
	報告義務がない	52.6% (20/38)	57.1% (24/42)	44.0% (73/166)	47.9% (79/165)
	その他	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.6% (1/166)	0.6% (1/165)
高血圧診 断からの 期間	0～5 年	39.5% (15/38)	57.1% (24/42)	44.6% (74/166)	45.5% (75/165)
	6～10 年	13.2% (5/38)	11.9% (5/42)	19.9% (33/166)	13.3% (22/165)
	10 年超	47.4% (18/38)	31.0% (13/42)	35.5% (59/166)	41.2% (68/165)
合併症	先天性心臓疾患	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.0% (0/166)	0.6% (1/165)
	左室肥大	2.6% (1/38)	2.4% (1/42)	5.4% (9/166)	5.5% (9/165)
	心筋梗塞/ACS	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	0.0% (0/166)	1.2% (2/165)
	狭心症	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.6% (1/166)	0.6% (1/165)
	冠動脈疾患	0.0% (0/38)	4.8% (2/42)	0.0% (0/166)	4.8% (8/165)
	末梢動脈疾患	2.6% (1/38)	0.0% (0/42)	0.6% (1/166)	0.0% (0/165)
	脳卒中	2.6% (1/38)	0.0% (0/42)	0.6% (1/166)	0.0% (0/165)
	一過性脳虚血発作	2.6% (1/38)	0.0% (0/42)	0.6% (1/166)	0.0% (0/165)
	心房細動	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.6% (1/166)	0.6% (1/165)
	2 型糖尿病	2.6% (1/38)	7.1% (3/42)	3.6% (6/166)	5.5% (9/165)
	甲状腺機能亢進症	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	0.6% (1/166)	1.2% (2/165)
	甲状腺機能低下症	2.6% (1/38)	4.8% (2/42)	6.6% (11/166)	5.5% (9/165)
	睡眠時無呼吸の既往	7.9% (3/38)	14.3% (6/42)	10.2% (17/166)	10.3% (17/165)
喫煙状況	前喫煙者	26.3% (10/38)	26.2% (11/42)	25.9% (43/166)	29.7% (49/165)
	喫煙者	10.5% (4/38)	23.8% (10/42)	16.9% (28/166)	16.4% (27/165)
インター ベンシヨ ンの既往	腎インターベンシヨ ン (RDN 以外)	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.0% (0/166)	0.6% (1/165)
	冠動脈バルーン血管形 成術/ステント	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	0.0% (0/166)	1.8% (3/165)
	冠動脈バイパス術	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.0% (0/166)	0.6% (1/165)
24 時間 ABPM SBP	平均値±標準偏差	153.4 ± 9.0	151.6 ± 7.4	151.4 ± 8.1	151.0 ± 7.5
	中央値 (最小, 最大)	152.4 (140,167)	150.3 (140,170)	150.0(140, 169)	150.4(140, 170)
24 時間 ABPM DBP	平均値±標準偏差	99.1 ± 7.7	98.7 ± 8.2	98.0 ± 7.7	99.0 ± 7.4
	中央値 (最小, 最大)	98.2 (84, 120)	98.2 (81, 114)	97.5 (80, 120)	99.3 (81, 125)
診察室 SBP	平均値±標準偏差	162.0 ± 7.6	161.4 ± 6.4	162.7 ± 7.8	162.9 ± 7.5
	中央値 (最小, 最大)	161.2 (150,176)	159.7 (151,175)	161.3(150, 179)	162.0(150, 179)
診察室 DBP	平均値±標準偏差	99.9 ± 6.8	101.5 ± 7.5	101.2 ± 7.0	102.0 ± 7.1
	中央値 (最小, 最大)	99.7 (90, 122)	99.9 (90, 121)	100.0 (90, 122)	100.7 (90, 125)

表 7 降圧薬の不使用の遵守状況 (ITT 解析集団)

	本品群	シヤム群	p 値
ベースライン時の遵守	90.9% (150/165)	87.3% (144/165)	0.378
3 か月目の遵守	91.2% (135/148)	94.9% (129/136)	0.255
ベースライン時及び 3 か月の遵守	85.1% (126/148)	89.7% (122/136)	0.286

3) 手技情報

OFF MED 試験における手技特性は表 8 に示すとおりである。

表 8 手技特性 (ITT 解析集団)

処置		本品群 (N=166)	シヤム群 (N=165)
手技時間 ¹ (分)	平均値±標準偏差	99.6±37.3	52.9±16.6
	中央値 (最小値, 最大値)	93.0 (40, 239)	52.0 (25, 128)
デナビーション時間 ² (分)	平均値±標準偏差	60.2 ± 25.0	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	56.0 (10, 207)	
アブレーション試行回数 ^{3,4}	平均値±標準偏差	46.9 ± 15.6	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	45.0 (18, 109)	
治療された主動脈の数	平均値±標準偏差	2.2 ± 0.6	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	2.0 (1, 5)	
主動脈のアブレーション回数 ^{4,5}	平均値±標準偏差	18.3 ± 9.9	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	16.0 (1, 62)	
治療された分枝の数	平均値±標準偏差	5.8 ± 2.7	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	6.0 (0, 17)	
分枝のアブレーション回数 ^{4,5}	平均値±標準偏差	28.6 ± 15.4	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	28.0 (0, 94)	

NA: 非該当

1. 動脈を閉鎖した時間から動脈アクセスを得た時間を引いた時間。
2. 最後にガイディングカテーテルを抜いた時間から最初にカテーテルを挿入した時間を引いた時間。
3. 術者がアブレーションを試みた回数。
4. 電極ごとに 1 回と数えているため、アブレーション箇所に対応する。
5. アブレーションが 60 秒以上続いた回数。

4) 試験結果

① 有効性評価項目について

主要有効性評価項目 (24 時間 ABPM による SBP) 及び副次有効性評価項目 (診察室 SBP) はいずれも優越性の事後確率 > 0.999 が得られ、事前に設定された有効性の基準 (> 0.975) を満たした。群間の治療差は、24 時間 ABPM による SBP で -3.9 mmHg (ベイズ 95%信頼区間: -6.2 ~ -1.6)、診察室 SBP で -6.5 mmHg (ベイズ 95%信頼区間: -9.6 ~ -3.5) であった (表 9)。

表 9 術後 3 か月の主要有効性評価結果及び副次有効性評価結果
(ITT 解析集団¹⁾)

	割引 パラメータ	事前の N ²	N	ベイズ事後 処理効果 ³	事後成功確率
主要評価項目：24 時間 ABPM による SBP					
本品群	0.864	30	105	-3.9 mmHg (-6.2, -1.6)	0.9996
シヤム群	0.967	34	99		
副次評価項目：診察室 SBP					
本品群	0.980	36	119	-6.5 mmHg (-9.6, -3.5)	1.000
シヤム群	0.998	41	109		

1. Pilot コホートの症例データは割引パラメータを用いて調整。
2. 割引後の有効な事前サンプルサイズ。
3. μ の事後分布から 10^5 回の抽出（データサンプリング）を使用して算出（ $\mu = \mu_{\text{RDN}} - \mu_{\text{C}}$ (95% BCI)）。

ITT 解析集団における頻度論的 ANCOVA 解析を用いた、本品群とシヤム群のベースラインから 3 か月目までの 24 時間 ABPM の SBP 及び診察室 SBP 変化は表 10 の通りであった。

表 10 頻度論的 ANCOVA 解析によるベースラインから 3 か月目までの血圧変化
(ITT 解析集団)

	本品群	シヤム群	群間差 ¹ (95%信頼区間)	p値 ¹
24時間ABPMによるSBPの変化²				
Pilotコホート	-5.5 ± 10.3 (N=35)	-0.1 ± 10.0 (N=35)	-4.9 (-9.6, -0.3)	0.0370
Pivotalコホート	-4.4 ± 10.5 (N=105)	-0.8 ± 8.1 (N=99)	-3.6 (-6.2, -1.0)	0.0065
フルコホート	-4.5 ± 10.8 (N=153)	-0.6 ± 8.7 (N=147)	-3.9 (-6.1, -1.7)	<0.001
診察室SBPの変化²				
Pilotコホート	-10.0 ± 15.4 (N=37)	-2.3 ± 12.1 (N=41)	-7.1 (-13.2, -1.1)	0.0212
Pivotalコホート	-9.2 ± 14.4 (N=119)	-2.6 ± 13.2 (N=109)	-6.6 (-10.2, -3.0)	0.0003
フルコホート	-9.4 ± 14.8 (N=170)	-2.3 ± 12.7 (N=164)	-7.1 (-10.0, 4.2)	<0.001

1. ANCOVAによるベースライン調整後。
2. 最終スナップショットのデータを含む。

② 安全性評価項目について

主要安全性評価項目の成績は「(2) ON MED 試験」で後述する。OFF MED 試験において、いずれの群でも MAE(術後 1 か月までの複合安全性評価項目)の発生は報告されなかった。また、術後 3 か月までの死亡例はおらず、術後 3 か月までの有害事象は本品群で 71.7% (119/166 例)、シヤム群で 71.5% (118/165 例)、重篤な有害事象は、本品群で 7.2% (12/166 例)、シヤム群で 5.5% (9/165 例) であり、両群の発生率に大きな差はなかった。(表 11、表

12)。機器関連の重篤な有害事象（2 件）のうち、心停止（1 件）については、手技中に心室停止が生じたが薬剤投与により回復し、感染（1 件）については、術後 3 日目に発疹を発現しその数日後に発熱し敗血症と診断されたが、追加治療は行われなかった。

表 11 術後 3 か月までの有害事象の種類別内訳（ITT 解析集団）

事象	本品群（N=166）				シヤム群（N=165）		
	件数	発生率	機器 関連	手技 関連	件数	発生率	手技 関連
あらゆる事象	119	71.7% (119/166)	22	74	118	71.5% (118/165)	47
血液及びリンパ系障害	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	1
心障害	11	6.6% (11/166)	4	3	6	3.6% (6/165)	0
耳及び迷路障害	0	0.0% (0/166)	0	0	3	1.8% (3/165)	0
内分泌障害	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
眼障害	5	3.0% (5/166)	0	2	7	4.2% (7/165)	0
胃腸障害	17	10.2% (17/166)	0	3	9	5.5% (9/165)	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	18	10.8% (18/166)	0	3	25	15.2% (25/165)	3
免疫系障害	4	2.4% (4/166)	0	1	3	1.8% (3/165)	0
感染症及び寄生虫症	31	18.7% (31/166)	2	2	28	17.0% (28/165)	0
傷害、中毒及び処置合併症	30	18.1% (30/166)	9	29	37	22.4% (37/165)	36
臨床検査	10	6.0% (10/166)	0	2	18	10.9% (18/165)	0
代謝及び栄養障害	7	4.2% (7/166)	0	2	12	7.3% (12/165)	0
筋骨格系及び結合組織障害	29	17.5% (29/166)	5	10	23	13.9% (23/165)	3
良性、悪性及び詳細不明の新生物 ¹	4	2.4% (4/166)	0	0	2	1.2% (2/165)	0
神経系障害	39	23.5% (39/166)	1	8	39	23.6% (39/165)	2
精神障害	1	0.6% (1/166)	0	2	3	1.8% (3/165)	0
腎及び尿路障害	5	3.0% (5/166)	0	2	3	1.8% (3/165)	0
生殖系及び乳房障害	3	1.8% (3/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	10	6.0% (10/166)	0	0	9	5.5% (9/165)	1
皮膚及び皮下組織障害	10	6.0% (10/166)	1	1	6	3.6% (6/165)	0
外科及び内科処置	2	1.2% (2/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
血管障害	16	9.6% (16/166)	0	4	14	8.5% (14/165)	0

1. 嚢胞及びポリープを含む。

表 12 術後 3 か月までの重篤な有害事象（ITT 解析集団）

事象	本品群（N=166）				シヤム群（N=165）		
	件数	発生率	機器 関連	手技 関連	件数	発生率	手技 関連
あらゆる事象	12	7.2% (12/166)	2	3	9	5.5% (9/165)	0
心停止	1	0.6% (1/166)	1	1	0	0.0% (0/165)	0
胃炎	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
腫瘍	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
感染	2	1.2% (2/166)	1	1	0	0.0% (0/165)	0
限局性感染	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
脳振とう	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
腱断裂	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
血管確保部位血腫	1	0.6% (1/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
関節痛	0	0.0% (0/166)	0	0	2	1.2% (2/165)	0
筋骨格痛	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
変形性関節症	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
椎間孔狭窄	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0

胃新生物	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
失語症	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
手根管症候群	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
脳血管障害	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
浮動性めまい	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
性行為に伴う一次性頭痛	0	0.0% (0/166)	0	0	1	0.6% (1/165)	0
一過性脳虚血発作	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
良性前立腺肥大症	1	0.6% (1/166)	0	0	0	0.0% (0/165)	0
高血圧クリーゼ	1	0.6% (1/166)	0	1	0	0.0% (0/165)	0

術後 36 か月までの MAE の発生は、本品群では 0.6% (1/166 例)、シヤム群では 3.8% (4/104 例) であった。本品群に認めた高血圧クリーゼ/緊急症による入院 0.6% (1/166 例) は機器又は手技に関連するものではないことが CEC により判定された。シヤム群の死亡 1.0% (1/104 例)、大出血 1.9% (2/104 例)、外科的修復等を必要とする血管合併症 1.0% (1/104 例)、高血圧クリーゼ/緊急入院 1.9% (2/104 例)、新規脳卒中 2.9% (3/104 例) のうち、血管合併症のみ CEC により手技関連と判定された。なお、シヤム群で高血圧クリーゼ/緊急入院が認められた被験者のうち 1 例はクロスオーバーにより本品での RDN を施行した症例であった (表 13)。

表 13 術後 36 か月までの MAE の概要 (ITT 解析集団)

	群	術後 (日)	事象名	因果 関係	転帰	追加処置
1	シヤム	194	視床部脳卒中 (新規脳卒中)、高血圧クリーゼ/高血圧緊急症による入院	なし	回復	tPA 静脈注射
	シヤム	1068	新規脳卒中、高血圧クリーゼ/高血圧緊急症による入院	なし	軽快	
	本品 ¹	676				
2	本品	51	高血圧クリーゼ (高血圧クリーゼ/高血圧緊急症による入院)	なし	回復	なし
3	シヤム	375	左側大脳基底核出血、高血圧クリーゼ/高血圧緊急症による入院	なし	回復	なし
4	シヤム	1	手技アクセス部位の血腫 (血管合併症)	手技	回復	外科的評価、大腿動脈周囲の血腫除去
5	シヤム	75	脳卒中	なし	継続	なし
		117	出血性脳卒中	なし	回復	
		187	敗血症 (死亡、非心血管性)	なし	死亡	

1. シヤム群から本品へのクロスオーバー症例。

機器の不具合は表 14 のとおりであった。いずれも重大な有害事象や患者への損害につながったとの報告はなかった。

表 14 機器の不具合

	機器の種類	不具合	実施された措置
1	ジェネレータ	画面のフリーズ	再起動
2	ジェネレータ	リモートコントロールのボタンが動作しない	手技中はスクリーンで操作
3	ジェネレータ	画面のフリーズ	無し
4	ジェネレータ	画面表示エラー	ジェネレータを返却
5	ジェネレータ	手技後にダウンロードされたデータで異常なインピーダンス値が示された	ジェネレータを返却
6	ジェネレータ	画面表示エラー	ジェネレータを返却
7	カテーテル	デバイスに過度にトルクがかかった	カテーテルを返却

(2) ON MED 試験 (NCT 番号 : NCT02439775、実施期間 : 2015 年 7 月～実施中)

1) 試験デザイン

ON MED Pilot 試験及び ON MED Expansion 試験は、1 種類、2 種類、3 種類いずれかの標準的な降圧薬を服用中のコントロール不良の高血圧患者^bを対象に、本品 (Symplicity Spyral カテーテル) による RDN 実施後の血圧応答及び安全性を、腎血管造影のみを行うシャム群と比較評価する目的で、米国、欧州等の 20 施設及び 57 施設 (日本の 2 施設及び 5 施設をそれぞれ含む) で実施された。ON MED Pilot 試験及び ON MED Expansion 試験の概要を表 15 に示す。

表 15 ON MED Pilot 試験及び ON MED Expansion 試験の概要

項目	概要
試験目的	<p>〔ON MED Pilot 試験〕1 種類、2 種類、3 種類いずれかの標準的な降圧薬を服用した状況下での RDN 術の有効性及び安全性評価を目的とする。</p> <p>〔ON MED Expansion 試験〕1 種類、2 種類、3 種類いずれかの標準的な降圧薬を服用した状況下での RDN 術が血圧を低下させ、かつ安全であるという仮説を検証することを目的とする。</p>
デザイン	<p>多施設国際共同、単盲検、シャム対照比較試験</p> <p>ON MED Pilot 試験は 1:1 に無作為化、ON MED Expansion 試験は本品群 : シャム群 = 2:1 (最初の 106 例は 1:1) に無作為化</p>
症例数	<p>〔ON MED Pilot 試験〕80 例 (本品群 : 38 例、シャム群 : 42 例)</p> <p>〔ON MED Expansion 試験〕337 例 (本品群 : 206 例、シャム群 : 131 例)</p>
観察期間	3 年
選択基準概要	<ul style="list-style-type: none"> 1 種類、2 種類、3 種類いずれかの降圧薬を製造販売業者の最大推奨用量の 50% 以上の用量で投与する薬物療法を受けて、第 1 スクリーニング来院及び第 2 スクリーニング来院 (第 1 スクリーニング来院から最短 2 週、最長 4 週) で診察室 SBP ≥ 150 mmHg、< 180 mmHg、診察室 DBP ≥ 90 mmHg の患者。降圧薬はサイアザイド系利尿薬、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬/ARB、又は β 遮断薬を含み、第 1 スクリーニング来院より 6 週間以上前から第 2 スクリーニング来院まで各薬剤を安定した投与量を摂取していなければならない。他に適格な薬剤を摂取している場合は、ヒドロクロチアジドは 12.5 mg を最小用量とできる¹。 第 2 スクリーニング時において、24 時間 ABPM 血圧計を装着する前に、立会のもとでの降圧薬を服用した上で、ABPM により測定された SBP の平均値 ≥ 140 mmHg、< 170 mmHg の患者。

^b 診察室 SBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満、診察室 DBP が 90 mmHg 以上、かつ 24 時間 ABPM による SBP が 140 mmHg 以上 170 mmHg 未満

除外基準概要	<ul style="list-style-type: none"> 以下に該当する、治療に不適格な腎動脈の解剖学的構造を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ それぞれの腎臓の主たる腎動脈が直径<3 mm 又は>8 mm ➤ 3 mm 超 8 mm 未満の全ての主腎動脈又は分枝血管において、四分円状に同時に RF アブレーションができない 処置の対象となる血管で腎動脈の狭窄 (>50%) を有する。 RDN 術の処置前 3 か月以内に腎動脈ステントを留置している。 血管内で局所性の増大と定義される動脈瘤を有する。 腎動脈の処置部位 5 mm 以内に以下いずれかを含む： <ul style="list-style-type: none"> ➤ アテローム ➤ 石灰化 ➤ 腎動脈ステント 4 つの変数を用いる MDRD 算定式 ($\text{mL/分/1.73 m}^2 = 175 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times 1.212$ (患者がアフリカ系の場合) $\times 0.742$ (女性の場合)) による推定糸球体濾過率 (eGFR) <45 mL/分/1.73 m² の患者 (日本で登録された患者に対しては、日本人患者に対する eGFR 算定式を用いる)。 継続的酸素療法又は人工呼吸が必要な患者。ただし、睡眠時無呼吸症候群に対する夜間呼吸補助を受けている患者は組入れ可とする (CPAP、BiPAP 等)。 治療が完了していない二次性高血圧 (既知又は疑い) を有する又は、高血圧の一因となる交感神経系の緊張を増加させる薬剤を服用している患者。
主な評価項目	<p>[ON MED Pilot 試験]</p> <ul style="list-style-type: none"> 術後 30 日目までの急性期安全性、並びに術後 3 か月、6 か月、12 か月、24 か月及び 36 か月目の長期安全性 ベースライン (第 2 スクリーニング来院) から術後 3、6、12、24 及び 36 か月の 24 時間 ABPM による SBP の変化 ベースライン (第 2 スクリーニング来院) から手術後 1、3、6、12、24 及び 36 か月の診察室 SBP の変化 <p>[ON MED Expansion 試験]</p> <p>主要有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (第 2 スクリーニング来院) から術後 6 か月の 24 時間 ABPM によるベースライン調整済みの SBP の変化 (共分散分析 [ANCOVA] を使用) <p>副次有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースライン (第 2 スクリーニング来院) から術後 3、6、12、24 及び 36 か月の 24 時間 ABPM による SBP の変化 ベースライン (第 2 スクリーニング来院) から術後 1、3、6、12、24 及び 36 か月の診察室 SBP の変化 <p>[ON MED 試験]</p> <p>主要安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> MAE の発現率は、無作為化割付け後 1 か月の以下の事象を合わせたものと定義する (新規の腎動脈狭窄は 6 か月) <ul style="list-style-type: none"> ➤ あらゆる原因による死亡 ➤ 末期腎疾患 ➤ 末端器官障害をきたしている明らかな塞栓性事象 ➤ インターベンションを要する腎動脈穿孔 ➤ インターベンションを要する腎動脈解離 ➤ 血管合併症 ➤ 服薬、及び/又は治験実施計画書の不遵守が原因でないことが確認された高血圧クリーゼによる入院 ➤ 血管造影により確認され、血管造影コアラボにより判定された新規の腎動脈狭窄 >70%

1. 日本においては、標準的治療としてサイアザイド系利尿薬を製造販売業者の最大推奨用量の 50%以下を処方されることがある。

登録患者の 6 か月フォローアップまでの内訳は図 4 に示すとおりであり、ON MED Pilot 試験の 80 例 (本品群 38 例、シヤム群 42 例からなる Pilot コホート) 及び 81 例目以降の

Expansion コホートを含めた合計 337 例（本品群 206 例、シヤム群 131 例からなるフルコホート）が無作為化され、ITT 解析集団とされた。なお、106 例までは本品群及びシヤム群に 1:1 で無作為化割付けされ、107 例以降は本品群及びシヤム群に 2:1 で無作為化割付けされた。降圧薬の変更は、救済基準（診察室 SBP>180 mmHg、低血圧に関連する症状を有する<115 mmHg、もしくは薬剤変更を必要とする安全性の懸念）が満たされない限り、6 か月来院まで治験実施計画書に従って許可されなかった。

ON MED Expansion 試験の主要有効性評価項目は、「ベースライン（第 2 スクリーニング来院）から術後 6 か月の 24 時間 ABPM によるベースライン調整済みの SBP の変化」と設定され、OFF MED Pivotal 試験と同様、事前分布データ（ON MED Pilot 試験データ）を用いたベイズ流のアダプティブ・デザインが用いられた。Expansion コホートの症例数は、6 か月フォローアップで 110~221 例の範囲で変動することとされ、脱落率 15%を見込んで、約 130 例~260 例の無作為化被験者が必要であった。計画された 1 回目と 2 回目の中間解析は、それぞれ 130 例と 174 例の被験者が無作為化された時点で行われた。いずれも事前に設定された中止基準は満たさず、257 例の被験者が無作為化割付けされるまで登録が継続された。主要有効性評価項目の解析対象として、ITT 解析集団を用いることが規定されており、救済基準を満たした被験者については、Last Observation Carried Forward (LOCF)^cを用いて評価を行った。無作為化割付けされ降圧薬の救済基準を満たしたのは、計 25 例（本品群：12 例、シヤム群：13 例）であった。ベースライン時及び 6 か月来院で評価可能な 24 時間 ABPM 測定が行われなかった被験者は、主要有効性評価項目の解析対象から除外された。解析除外率は、シヤム群の 11.5%（15/131 例）に対して、本品群では 6.8%（14/206 例）と低かった。

また、主要安全性評価項目は、「MAE（無作為化割付け後 1 か月までの複合安全性評価項目）の発現率」とされ、「(1) OFF MED 試験」に前述した解析が行われた。

OFF MED 試験と同様、6 か月目の来院終了時に被験者を盲検解除した後、シヤム群に無作為に割り付けた被験者には、必要な解剖学的構造を有し、eGFR の除外基準に抵触しない場合にはクロスオーバーを行い、本品による RDN を受ける機会が与えられた。

^c 降圧薬の救済基準を満たした被験者の診察室血圧又は 24 時間 ABPM は処置後少なくとも 30 日又は救済日以前に収集した血圧値を、術後 6 か月の血圧評価値として使用する。

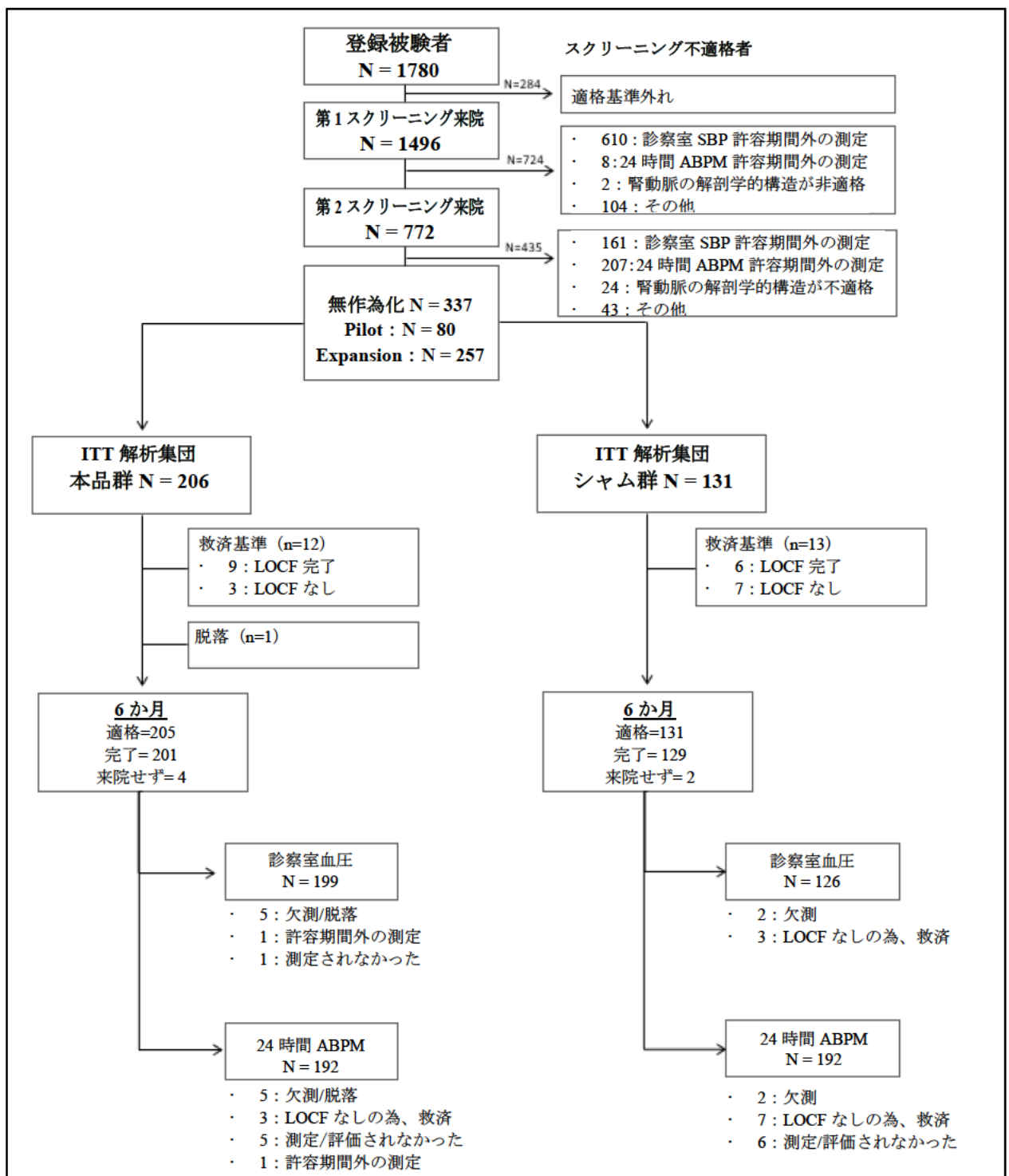


図3 6か月フォローアップまでの被験者の内訳

2) 患者背景

ON MED 試験における患者背景は表 16 に示すとおりである。また、ベースライン時の処方薬を表 17 に示す。

表 16 患者背景

被験者特性		Pilot コホート		フルコホート (ITT 解析集団)	
		本品群 (N = 38)	シヤム群 (N = 42)	本品群 (N=206)	シヤム群 (N=131)
年齢 (歳)		53.9 ± 8.7	53.0 ± 10.7	55.2 ± 9.0	54.6 ± 9.4
男性		86.8% (33/38)	81.0% (34/42)	81.1% (167/206)	78.6% (103/131)
BMI		31.4 ± 6.4	32.5 ± 4.6	31.4 ± 6.0	32.1 ± 5.2
人種	白人	34.2% (13/38)	35.7% (15/42)	34.5% (71/206)	36.6% (48/131)
	黒人/アフリカ系米国人	10.5% (4/38)	11.9% (5/42)	17.0% (35/206)	19.1% (25/131)
	アジア人	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	1.0% (2/206)	3.1% (4/131)
	多人種/二人種	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	1.0% (2/206)	0.0% (0/131)
	日本国内の日本人	7.9% (3/38)	2.4% (1/42)	7.3% (15/206)	4.6% (6/131)
	報告義務がない	47.4% (18/38)	47.6% (20/42)	38.8% (80/206)	35.1% (46/131)
	回答拒否	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.8% (1/131)
	その他	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.0% (0/206)	0.8% (1/131)
高血圧診断からの期間	0～5 年	39.5% (15/38)	19.0% (8/42)	30.1% (62/206)	18.3% (24/131)
	6～10 年	18.4% (7/38)	31.0% (13/42)	18.0% (37/206)	20.6% (27/131)
	10 年超	42.1% (16/38)	50.0% (21/42)	51.9% (107/206)	61.1% (80/131)
合併症	先天性心臓疾患	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.0% (0/131)
	左室肥大	18.4% (7/38)	9.5% (4/42)	7.3% (15/206)	6.9% (9/131)
	心筋梗塞/ACS	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	1.9% (4/206)	3.1% (4/131)
	心筋症	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	1.0% (2/206)	1.5% (2/131)
	うっ血性心不全	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	0.0% (0/206)	0.8% (1/131)
	狭心症	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	1.5% (3/206)	1.5% (2/131)
	冠動脈疾患	2.6% (1/38)	2.4% (1/42)	5.3% (11/206)	6.9% (9/131)
	脳卒中	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	0.0% (0/206)	1.5% (2/131)
	一過性脳虚血発作	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.0% (0/131)
	心房細動	5.3% (2/38)	0.0% (0/42)	2.4% (5/206)	3.8% (5/131)
	2 型糖尿病	13.2% (5/38)	19.0% (8/42)	10.7% (22/206)	17.6% (23/131)
	甲状腺機能亢進症	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	0.0% (0/206)	0.8% (1/131)
	甲状腺機能低下症	5.3% (2/38)	11.9% (5/42)	3.9% (8/206)	9.2% (12/131)
	腎動脈狭窄症	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.8% (1/131)
	睡眠時無呼吸の既往				
	中枢性	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.0% (0/206)	0.0% (0/131)
	閉塞性	5.3% (2/38)	23.8% (10/42)	11.2% (23/206)	17.6% (23/131)
	混合性	2.6% (1/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.0% (0/131)
	不明	2.6% (1/38)	7.1% (3/42)	3.9% (8/206)	6.9% (9/131)
喫煙状況	前喫煙者	31.6% (12/38)	23.8% (10/42)	35.4% (73/206)	29.0% (38/131)
	喫煙者	21.1% (8/38)	26.2% (11/42)	15.5% (32/206)	16.0% (21/131)
インターベンションの既往	腎インターベンション (RDN を除く)	0.0% (0/38)	2.4% (1/42)	0.5% (1/206)	0.8% (1/131)
	冠動脈バルーン血管形成術/ステント	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	3.9% (8/206)	3.1% (4/131)
	冠動脈バイパス術	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.0% (0/131)
	末梢 PTA/ステント/バイパス	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.0% (0/206)	1.5% (2/131)

24 時間 ABPM SBP	平均値±標準偏差	152.1 ± 7.0	151.3 ± 6.8	149.6 ± 7.0	149.3 ± 7.0
	中央値 (最小, 最大)	152.0(140, 166)	149.9(142, 167)	148.6(139, 169)	148.3(136, 167)
24 時間 ABPM DBP	平均値±標準偏差	97.2 ± 6.9	97.9 ± 8.4	96.6 ± 7.6	95.7 ± 7.7
	中央値 (最小, 最大)	97.2(84, 113)	96.4(79, 116)	97.2(76, 128)	95.8(75, 119)
診察室 SBP	平均値±標準偏差	164.6 ± 7.1	163.5 ± 7.5	163.0 ± 7.7	163.1 ± 7.9
	中央値 (最小, 最大)	165.7(152, 177)	163.0(151, 179)	162.2(150, 179)	161.7(150, 179)
診察室 DBP	平均値±標準偏差	99.6 ± 6.9	102.7 ± 8.0	101.2 ± 7.0	101.5 ± 7.3
	中央値 (最小, 最大)	97.3(90, 115)	103.7(90, 116)	100.7(90, 122)	101.3(90, 117)

表 17 ベースライン時の処方薬

	Pilot コホート		フルコホート (ITT 解析集団)	
	本品群 (N = 38)	シヤム群 (N = 42)	本品群 (N= 206)	シヤム群 (N=131)
降圧薬のクラス数				
n ¹	38	42	206	131
平均±標準偏差	2.2 ± 0.9	2.3 ± 0.8	1.9 ± 0.8	1.9 ± 0.8
中央値	3.0	3.0	2.0	2.0
最小値, 最大値	1, 3	1, 3	1, 4	1, 4
薬剤クラス : 1 種類	28.9% (11/38)	21.4% (9/42)	38.8% (80/206)	35.9% (47/131)
薬剤クラス : 2 種類	18.4% (7/38)	26.2% (11/42)	32.5% (67/206)	35.9% (47/131)
薬剤クラス : 3 種類	52.6% (20/38)	52.4% (22/42)	28.2% (58/206)	27.5% (36/131)
薬剤クラス : 3 種類超	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.8% (1/131)
薬剤クラス				
利尿薬	57.9% (22/38)	59.5% (25/42)	40.8% (84/206)	43.5% (57/131)
Ca 拮抗薬	71.1% (27/38)	73.8% (31/42)	53.4% (110/206)	55.7% (73/131)
ACE 阻害薬/ARB	81.6% (31/38)	83.3% (35/42)	76.7% (158/206)	75.6% (99/131)
β 遮断薬	10.5% (4/38)	14.3% (6/42)	18.0% (37/206)	18.3% (24/131)
その他	0.0% (0/38)	0.0% (0/42)	0.5% (1/206)	0.0% (0/131)

1. 評価可能なデータが得られた被験者数。

3) 手技情報

ON MED 試験における手技特性は表 18 に示すとおりである。

表 18 手技特性 (ITT 解析集団)

処置		本品群 (N=206)	シヤム群 (N=131)
手技時間 ¹ (分)	平均値±標準偏差	91.3 ± 31.2	51.2 ± 19.5
	中央値 (最小値, 最大値)	88.5 (33, 210)	48.0 (23, 162)
デナビーション時間 ² (分)	平均値±標準偏差	54.4 ± 19.2	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	52.0 (17, 133)	
アブレーション試行回数 ^{3,4}	平均値±標準偏差	47.4 ± 16.5	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	44 (16, 107)	
治療された主動脈の数 ¹	平均値±標準偏差	2.3 ± 0.6	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	2.0 (1, 5)	
主動脈のアブレーション回数 ^{4,5}	平均値±標準偏差	19.4 ± 9.5	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	18.0 (5, 82)	
治療された分枝の数 ¹	平均値±標準偏差	5.8 ± 2.7	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	6.0 (0, 14)	
分枝のアブレーション回数 ^{4,5}	平均値±標準偏差	28.0 ± 14.6	NA
	中央値 (最小値, 最大値)	25.0 (0, 82)	

NA: 非該当

1. 動脈を閉鎖した時間から動脈アクセスを得た時間を引いた時間。
2. 最後にガイディングカテーテルを抜いた時間から最初にカテーテルを挿入した時間を引いた時間。
3. 術者がアブレーションを試みた回数。
4. 電極ごとに1回と数えているため、アブレーション箇所に相当する。
5. アブレーションが 60 秒以上続いた回数。

4) 試験結果

① 有効性評価項目について

主要有効性評価項目 (24 時間 ABPM による SBP) の結果を、表 19 に示す。割引パラメータは、Pilot コホートにおける本品群の約 80%及びシヤム群のすべての症例データが主要有効性評価項目解析から除外されたことを示す。群間の治療差は、-0.030 mmHg (ベイズ 95% 信頼区間: -2.82~2.77) であり、主要有効性評価項目に関する事後成功確率は 0.508 と、事前に設定された有効性の基準 (>0.975) を満たすことができなかった。

表 19 術後 6 か月の主要有効性評価結果 (ITT 解析集団¹⁾)

	割引 パラメータ	事前の N ²	N	ベイズ事後 処理効果 ³	事後成功確率
主要評価項目: 24 時間 ABPM による SBP					
本品群	0.194	6.999	156	-0.03 mmHg (-2.82, 2.77)	0.508
シヤム群	0.0002	0.007	80		

1. Pilot コホートの症例データは割引パラメータを用いて調整。
2. 割引後の有効な事前サンプルサイズ。
3. μ の事後分布から 10⁵ 回の抽出 (データサンプリング) を使用して算出 ($\mu = \mu_{\text{RDN}} - \mu_{\text{C}}$ (95% BCI))。

ITT 解析集団における頻度論的 ANCOVA 解析を用いた、本品群とシヤム群のベースライ

ンから 6 か月目までの 24 時間 ABPM の SBP 及び診察室 SBP 変化は表 20 の通りであった。

表 20 ベースラインから術後 6 か月までの血圧変化 (ITT 解析集団)

	本品群	シヤム群	群間差 ¹ (95%信頼区間)	p値 ¹
24時間ABPMによるSBPの変化				
Pilotコホート	-9.3 ± 10.9 (N=36)	-1.6 ± 10.7 (N=36)	-7.3 (-12.2, -2.4)	0.0041
Expansionコホート	-5.9 ± 10.6 (N=156)	-5.8 ± 10.0 (N=80)	0.0 (-2.8, 2.9)	0.9735
フルコホート	-6.5 ± 10.7 (N=192)	-4.5 ± 10.3 (N=116)	-1.9 (-4.4, 0.5)	0.110
診察室SBPの変化				
Pilotコホート	-9.2 ± 12.3 (N=38)	-2.6 ± 12.9 (N=40)	-6.6 (-12.3, -0.8)	0.0259
Expansionコホート	-10.1 ± 14.3 (N=161)	-6.2 ± 13.2 (N=86)	-4.0 (-7.6, -0.4)	0.0280
フルコホート	-9.9 ± 13.9 (N=199)	-5.1 ± 13.2 (N=126)	-4.9 (-7.9, -1.9)	0.001

1. ANCOVAによるベースライン調整後。

2. 集計時にフォローアップが完了した症例データを含む。

② 安全性評価項目について

主要安全性評価項目 (OFF MED 試験及び ON MED 試験において RDN 術を施行された最初の連続した 253 例に対する MAE の発生率) に関する成績は、0.4% (1/253 例、95%信頼区間の上限: 1.9%) であり、パフォーマンスゴール 7.1%を達成した ($p < 0.001$)。主要安全性評価項目が未達となった 1 例で発生した事象は血管合併症であった。

また、ON MED 試験における術後 1 か月までの MAE は、本品群で 1.0% (2/206 例)、シヤム群で 0.8% (1/131 例) であり、いずれも血管合併症であった。術後 6 か月までの有害事象は本品群で 62.6% (129/206 例)、シヤム群で 67.9% (89/131 例)、重篤な有害事象は、本品群で 8.7% (18/206 例)、シヤム群で 11.5% (15/131 例) であり、両群の発生率に大きな差はなかった (表 21、表 22)。

表 21 術後 6 か月までの有害事象の種類別内訳 (ITT 解析集団)

事象	本品群 (N=206)				シヤム群 (N=131)		
	件数	発生率	機器 関連 ²	手技 関連 ²	件数	発生率	手技 関連
あらゆる事象	129	62.6% (129/206)	24	73	89	67.9% (89/131)	24
血液及びリンパ系障害	1	0.5% (1/206)	0	0	3	2.3% (3/131)	1
心障害	8	3.9% (8/206)	0	2	8	6.1% (8/131)	3
耳及び迷路障害	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
内分泌障害	1	0.5% (1/206)	0	0	3	2.3% (3/131)	0
眼障害	2	1.0% (2/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
胃腸障害	18	8.7% (18/206)	0	6	8	6.1% (8/131)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	21	10.2% (21/206)	1	8	23	17.6% (23/131)	5
肝胆道系障害	2	1.0% (2/206)	0	0	3	2.3% (3/131)	0
免疫系障害	1	0.5% (1/206)	0	1	1	0.8% (1/131)	0
感染症及び寄生虫症	39	18.9% (39/206)	0	0	24	18.3% (24/131)	0
傷害、中毒及び処置合併症	30	14.6% (30/206)	6	26	20	15.3% (20/131)	3
臨床検査	16	7.8% (16/206)	4	6	13	9.9% (13/131)	1
代謝及び栄養障害	29	14.1% (29/206)	0	1	12	9.2% (12/131)	0
筋骨格系及び結合組織障害	30	14.6% (30/206)	10	15	22	16.8% (22/131)	3
良性、悪性及び詳細不明の新生物 ¹	2	1.0% (2/206)	0	0	3	2.3% (3/131)	0
神経系障害	18	8.7% (18/206)	0	1	21	16.0% (21/131)	5
精神障害	5	2.4% (5/206)	0	0	1	1.5% (2/131)	1
腎及び尿路障害	6	2.9% (6/206)	1	2	6	4.6% (6/131)	1
生殖系及び乳房障害	3	1.5% (3/206)	1	1	6	4.6% (6/131)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	15	7.3% (15/206)	0	3	4	3.1% (4/131)	0
皮膚及び皮下組織障害	5	2.4% (5/206)	0	0	6	4.6% (6/131)	1
外科及び内科処置	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
血管障害	12	5.8% (12/206)	1	1	11	8.4% (11/131)	0

1. 嚢胞及びポリープを含む。

2. クロスオーバー症例のデータを含む。

表 22 術後 6 か月までの重篤な有害事象 (ITT 解析集団)

事象	本品群 (N=206)				シヤム群 (N=131)		
	件数	発生率	機器 関連 ¹	手技 関連 ¹	件数	発生率	手技 関連
あらゆる事象	18	8.7% (18/206)	0	0	15	11.5% (15/131)	2
心房細動	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
心房粗動	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
徐脈	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	1
うっ血性心不全	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
副腎腫瘍	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
潰瘍性大腸炎	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
無力症	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
胸部不快感	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
非心臓性胸痛	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
末梢性浮腫	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	1
胆管結石	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
急性胆嚢炎	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
肺炎	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
前庭神経炎	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
ウイルス性敗血症	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
半月板損傷	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0

上肢骨折	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
血管確保部位血腫	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
血管確保部偽動脈瘤	2	1.0% (2/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
糖尿病	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
関節痛	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
背部痛	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
頸部脊柱管狭窄症	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
椎間板突出	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
変形性関節症	1	0.5% (1/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
肛門性器疣贅	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
肺腺癌	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
肺転移	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
前立腺癌	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
腎細胞癌	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
脳血管発作	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
頭痛	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
膀胱頸部閉塞	0	0.0% (0/206)	0	0	1	0.8% (1/131)	0
異物除去	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0
レイノー現象	1	0.5% (1/206)	0	0	0	0.0% (0/131)	0

1. クロスオーバー症例のデータを含む。

術後 24 か月までの MAE の発生は、本品群では 2.6% (5/194 例)、シヤム群では 3.7% (4/108 例) であった。本品群では、死亡 0.5% (1/194 例)、腎皮質欠損（腎臓における重大な塞栓性事象）0.5% (1/194 例)、アクセス部位における血管合併症（血腫及び仮性動脈瘤）1.0% (2/194 例)、高血圧クリーゼによる入院 0.5% (1/194 例)、及び新規脳卒中 0.5% (1/194 例) を認めた。シヤム群では、死亡 0.9% (1/108 例)、アクセス部位における血管合併症（仮性動脈瘤）1.9% (2/108 例)、新規脳卒中 0.9% (1/108 例) を認めた。なお、シヤム群で血管合併症（仮性動脈瘤）が認められた被験者のうち 1 例はクロスオーバーにより本品での RDN を施行した症例であった。アクセス部位の血管合併症が手技に関連していたことを除いて、他のすべての事象は CEC により機器又は手技に関連していないと判断された（表 23）。

表 23 術後 24 か月までの MAE の概要（ITT 解析集団）

	群	術後 日数	事象の種別	因果 関係	転帰	追加処置
1	本品	427	新規脳卒中、高血圧クリーゼによる入院	なし	回復	なし
2	シヤム	693	死亡、心血管	なし	死亡	なし
3	本品	3	血管合併症、仮性動脈瘤	手技	回復	右総大腿部仮性動脈瘤の修復術
		3	血管合併症、血腫			
4	シヤム	7	血管合併症、仮性動脈瘤	手技	回復	トロンビン注入
5	シヤム ¹	239	血管合併症、仮性動脈瘤	手技	回復	外科的再建術
	本品	6				
6	本品	1	血管合併症、仮性動脈瘤	手技	回復	トロンビン注入
7	本品	不明	左腎の腎皮質欠損	なし	回復	なし
8	本品	668	死亡、心血管疾患	なし	死亡	なし
9	シヤム	58	新規脳卒中	なし	回復	なし

1. シヤム群から本品へのクロスオーバー症例。

機器の不具合は表 24 のとおりであった。いずれも重大な有害事象や患者への損害につながったとの報告はなかった。

表 24 機器の不具合

	機器の種類	不具合	実施された措置
1	ジェネレータ	カテーテル接続時のエラー	ジェネレータの交換
2	ジェネレータ	カテーテル接続時のエラー	ジェネレータの交換
3	ジェネレータ	カテーテル接続時のエラー	左主腎動脈の 2 本目は治療しなかった
4	カテーテル	カテーテル破損	カテーテルの交換
5	カテーテル	カテーテル（電極 3 番）に問題があることを示すエラーコード表示	手技は継続された。カテーテルを回転させて手技は完了された
6	カテーテル	カテーテル作動不良	対極板の接触が不十分であった
7	カテーテル	カテーテルに問題（交換が必要）があることを示すエラーコード表示	カテーテルの交換
8	カテーテル	カテーテルに問題（交換が必要）があることを示すエラーコード表示	カテーテルの交換
9	カテーテル	カテーテルに問題（交換が必要）があることを示すエラーコード表示	カテーテルの交換

③ 降圧薬の服薬アドヒアランス

ベースライン時に処方された降圧薬の服薬アドヒアランス評価は表 25 のとおりであった。降圧薬の定性的な検出のため、被験者から採取された血液及び尿を用いたタンデム液体クロマトグラフィ及び質量分析による降圧薬検査が実施された^{8,9}。なお、当該分析方法では濃度は報告されない。服薬アドヒアランス分類の定義は以下のとおりである。

- ・ 確実：処方された降圧薬をすべて服用した被験者
- ・ 確実＋：処方された降圧薬をすべて服用し、さらに少なくとも 1 種類の処方されていない降圧薬を服用した被験者
- ・ 部分的：処方された降圧薬の一部（全てではない）を服用した被験者
- ・ 部分的＋：処方された降圧薬の一部（全てではない）を服用し、かつ少なくとも 1 種類の処方されていない降圧薬を服用した被験者
- ・ 不遵守：処方された降圧薬を全く服用していない被験者
- ・ 不遵守＋：処方されていない降圧薬のみを服用していた被験者

表 25 降圧薬検査による服薬アドヒアランス評価（ITT 解析集団）

項目		本品群（N= 206）	シヤム群（N=131）
ベースライン	分類	確実	73.3% (96/131)
		確実＋	3.8% (5/131)
		部分的	12.2% (16/131)
		部分的＋	1.5% (2/131)
		不遵守	8.4% (11/131)
		不遵守＋	0.8% (1/131)

	降圧薬の クラス数	n ¹	206	131
		平均±標準偏差	1.7 ± 0.9	1.6 ± 0.9
		中央値（最小値，最大値）	2.0(0, 5)	1.0(0, 5)
	降圧薬のク ラス	利尿薬	23.8% (49/206)	26.0% (34/131)
		Ca 拮抗薬	51.5% (106/206)	45.0% (59/131)
		ACE 阻害薬/ARB	70.4% (145/206)	66.4% (87/131)
		β遮断薬	18.4% (38/206)	19.8% (26/131)
		その他	4.4% (9/206)	1.5% (2/131)
	分類	確実	65.8% (131/199)	69.4% (86/124)
		確実+	12.1% (24/199)	10.5% (13/124)
		部分的	11.1% (22/199)	10.5% (13/124)
		部分的+	3.5% (7/199)	1.6% (2/124)
		不遵守	7.5% (15/199)	7.3% (9/124)
		不遵守+	0.0% (0/199)	0.8% (1/124)
術後 3 か月	降圧薬の クラス数	n ¹	198	124
		平均±標準偏差	1.7 ± 0.9	1.7 ± 1.0
		中央値（最小値，最大値）	2.0(0, 4)	2.0(0, 5)
	降圧薬のク ラス	利尿薬	21.2% (42/198)	31.5% (39/124)
		Ca 拮抗薬	51.0% (101/198)	49.2% (61/124)
		ACE 阻害薬/ARB	71.2% (141/198)	67.7% (84/124)
		β遮断薬	18.7% (37/198)	21.8% (27/124)
		その他	3.0% (6/198)	3.2% (4/124)
	分類	確実	68.2% (137/201)	66.7% (86/129)
		確実+	10.0% (20/201)	13.2% (17/129)
		部分的	10.4% (21/201)	10.1% (13/129)
		部分的+	4.0% (8/201)	0.8% (1/129)
		不遵守	6.5% (13/201)	4.7% (6/129)
		不遵守+	1.0% (2/201)	4.7% (6/129)
術後 6 か月	降圧薬の クラス数	n ¹	200	128
		平均±標準偏差	1.8 ± 0.9	1.8 ± 0.9
		中央値（最小値，最大値）	2.0(0, 4)	2.0(0, 5)
	降圧薬のク ラス	利尿薬	26.5% (53/200)	30.5% (39/128)
		Ca 拮抗薬	53.0% (106/200)	55.5% (71/128)
		ACE 阻害薬/ARB	75.5% (151/200)	72.7% (93/128)
		β遮断薬	16.5% (33/200)	23.4% (30/128)
		その他	3.5% (7/200)	0.8% (1/128)
	分類	確実	54.4% (112/206)	55.7% (73/131)
		確実又は確実+	68.9% (142/206)	67.9% (89/131)
	ベースライン及び術後 3 か月	確実	55.8% (115/206)	54.2% (71/131)
		確実又は確実+	68.4% (141/206)	67.9% (89/131)
	ベースライン及び術後 6 か月	確実	47.1% (97/206)	48.1% (63/131)
		確実又は確実+	63.1% (130/206)	61.1% (80/131)

1. 評価可能なデータが得られた被験者数。

降圧薬検査の結果に基づいて Medication burden^dを算出した結果を表 26 に示す。ベースラ

^d 降圧薬の数、薬剤クラス及び相対投与量を考慮する。降圧薬検査によって、いずれの降圧薬が存在するかを特定し、降圧薬の投薬記録を使用することにより、検出された降圧薬の処方用量を収集する。降圧薬検査により検出されたが、降圧薬の投薬記録に記載されていない薬剤については、被験者が米国の高血圧ガ

イン時に本品群とシヤム群はそれぞれ平均 1.82 剤と 1.69 剤の降圧薬を服用しており、Medication burden は、シヤム群に比べ本品群で数値的に大きかった (2.92 対 2.70、ANCOVA 調整後の差 0.22)。術後 6 か月では、本品群の Medication burden の増加は 0.18 であったのに対し、シヤム群では 0.47 と大きく増加した (ANCOVA 調整後の差-0.21)。なお、Medication burden は Medication Index2 として、以下の計算式により算出される¹⁰。

$$\text{Medication Index2} = \text{薬剤数} \sum_{n=1}^{\infty} \left(\text{クラスの重みづけ} \frac{\text{処方量}}{\text{標準的な投与量}} \right)$$

クラスの重みづけ = 1、標準的な投与量 = JNC 7* の1日の最大推奨量

*米国の高血圧ガイドライン¹¹

表 26 降圧薬検査による降圧薬の数と Medication Burden のベースラインから術後 6 か月までの変化に関する ANCOVA 分析

項目		本品群	シヤム群	ANCOVA 調整後の差	P 値
ベースライン	n ¹	206	131		
	降圧薬数 ² の平均±標準偏差	1.82 ± 1.03	1.69 ± 0.99	0.12 (-0.10,0.34)	0.2885
	Medication Burden ³ の平均±標準偏差	2.92 ± 3.71	2.70 ± 3.15	0.22 (-0.55,0.99)	0.5734
術後 3 か月	n ¹	198	124		
	降圧薬数 ² の平均±標準偏差	1.82 ± 1.03	1.82 ± 0.99	-0.13 (-0.27,0.02)	0.0810
	術後 3 か月までの降圧薬数 ² の変化	-0.01 ± 0.66	0.16 ± 0.70	-0.13 (-0.27,0.02)	0.0810
	Medication Burden ³ の平均±標準偏差	3.03 ± 3.58	3.00 ± 3.30	-0.24 (-0.78,0.29)	0.3723
	術後 3 か月までの Medication Burden ³ の変化	0.08 ± 2.56	0.43 ± 2.60	-0.24 (-0.78,0.29)	0.3723
術後 6 か月	n ¹	200	128		
	降圧薬数 ² の平均±標準偏差	1.88 ± 1.03	1.92 ± 0.91	-0.14 (-0.29,0.01)	0.0724
	術後 6 か月までの降圧薬数 ² の変化	0.05 ± 0.72	0.23 ± 0.80	-0.14 (-0.29,0.01)	0.0724
	Medication Burden ³ の平均±標準偏差	3.14 ± 3.84	3.16 ± 2.95	-0.21 (-0.75, 0.33)	0.4454
	術後 6 か月までの Medication Burden ³ の変化	0.18 ± 2.74	0.47 ± 2.43	-0.21 (-0.75,0.33)	0.4454

1. n=評価可能なデータが得られた被験者数。

2. 同じクラスの薬剤を複数服用している場合には、降圧薬数に基づき集計。

3. Medication Burden は、薬剤種類の数及び薬剤の投与量に基づく複合指数である Medication Index 2 に基づく算出。

イドライン¹¹に基づく、1 日の最大投与量の 50%を服用していると想定した。従来、降圧薬の量を定量化するには、降圧薬の数を数えることが標準的な方法であったが、ON MED 試験では、RDN 後の血圧変化により、服薬遵守に影響を与える場合を考慮して本指標が採用された。

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 有効性及び安全性

1) 有効性について

総合機構は、高血圧治療はガイドラインに従って、まず生活習慣の修正を含む非薬物治療を行い、改善が認められない場合に降圧薬による薬物療法が開始されることから、本品を用いた RDN は降圧薬に上乗せして行われるものであり、降圧薬を服用下での本品による降圧効果を示す必要があると考える。しかしながら、ON MED 試験において本品の主要有効性評価項目を満たすことが出来なかった。その原因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。

- ベースライン時、術後 3 か月及び 6 か月の降圧薬検査でベースライン時に処方された降圧薬をすべて服用していた被験者は、全体で 47.5% (160/337 例) (本品群: 47.1% (97/206 例)、シヤム群: 48.1% (63/131 例)) のみであった (表 25)。
- 本品群とシヤム群のベースライン時と比較した際の術後 6 か月における Medication Burden の変化について、Pilot コホートでは、検出された薬物は比較的バランスが取れており、本品群で 24%、シヤム群で 22% 増加し、本品群で 18%、シヤム群は 15% 減少した。一方、Expansion コホートでは、シヤム群の被験者は本品群よりも投薬量を増加し (本品群 17%、シヤム群 30%)、本品群はシヤム群よりも投薬量を減少した (本品群 15%、シヤム群 8%) ため、本品群とシヤム群間で投薬量が不均衡に変更された (図 4)。この薬物療法の変化の差が Expansion コホートのシヤム群で予想以上に血圧が低下した理由の一端を説明していると思われる。また、主要有効性評価項目の解析において、Pilot コホートにおける本品群の約 80% 及びシヤム群のすべての症例データが主要有効性評価項目解析から除外されたことは、これら 2 つのコホート間の不一致の程度が高いことを示している。

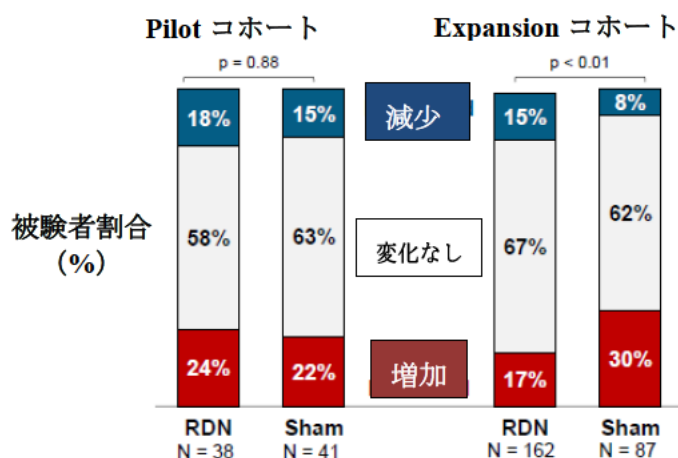


図 4 ON MED 試験の 2 つのコホートにおけるベースラインと比較した術後 6 か月時の Medication Burden 変化

- Expansion コホートにおける本品群とシャム群の Medication Burden の違いは、診察室 SBP と比較して 24 時間 ABPM による SBP の血圧変化により大きく影響を及ぼした可能性がある。ON MED 試験において、被験者は 24 時間の間に降圧薬を 2 回服用した。フォローアップ来院時に、午前 10 時 30 分より前に来院するようにスケジュールされ、血圧に影響を与える活動や化合物（運動、コーヒー、ニコチン等）を避け、来院日の朝に降圧薬を持参するが服用しないように指示された。到着後、被験者は朝一番の尿を検査室に提出し、診察室血圧を測定した。その後、スタッフの立ち会いのもとで降圧薬を服用し、24 時間の血圧測定を開始するよう指示された。2 度目の服薬による潜在的な影響を評価した正午から午前 6 時の事後分析では、ANCOVA の差は-1.9mmHg で、2 群間に差はみられなかった。一方、夜間（午後 10 時から午前 7 時）は降圧薬の影響が少ないと思われ、本品群で-3.7 mmHg の有意な治療差を示した。また、診察室血圧は、降圧薬を服用しない状況で来院し、血圧測定を行ったため、降圧薬の影響を受けず、本品群で-4.9 mmHg の有意な血圧低下が見られた（表 20）。
- 米国外における Medication Burden の変化は両群で同様であり、術後 6 か月の 24 時間 ABPM による SBP の治療差は-4.8mmHg となり、本品群がシャム群より有意に下がった。逆に薬物療法の変化の不均衡が起きていた米国内では、24 時間 ABPM による SBP の治療差は 1.5 mmHg となった（図 5、表 27）。この結果は、服用している降圧薬の変化が ON MED 試験成績に影響を与えた可能性を示している。

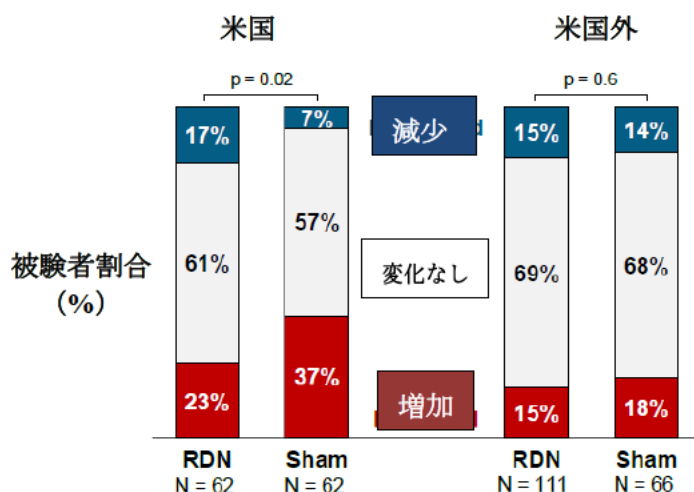


図 5 ON MED 試験の米国、米国外の被験者におけるベースラインと比較した術後 6 か月時の Medication Burden 変化

表 27 ON MED 試験の地域ごとのサブグループ解析における術後 6 か月における
24 時間 ABPM による SBP の血圧変化 (ITT 解析集団)

地域	本品群	シヤム群	ANCOVA 調整後の差 (95%信頼区間)	ANCOVA 調整後の <i>p</i> 値
米国	-5.5±12.8 (N=87)	-6.7±10.9 (N=54)	1.5 (-2.5, 5.6)	0.456
米国外	-7.4±8.6 (N=105)	-2.6±9.5 (N=62)	-4.8 (-7.6, -2.0)	0.001

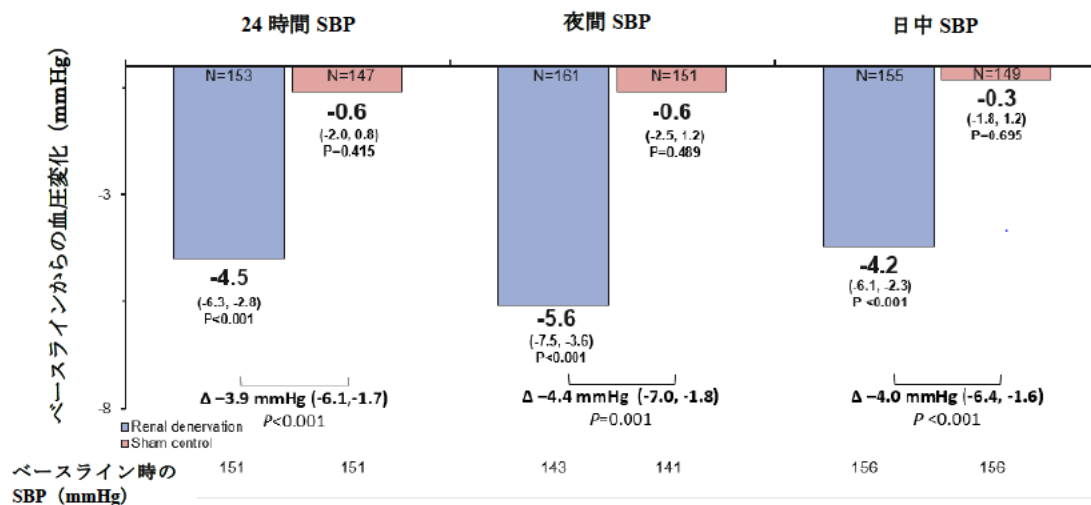
なお、ON MED 試験の本品群における部分集団の成績において、ベースライン時の 24 時間 SBP を「<145.3 mmHg」、「145.3 以上 151.7 mmHg 未満」、「≥151.7 mmHg」に分けたときの本品群における術後 6 か月の 24 時間 ABPM による SBP 変化はそれぞれ -6.0±9.4 mmHg (N=65)、-5.6±10.2 mmHg (N=60)、-7.8±12.3 mmHg (N=67) であり、ベースライン時の処方降圧薬のクラス数 1、2、3 種類ごとの術後 6 か月の 24 時間 ABPM による SBP 変化はそれぞれ -4.4±10.5 mmHg (N=73)、-7.3±10.5 mmHg (N=62)、-8.3±11.0 mmHg (N=57) であった。したがって、ベースライン時の血圧値や処方薬数による血圧変化の大きな違いは認められなかった。

総合機構は、降圧薬の服用下における本品の有効性について、ON MED 試験以外にも含めた臨床試験成績等からどのように示されたといえるか、申請者に説明を求めた。

申請者は次のとおり説明した。

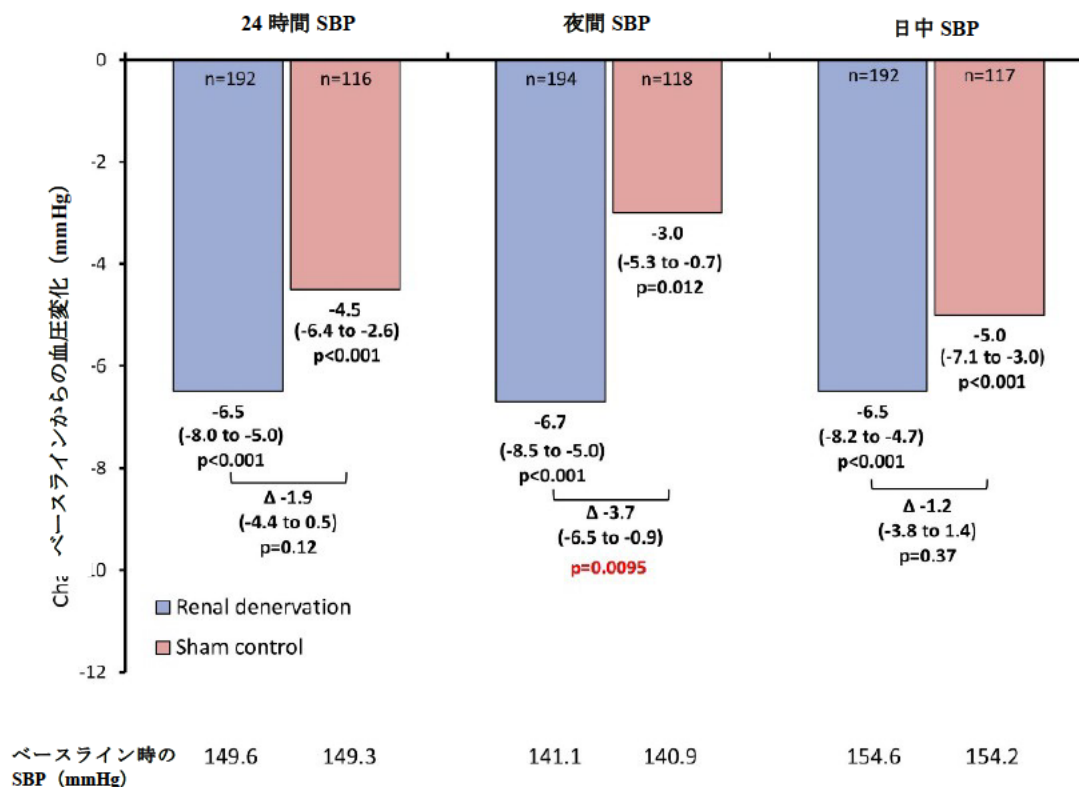
OFF MED 試験のフルコホートの術後 3 か月における 24 時間、夜間（午後 10 時～朝 7 時）及び日中（午前 7 時～午後 10 時）の ABPM による SBP の変化は図 6 のとおりであった。本品群及びシヤム群を比較した場合、3 つの指標すべてで本品群が有意に大きく、各指標ともほぼ同程度であった。一方、ON MED 試験のフルコホート（Pilot コホート及び Expansion コホートを併合したコホート）の術後 6 か月における 24 時間、夜間及び日中の ABPM による SBP の変化は図 7 のとおりであった。日中の SBP は、シヤム群と統計的に差はなかった（ANCOVA 調整後の治療差：-1.2mmHg、*p*=0.370）が、夜間の SBP は有意に下がった（ANCOVA 調整後の治療差：-3.7 mmHg、*p*=0.010）。夜間血圧が心血管疾患の罹患率と死亡の最も重要な予後マーカーであるとの報告より¹²⁻¹⁶、ON MED 試験及び OFF MED 試験で共通して示された夜間血圧の低下は、心血管リスクのより大きな低下と関連すると考えられる。

また、ON MED 試験のフルコホートでは、術後 6 か月においてシヤム群と比較して診察室 SBP に有意な減少（-4.9 mmHg）が認められた。



すべての p 値は多重性で調整されていないことに注意が必要である。SBP の変化は、ベースライン値を調整せずに算出された絶対的な低下を示している。差異及び p 値は、ベースライン値を調整した ANCOVA モデルに基づいて算出されている。

図 6 術後 3 か月後における 24 時間、夜間及び日中の ABPM による SBP の変化 (OFF MED 試験フルコホート)



すべての p 値は多重性で調整されておらず、ON MED フルコホートのすべての結果は無作為化の比率の差異で調整されていないことに注意が必要である。SBP の変化は、ベースライン値を調整せずに算出された絶対的な低下を示している。差異及び p 値は、ベースライン値を調整した ANCOVA モデルに基づいて算出されている。

図 7 術後 6 か月後における 24 時間、夜間及び日中の ABPM による SBP の変化 (ON MED 試験フルコホート)

加えて、参考の位置付けではあるが、本品の有効性を補完する以下の臨床試験成績等からも降圧薬の服用下における本品の有効性が示されていると考える。

- 治療抵抗性高血圧（登録前の最低 6 週間、利尿薬を含む最大許容用量で少なくとも 3 つの降圧薬を服薬していて、診察室 SBP $\geq$ 160 mmHg 及び 24 時間 ABPM の SBP $\geq$ 135 mmHg と定義）の被験者を対象に、第 1 世代のカテーテルを用いて、標準治療（投薬のみ）を対照として行った HTN-Japan 試験では、本品群 22 例の術後 6 か月における減少は、24 時間 ABPM による SBP が -7.52 ± 11.98 mmHg、診察室 SBP が -16.6 ± 18.53 mmHg であった。
- Global Symplcity Registry（以下「GSR」という。）は、前向き、多施設、単群、非盲検のレジストリである。当該レジストリの主な目的は、本品又は第 1 世代のカテーテルを用いて、リアルワールドの患者集団における RDN の長期安全性及び有効性を記録することであり、アジアのサブグループを含む幅広い被験者のデータを収集するように設計されている。本品で治療された被験者では、術後 6 か月の減少が 24 時間 ABPM による SBP で -7.69 ± 18.72 mmHg、診察室 SBP で -14.23 ± 25.76 mmHg であった（表 28）。

表 28 ベースラインから 36 か月までの本品で治療された被験者の
24 時間 ABPM による SBP 及び診察室 SBP（GSR）

(mmHg)	ベースライン	6 か月後 の変化	12 か月後 の変化	24 か月後 の変化	36 か月後 の変化
24 時間 SBP	155.20 $\pm$ 20.10 (N=542)	-7.69 $\pm$ 18.72 (N=289)	-8.77 $\pm$ 18.04 (N=242)	-8.83 $\pm$ 17.96 (N=132)	-14.39 $\pm$ 21.93 (N=74)
24 時間 DBP	88.10 $\pm$ 15.18 (N=542)	-4.88 $\pm$ 10.76 (N=289)	-4.90 $\pm$ 10.62 (N=242)	-4.42 $\pm$ 10.05 (N=132)	-6.12 $\pm$ 12.33 (N=74)
診察室 SBP	165.83 $\pm$ 24.82 (N=792)	-14.23 $\pm$ 25.76 (N=517)	-15.18 $\pm$ 26.54 (N=475)	-13.99 $\pm$ 27.59 (N=331)	-18.07 $\pm$ 26.76 (N=200)
診察室 DBP	91.19 $\pm$ 17.44 (N=792)	-5.52 $\pm$ 14.07 (N=515)	-6.42 $\pm$ 14.77 (N=473)	-7.67 $\pm$ 15.06 (N=326)	-7.79 $\pm$ 15.68 (N=195)

- ランダム化比較試験のメタアナリシスとして、本品群とシャム群を比較した本品の OFF MED 試験及び ON MED 試験を含む無作為化試験のメタアナリシスの結果が発表されており、降圧薬の使用の有無にかかわらず、RDN は一貫して優位に血圧を低下させたことが明らかにされている^{17,18}。

総合機構は、本品の有効性について次のとおり考える。

OFF MED 試験において主要有効性評価項目を達成したことから、本品による RDN は降圧の臨床性能を有することが示されたと考える。

一方、ON MED 試験では、主要有効性評価項目は未達となり、降圧薬服用下でシャム群に対する本品の降圧効果（24 時間 ABPM による SBP）は示されなかった。その原因につい

て、血液又は尿検査にて確認された内服降圧薬数が増加していた被験者の割合が、シャム群において本品群よりも高く、シャム群の血圧が低下したため、本品群との群間差が得られなかったとの申請者の説明は、降圧薬検査の成績を踏まえると理解できる。

したがって、ON MED 試験で主要有効性評価項目が達成しなかったことは、事後解析ではあるものの、Medication Burden の変化が小さかった Pilot コホート及び米国外被験者における 24 時間 ABPM による SBP、降圧薬による影響を受けにくかった診察室 SBP（フルコホート）において、本品群でシャム群と比較して高い降圧傾向が認められたことを踏まえると、本品の有効性の欠如を示すものではなく、降圧薬の服薬遵守（服薬アドヒアランスの徹底）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。

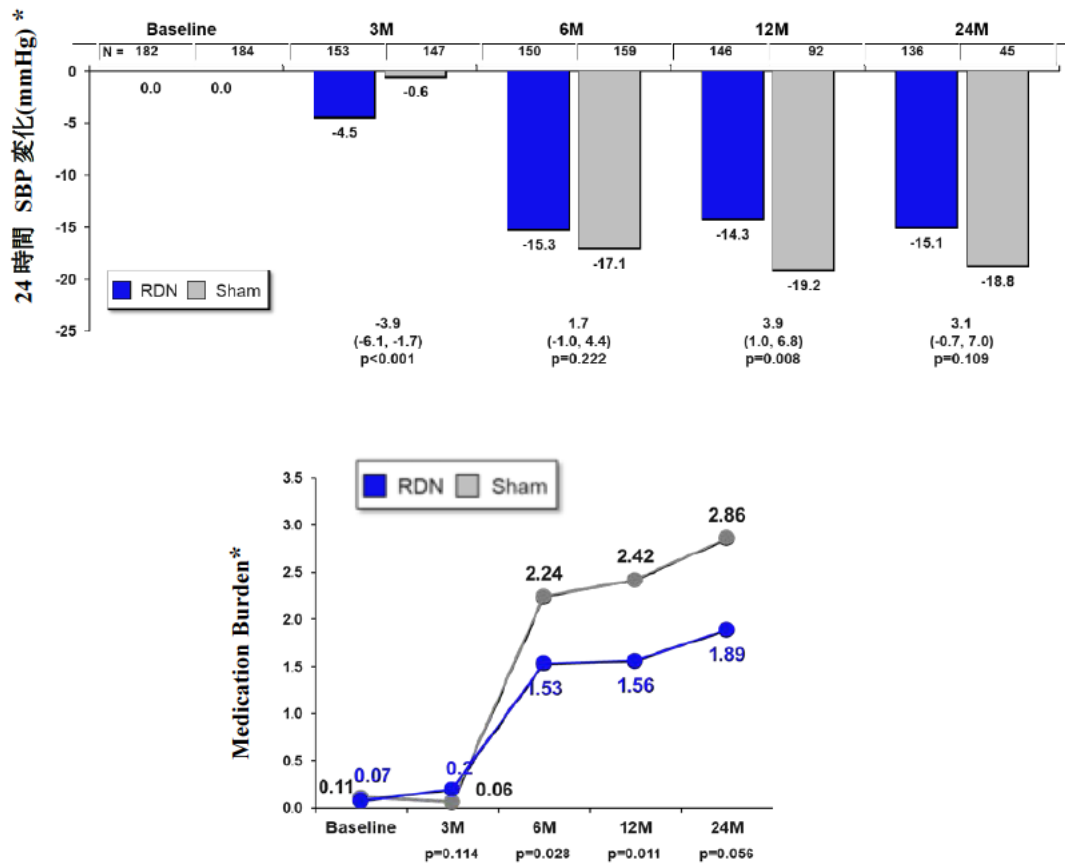
加えて、以下の点も踏まえると、本品の治療対象として適切な患者選択を行うことで降圧薬服用下での本品の有効性は期待できると、専門協議での議論も踏まえて判断した。

- ON MED 試験において、術後 6 か月の夜間 SBP で本品群はシャム群と比較して有意に血圧低下しており（群間差は-3.7 mmHg）、日内でより降圧薬が効きにくい条件での本品の降圧効果による有効性が示唆される成績が得られたこと。
- 本品又は第 1 世代のカテーテルを用いて実施された臨床試験（HTN-Japan 試験、GSR）において、術後 6 か月までに OFF MED 試験及び ON MED 試験と同程度の 24 時間 ABPM による SBP や診察室 SBP の減少を認めていること。
- 本品や他の RDN デバイスの比較対照試験に関するメタアナリシスでは、本品のシャム群に対する降圧効果は他の RDN デバイスと同等であると報告されていること。

臨床試験成績等から確認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なことから、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。

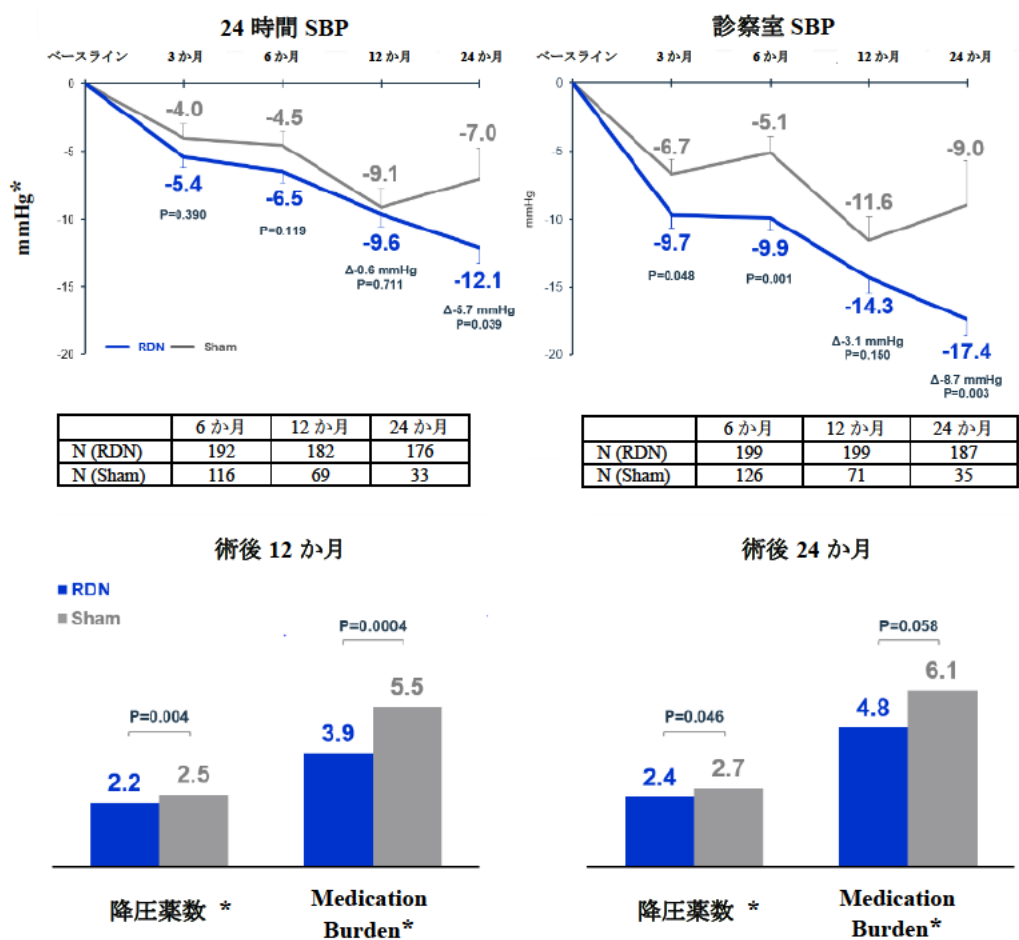
- OFF MED 試験の術後 24 か月の成績では、群間の 24 時間 ABPM による SBP 低下に有意差はないが、術後 6 か月から 24 か月まで、本品群の Medication Burden はシャム群と比較して少ない傾向が維持された（図 8）。術後 3 か月の評価の後、被験者の診察室 SBP が 140 mmHg 以下になるまで降圧薬を再び漸増する必要があったためだと考えられる。



*クロスオーバー症例のデータは含まない。

図8 OFF MED 試験における術後 24 か月までの 24 時間 ABPM による SBP 変化 (上) 及び Medication Burden の推移 (下)

- ON MED 試験の成績について、術後 12 か月の時点で、24 時間 ABPM による SBP と診察室 SBP は群間で類似しており、シャム群は本品群と比較して多くの薬物が検出される傾向であった。術後 24 か月における本品群の降圧薬数及び Medication Burden はシャム群と比較して少ない傾向にあったが、24 時間 ABPM による SBP (群間差-5.7 mmHg) と診察室 SBP (群間差-8.7 mmHg) は本品群で低かった (図 9)。また、24 時間の血圧変化において、本品群はシャム群の血圧と比較して、より一貫した血圧低下が維持されている (図 10)。



*クロスオーバー症例のデータは含まない。

図9 ON MED 試験における術後 24 か月までの 24 時間 ABPM による SBP 及び診察室 SBP の変化 (上)、降圧薬検査による推移 (下)

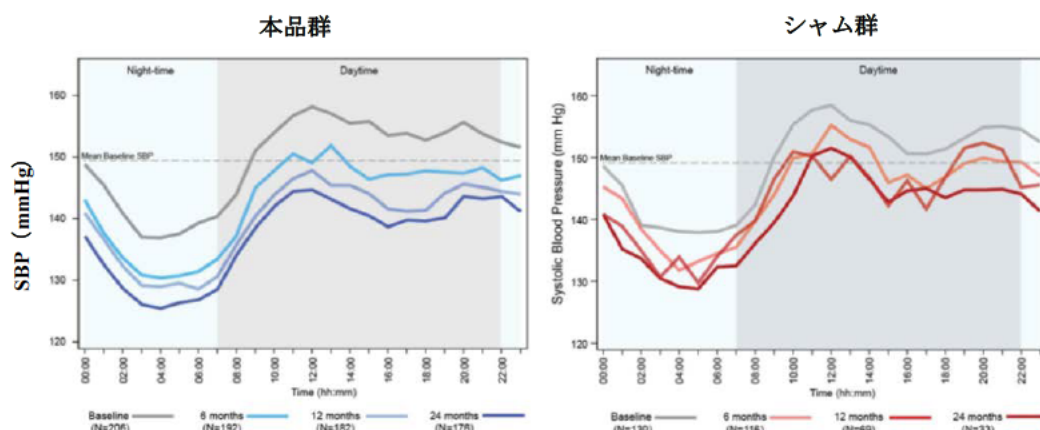


図10 ON MED 試験におけるベースラインから術後 24 か月までの 24 時間 ABPM による SBP の日内変動

- RDN は術後の血圧コントロールの安定性が高いことから、心疾患リスクと関連する早朝及び夜間血圧を減少させる臨床転帰の改善につながる可能性がある。RDN 後の血圧の進行性低下は、第 1 世代のカテーテルを用いて実施された臨床試験結果^{19,20}と一致している。また、製造元又はそれと独立して開始された第 1 世代のカテーテル又は本品を用いた試験において 8 年以上の持続性が一貫して観察されていること (図 11)^{10,21-33}や、2016 人の被験者を対象として最近行われたメタアナリシスにおいて RDN 後に 3 年を超えるフォローアップ期間を経て、降圧薬の薬物療法の回数を増やすことなく持続的な血圧低下がみられたこととも一致している³⁴。

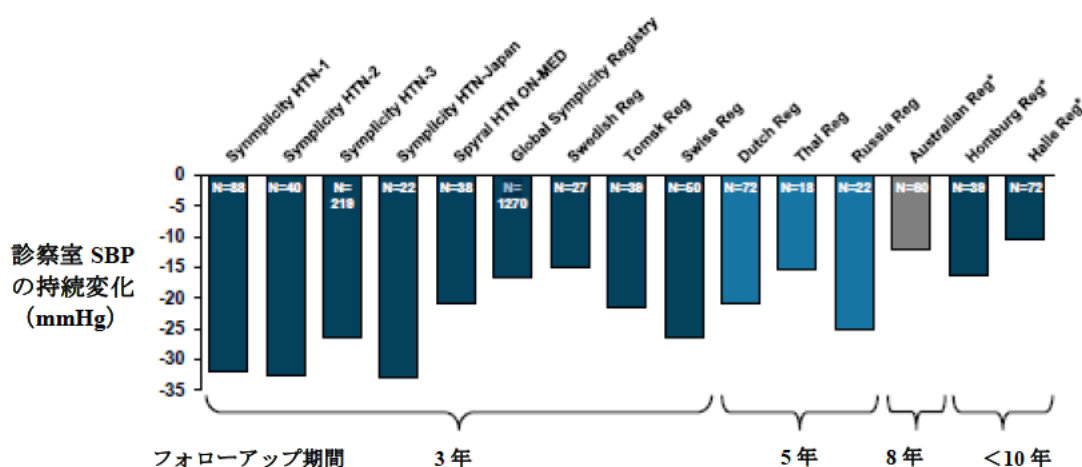


図 11 本品を用いた臨床試験等（診察室 SBP の持続性 3 年から 8 年超）

総合機構は、RDN の臨床試験は、長期フォローアップ中に盲検化の解除やシャム群の被験者にクロスオーバーで RDN 処置される等、その長期成績の解釈には限界があるが、複数のデータから、一貫して長期的な降圧効果の持続が見られることが認められていることから、本品による長期的な降圧効果についても期待できると考える。

2) 日本人における有効性

申請者は、日本人における本品の有効性について、以下のとおり説明した。

OFF MED 試験に登録された日本人被験者はわずか 5 例（本品群：3 例、シャム群：2 例）であった（表 29）。また、ON MED 試験の日本人コホート 22 例（本品群：15 例、シャム群：7 例）（表 30）の 24 時間 ABPM による SBP の群間差（ANCOVA 調整後の治療差：0.5 mmHg）については、サンプルサイズが小さすぎるため、統計的な結論を出すには十分ではない。しかしながら、図 12 から明らかなように、降圧薬を服用し本品により RDN を受けた被験者を対象にこれまでに実施された臨床試験等の術後 6 か月の成績では、日本人を含むコホートで一貫して血圧が低下していることが示されている。

表 29 OFF MED 試験の日本人被験者データ一覧

	群	術後 3 か月の 24 時間 SBP の変化	術後 3 か月の診察 室 SBP の変化	ベースライン 時の降圧薬数 ¹	術後 3 か月時 の降圧薬数 ¹
1	シヤム	-3.2	-2.6	0	0
2	本品	-14.8	-21.6	0	0
3	シヤム	5.1	-4	0	0
4	本品	-4.8	-5.7	0	0
5	本品	-4.9	4	0	0

1. 降圧薬検査によるデータ。

表 30 ON MED 試験の日本人被験者データ一覧

	群	術後 6 か月の 24 時間 SBP の変化	術後 6 か月の診察 室 SBP の変化	ベースライン 時の降圧薬数 ¹	術後 6 か月時 の降圧薬数 ¹
1	本品	-6.9	-10.6	1	2 ²
2	シヤム	-6.1	-31.3	2	2
3	本品	-32.7	-31.7	1	1
4	本品	NA	-31	1	1
5	本品	-8.2	-11.3	3	3
6	シヤム	-11.9	-9.3	1	1
7	本品	NA	NA	1	NA
8	本品	-9.4	-11.6	2	2
9	シヤム	-11.4	-1	2	2
10	本品	-17.7	-27.3	1	2 ²
11	本品	-2.9	-1	1	1
12	本品	-2.6	1.3	1	1
13	シヤム	-15.9	-13.4	1	1
14	本品	-10.5	-33.4	2	2
15	本品	2.5	2.7	1	1
16	シヤム	0.8	-1.6	1	1
17	本品	5.2	8	1	1
18	本品	-15.4	-24.7	2	1 ²
19	シヤム	-7.8	-12.7	1	1
20	本品	-14.8	-14.3	3	3
21	シヤム	-1.8	-23	2	2
22	本品	15.9	-20	2	2

1. 降圧薬検査によるデータ。

2. ベースライン時の降圧薬数と比較して術後 6 か月時の降圧薬数が変動した。

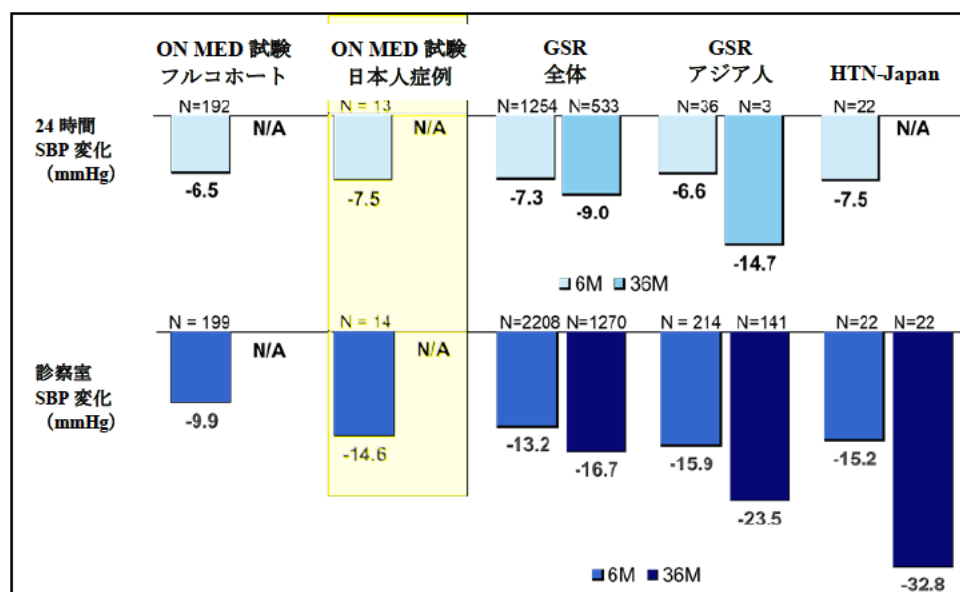


図 12 降圧薬を服用している被験者を対象とした試験における術後 6 か月時の 24 時間及び診察室 SBP による血圧低下（データがある場合には 36 か月後のデータも含む）

総合機構は、日本人に対する本品の有効性について、OFF MED 試験及び ON MED 試験に登録された被験者数は非常に限定的であり、統計的な考察をするには不十分であるとの申請者の説明は理解するものの、ON MED 試験の日本人被験者ではシャム群に対する本品群の降圧効果の優位性は認めなかったことから、本品による RDN がもたらす降圧効果に民族差が影響する可能性について申請者に追加説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

アジア人と非アジア人の患者背景の違いが臨床結果に影響を与えるか否かを評価するために、台湾、香港、シンガポール、マレーシア、韓国及びタイから収集されたデータを含む GSR におけるアジア人データを分析した。GSR におけるアジア人データが GSR における被験者集団全体に占める割合として小さいことを考慮し、GSR における 260 例のアジア人データと 520 例の非アジア人データに対して 2:1 の傾向スコアマッチングを行った。被験者は、本品の使用、性別、糖尿病の有無、年齢、BMI、ベースラインにおける SBP、ベースラインの薬物使用に基づいてマッチングされた。その結果、術後 36 か月までの診察室血圧及び 24 時間 ABPM による血圧は、アジア人及び非アジア人のデータグループの両方でベースラインと比較して低下した。また、GSR 全体の被験者に見られる傾向とも一致していた（表 28、表 31）。

表 31 GSR におけるアジア人と非アジア人のサブグループ解析

主要な評価項目	アジア人 (N=260)	非アジア人 (N=520)	p値
ベースライン(mmHg)			
診察室SBP	164.28 ± 20.93 (N=260)	163.36 ± 25.18 (N=520)	0.2615
診察室DBP	90.43 ± 16.49 (N=260)	91.63 ± 17.03 (N=520)	0.5125
24時間SBP	153.18 ± 21.18 (N=122)	153.55 ± 18.17 (N=350)	0.6176
24時間DBP	87.48 ± 17.31 (N=122)	88.71 ± 14.34 (N=350)	0.1812
術後 6 か月の変化(mmHg)			
診察室SBP	-15.89 ± 22.84 (N=214)	-11.99 ± 26.47 (N=359)	0.0203
診察室DBP	-6.98 ± 13.07 (N=214)	-4.65 ± 14.14 (N=357)	0.0107
24時間SBP	-6.56 ± 15.90 (N=36)	-7.88 ± 15.93 (N=207)	0.8091
24時間DBP	-5.25 ± 8.58 (N=36)	-4.58 ± 10.16 (N=207)	0.7199
術後 12 か月の変化(mmHg)			
診察室SBP	-17.92 ± 26.61 (N=207)	-15.75 ± 24.35 (N=331)	0.0995
診察室DBP	-7.78 ± 14.46 (N=207)	-6.81 ± 15.25 (N=329)	0.0699
24時間SBP	-13.81 ± 17.50 (N=36)	-8.56 ± 19.01 (N=180)	0.3276
24時間DBP	-8.22 ± 11.20 (N=36)	-5.33 ± 12.04 (N=180)	0.2217
術後 24 か月の変化(mmHg)			
診察室SBP	-18.72 ± 27.75 (N=175)	-15.34 ± 27.51 (N=258)	0.0601
診察室DBP	-8.55 ± 16.11 (N=175)	-7.24 ± 16.78 (N=254)	0.3002
24時間SBP	-14.06 ± 20.54 (N=16)	-8.94 ± 17.35 (N=113)	0.4551
24時間DBP	-7.81 ± 13.93 (N=16)	-5.59 ± 9.63 (N=113)	0.9203
術後 36 か月の変化(mmHg)			
診察室SBP	-23.48 ± 26.18 (N=141)	-16.27 ± 28.87 (N=190)	0.0020
診察室DBP	-10.89 ± 15.58 (N=141)	-6.45 ± 17.05 (N=185)	0.0050
24時間SBP	-14.67 ± 25.15 (N=3)	-9.14 ± 18.65 (N=85)	0.8811
24時間DBP	-8.67 ± 6.03 (N=3)	-4.92 ± 11.72 (N=85)	0.3512

総合機構は次のように考える。

OFF MED 試験及び ON MED 試験に含まれた日本人症例数は限定的であり、本品による RDN がもたらす降圧効果に国内外差があるかを当該データに基づき判断することは困難である。

一方、国内外では、本品による治療効果に影響を及ぼす可能性のある民族差（食塩感受性、体格差（BMI）、生活習慣等）や医療環境差（医療機関へのアクセス等）が想定されるものの、RDN の原理（腎交感神経の焼灼による降圧効果）に民族ごとに大きな違いは想定されないことから、RDN 治療による降圧効果が日本人患者のみに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。

したがって、申請者の説明も踏まえると、本品による有効性は日本人患者においても同様に期待できると考える。また、製造販売後の使用成績調査にて継続的に評価していくことが重要であると判断した。

3) 安全性について

本品の安全性について、申請者は以下のとおり説明した。

OFF MED 試験及び ON MED 試験の主要安全性評価項目は達成され、本品群の MAE（無作為化割付け後 1 か月までの複合安全性評価項目）発生率は 0.4%（95%信頼区間の上限：1.9%）であった。いずれの試験においても、RDN を受けた被験者における死亡は報告されていない。OFF MED 試験及び ON MED 試験に加えて、自社で実施したすべての RDN に関する臨床試験における MAE の発生率は、試験や地域を問わず一貫している。これらのデータは、すべての地域における RDN の一貫した安全性プロファイルを裏付け、この治療法に関連する安全性リスクが最小限であることを裏付けている。

総合機構は、OFF MED 試験及び ON MED 試験における本品の安全性について、主要安全性評価項目を達成したことに加えて、アクセス部位の血管合併症以外に機器又は手技に関連する MAE は認められておらず、当該事象もいずれも回復していること、本品群及びシャム群で大きく発生率の異なる有害事象はなかったこと、並びに機器関連の重篤な有害事象についても追加処置なく回復又は経過観察となっていることから、本品の安全性に特段の懸念はないと判断した。

一方で、臨床試験において発生した MAE のうち高頻度であった血管合併症、血腫、仮性動脈瘤を含むアクセス部位合併症については、カテーテル治療を受けなければ生じない事象であり、本品による治療のリスク・ベネフィットを検討する上で重要な事象であることから、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。

ON MED 試験及び OFF MED 試験では、重篤な有害事象の定義に基づく血管合併症は、臨床的に重要な鼠径部血腫、動静脈瘻、偽動脈瘤、又は過度の出血と定義された。アクセス部位の合併症が適切に報告されるように、血管およびアクセス部位の合併症のより詳細な定義を文献に基づき³⁵検討した。703 例の無作為化された被験者（ON MED 試験：N=337 及び OFF MED 試験：N=366）のうち、18.1%（127/703 例）の被験者が少なくとも 1 つの血管及び／又はアクセス部位の合併症を発症した。あらゆる大きさの血腫が対象となっているため、その発生率を文献と直接比較することはできないが、この発生率は鼠径部血管インターベンションにおける許容範囲内である^{36,37}。

総合機構は、本品による手技に起因するアクセス部位合併症のリスクが一般的な血管インターベンションにおけるリスクと同等とする申請者の説明は受入れ可能と考える。一方で、カテーテル治療を受けなければ生じない事象であるため、当該リスクを踏まえても本品によるベネフィットを確保可能な対象患者を適切に選択することが重要である。また、リス

ク・ベネフィットバランスを勘案した適切な症例選択にあたり、OFF MED 試験及び ON MED 試験における当該事象の発生率を注意事項等情報及びトレーニングで使用者に周知徹底することが重要と考え、申請者にそれを指示し、対応されたことから受入れ可能と判断した。

次に、総合機構は日本人に対する本品の安全性について説明を求めた。

申請者は次のとおり説明した。

ON MED 試験及び OFF MED 試験の日本人被験者において、術後 24 か月及び術後 36 か月までに MAE が発生したのは、ON MED 試験で術後 427 日後に発生した脳卒中、高血圧クリーゼの 1 例のみであり、当該事象は機器又は手技との関連性は否定された。また、HTN-Japan 試験では、26 例の本品群（最初に無作為化された被験者及びクロスオーバーを受けた被験者）及び 2 例のシャム群の被験者は術後 36 か月のフォローアップにおけるデータが得られた。当該被験者の 7.7%（2/26 例）は、長期のフォローアップ期間中に新たな脳卒中が報告された。1 例の被験者は、喫煙、脳出血、末梢動脈疾患、冠状動脈疾患、及び糖尿病の既往歴があり、もう 1 例の被験者は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、血管内動脈瘤修復術による腹部大動脈瘤の治療、狭心症の既往歴のある元喫煙者であった。どちらの事象も CEC によって判定され、機器又は手技とは無関係であると判断された。RDN 術を受けた被験者 1 例（3.8%）は、術後 18 か月のフォローアップ来院後に心不全による入院を経験した。

結論として、OFF MED 試験、ON MED 試験及び HTN-Japan 試験の安全性アウトカムは、群間差が最小限であることを示しており、日本と諸外国との間で RDN 術の忍容性に差がないことを示している。

総合機構は、日本人に対する本品の安全性に関する成績は限定的であるが、現時点で海外成績と比較して懸念される事象は生じていないことを踏まえると、本品の安全性は臨床上許容可能であると考ええる。また、製造販売後の使用成績調査にて、本邦における本品の対象患者に対する安全性について、継続的に評価することが重要と判断した。

4) 本品の有効性及び安全性

ON MED 試験の主要有効性評価項目は未達となり、降圧薬服用下におけるシャム群に対する本品の降圧効果（24 時間 ABPM による SBP）は検証されなかった。一方、未達の要因と分析された本品群とシャム群間の被験者の服薬アドヒアランス（Medication Burden）の不均衡が少なかった Pilot コホートや米国外被験者においては、術後 6 か月時の 24 時間 ABPM による SBP の本品群とシャム群の群間差は、それぞれ -7.3 mmHg（-12.2, -2.4, $p=0.0041$ ）、-4.8 mmHg（-7.6, -2.0, $p=0.001$ ）となり、本品による降圧が認められた。主要有効性評価項目が未達となった ON MED フルコホートでも、降圧薬の効果が及び難い夜間 SBP や診察室 SBP（降圧薬服用前）における群間差は、-3.7 mmHg（-6.5, -0.9, $p=0.0095$ ）と -4.9 mmHg（-7.9, -1.9, $p=0.001$ ）であり、本品群に有意な降圧効果が確認された。

高血圧患者における降圧が及ぼす臨床的アウトカムについては、48 件のランダム化比較試験のメタ解析により、収縮期血圧 5 mmHg の低下で主要心血管イベントが 10%低下すること³⁸や、降圧薬の効果が出にくい夜間と早朝における降圧効果を長期に持続させることが心血管系のリスク低減に繋がること^{15,39}などが報告されている。降圧薬を併用する実臨床下で本品による降圧の上乗せを得るためには、服薬アドヒアランスの確保が必要とはなるが、これらの報告を踏まえると、ON MED 試験等から確認された本品による降圧効果は、臨床的意義はあると考える。

安全性については、長期成績も含め、懸念される本品特有の事象は特段なかったが、アクセス部位合併症など、腎動脈等に対する通常のカテーテル治療と同様の潜在的リスクがあることが確認された。

本品の対象患者は、治療抵抗性高血圧患者であり、他の治療方法では血圧コントロールが難しいことを踏まえると、24 時間 ABPM による SBP やアンメットニーズである夜間血圧の降圧も可能となる本品を用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回ると考えられることから、本品を新しい治療法として国内の臨床現場に導入する意義はありと、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。

(2) 本品の使用目的

総合機構は、1～3 種類いずれかの標準的な降圧薬を服用してもコントロール不良の高血圧患者に対して実施された ON MED 試験成績から、本申請の対象患者である治療抵抗性高血圧患者に対する本品の有効性及び安全性を評価する妥当性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。

ON MED 試験における利尿薬を含む降圧薬 3 種類を服用してもコントロール不良の高血圧（治療抵抗性高血圧）患者のサブグループ（本品群：24 例、シャム群：18 例）の結果は、ON MED 試験のフルコホート及びその他の臨床試験において、本品により治療された被験者全体の結果と一致している。6 か月後の血圧低下は RDN 群がシャム群よりも大きく、夜間の ABPM による SBP は有意に大きかった（図 13）。これは、日本人の治療抵抗性高血圧患者に対して実施された臨床試験である HTN-Japan 試験において、術後 6 か月における 24 時間 ABPM による SBP 変化で -7.52 ± 11.98 mmHg（N=22）が認められた成績と類似している。また、42 例の治療抵抗性サブグループのうち、術後 24 か月までの MAE として、シャム群 2 例に死亡（心血管疾患）及び血管合併症（仮性動脈瘤）がそれぞれ発生した。

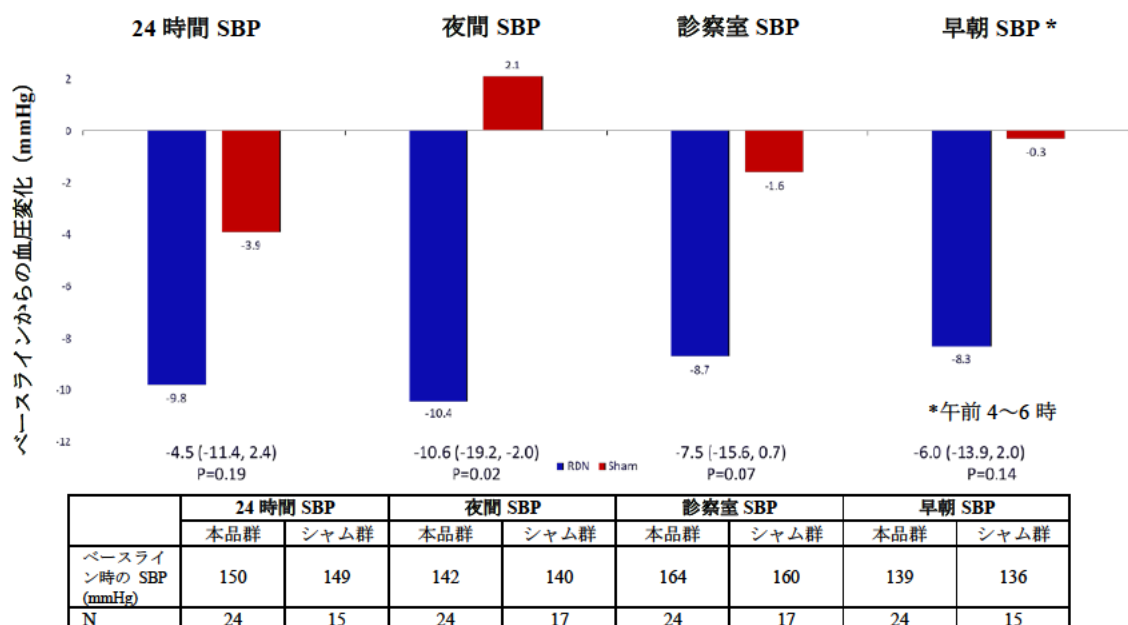


図 13 ON MED 試験における治療抵抗性高血圧患者の術後 6 か月の血圧変化

総合機構は、本来であれば、降圧薬の服用下において、治療抵抗性高血圧患者に対する本品の降圧効果をもたらす有効性を改めて臨床試験で検証すべきと考える。一方で、ON MED 試験で得られた、治療抵抗性高血圧患者に対する本品の有効性及び安全性の成績はフルコホートと同じ傾向が認められたこと、ベースライン時の血圧値ごと、又はベースライン時の処方降圧薬のクラス数ごとの術後 6 か月における血圧変化に違いはなかったことを踏まえると、ON MED 試験成績から治療抵抗性高血圧患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

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」と定義される治療抵抗性高血圧症患者に対しては、追加の薬物治療などの対応が考慮されるとされているものの、明確に推奨される治療法はなく、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が、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。

以上を踏まえ、本品の使用目的又は効果は、本品の対象患者及び臨床的位置付けを明確にした以下の記載とし、利尿薬の服用は必須としない旨の記載は、ガイドラインにおける治療抵抗性高血圧の定義を踏まえて削除することが適切と判断した。

【使用目的】（下線部は主な変更点）

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。

（3）製造販売後安全対策

総合機構は、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 に使用される医療機器である。「(1) 4) 本品の有効性及び安全性」で述べた通り、本邦における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、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、以下の点が必要と考える。

- 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が、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すること。
- 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に基づき、関連学会が作成する適正使用指針の見直しや追加の安全対策を速やかに講じること。

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 32）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 32 トレーニング概要

実施者・実施形態		内容
関連学会 ¹		<ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧治療の目的・治療方針、HRT（高血圧腎デナベーション）チームの目的、JRED スコアの活用 ・ 治療抵抗性高血圧の診療と 2 次性高血圧の除外 ・ 24 時間血圧と家庭血圧の意義と評価の実際 ・ 心血管リスクと臓器障害の評価 ・ 高血圧の成因と RDN の降圧機序 ・ RDN の降圧効果と評価 ・ RDN の手技
申請者	オンライン トレーニング	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本品の特徴、併用機器の選択、本品を用いた RDN 手技の準備 ・ 臨床試験成績、患者スクリーニングと考慮すべき事項 ・ RF エネルギーのメカニズムと腎神経に及ぼす影響
	バーチャルトレーニング ²	腎臓の解剖学的構造の評価、本品の手技における手順と留意点
	ハンズオン ³	・ 本品の操作方法の習得

1. 医師及びコメディカルに対して実施される。

2. 経験豊富な海外の医師によるトレーニング。オンライン形式で実施し、講師と相互にやり取りができる。

3. 試験に合格した社員が実施する。

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（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（JCS）により作成される予定である（表 33）。

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 33 適正使用指針（案）

項目	内容
患者 条件	<p>(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</p> <p>(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）</p> <p>① 診察室血圧が 140/90 mmHg 以上、かつ ABPM 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）</p> <p>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）</p> <p>(3) 降圧薬使用条件（選択基準）</p> <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 <p>(4) 腎デナベーションが不適格な患者（除外基準）</p> <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 ml/min/1.73 m²

医師要件	(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	(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。 (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。 ① CVIT 専門医または認定医が 1 名以上在籍（常勤）すること。 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。 ③ JCS 認定循環器専門医が 1 名以上在籍（常勤）すること。 (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。

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概要を表 34 に示す。

表 34 使用成績調査実施計画（案）

調査目的	本調査の目的は、治療抵抗性高血圧患者を対象として市販後の使用実態下における本品の安全性と有効性を確認することである。また、その結果を適正使用の推進及び安全性情報の啓発のために用いる。
調査期間	使用成績評価期間：承認日から 7 年 準備予定期間：承認日から 6 か月間 登録予定期間：承認日から 36 か月間（準備予定期間 6 か月を含む） 観察予定期間：全ての症例について初回手技日から 36 か月間 解析予定期間：12 か月間
目標症例数	300 例（全例調査）
重点調査項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. ベースラインから術後 3 か月、6 か月、12 か月、24 か月、36 か月の 24 時間 ABPM による平均血圧変化（術後 6 か月は除く）、診察室血圧変化、家庭血圧変化 2. MAE の発現状況：初回手技後 3 か月、6 か月、12 か月、24 か月、36 か月まで評価する。MAE の定義は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ あらゆる原因による死亡 ➤ 末端器官障害をきたしている明らかな塞栓性事象 ➤ インターベンションを要する腎動脈穿孔 ➤ インターベンションを要する腎動脈解離 ➤ 血管合併症 ➤ 服薬不遵守が原因でないことが確認された高血圧クリーゼによる入院 ➤ 新規の腎動脈狭窄>70%（施設判定による） 3. ベースライン、術後 3 か月、6 か月、12 か月、24 か月、36 か月の降圧薬の服用状況
調査項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 患者背景 2. 適切な患者選択の確認（副腎・腎動脈 CT/MRA、内分泌性高血圧症の除外） 3. 手技情報 4. 手技による主腎動脈及び腎動脈枝に関連する有害事象の発現状況 5. 血液検査（eGFR、血清クレアチニンを含む）、尿検査、心電図検査、心エコー検査、腎動脈エコー検査 6. すべての有害事象・機器の不具合（心筋梗塞、脳卒中、腎動脈の再インターベンション、大出血を含む）

使用成績調査実施計画の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。

安全性評価について、OFF MED 試験及び ON MED 試験と同様、他の腎インターベンションの臨床試験の成績から予想される MAE（1 か月までの複合安全性評価項目）の発生率が 7.1%とし、本調査の結果より得られる MAE の発生率が同等になると仮定すると、脱落率を 10%に設定した場合、症例数を 300 例とした際の 95%信頼区間の上限は 6.2%となる。

有効性評価について、OFF MED 試験及び ON MED 試験の結果より、本調査での 24 時間 ABPM による SBP の変化を $\blacksquare$ mmHg、信頼区間を $\blacksquare$ mmHg と仮定すると、症例数を 100 例、脱落率を 10%に設定した場合、術後 3 か月時点での血圧変化の 95%信頼区間は ($\blacksquare$ mmHg, $\blacksquare$ mmHg) となる。2021 年に発表されたメタ解析では、診察室収縮期血圧 5 mmHg の低下で主要心血管イベントが 10%低下することが示されている³⁸。一般的に、24 時間 ABPM に

よる SBP の減少に比べ診察室 SBP のほうがより多く低下することが示唆されていることから、 $\blacksquare$ mmHg の 24 時間 ABPM による SBP の血圧低下は臨床的な意義がある設定値であるとする。本調査では、初期 100 例の術後 3 か月までの ABPM の測定値が取得できた時点で中間解析を行う。100 例の中間解析の結果、統計学的に有効性が検証可能と判断した時点で以後の登録症例における ABPM のデータ収集を終了する。一方で、100 例の解析では有効性の検証が難しいという判断になった場合、300 例まで ABPM のデータ収集を継続する。なお、中間解析の実施期間も症例登録及び ABPM のデータ収集を継続する。

以上より、安全性及び有効性を評価する上で必要な症例数は 300 例である。

また、ON MED 試験の主要有効性評価項目が未達となった原因について、服薬アドヒアランス不良患者が約半数であった点を踏まえると、本使用成績調査において、学会が作成予定の患者選択のためのチェックシートを使用し、本邦で適切な患者選択をしていく予定である。加えて、適切な患者であることを示す情報として、降圧薬の処方状況、服薬アドヒアランスの状況、血液検査、腎動脈及び分枝に対する画像評価を登録時に実施する予定である。

<総合機構における審査の概要>

本品は、国内で初めての導入となる高血圧患者に対する RDN 治療に使用するデバイスである。加えて、ON MED 試験において、本品の適応対象とした治療抵抗性高血圧患者は一部の症例であったことから、本邦の対象患者における有害事象を確認、分析し、これに対する対応やリスク管理が、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、本品の有効性と適正使用に重要となる患者選択の適切性及び本邦の医療環境下での有効性についても確認する必要があると考える。

評価項目について、OFF MED 試験及び ON MED 試験の主要有効性評価項目は 24 時間 ABPM による SBP であることから、原則は使用成績調査においても 24 時間 ABPM による調査を行う必要があると考える。しかしながら、本邦の医療環境下において、全症例で ABPM を実施することは実現が困難になる可能性を考慮し、有効性評価に必要な初期 100 例を対象に 24 時間 ABPM、家庭血圧及び診察室血圧を収集し、両者に適切な相関があることを前提に、101 例以降は、診察室血圧及び家庭血圧（24 時間 ABPM は任意）により、本邦の医療環境下での有効性について評価することは受入れ可能と考える。

なお、症例数については、臨床試験における MAE 発生率との同等性について評価可能な 300 例までの全例調査とする申請者の方針は妥当と判断した。

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

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、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障の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

降圧薬なしの状況での本品の有効性と安全性を検証した OFF MED 試験において、主要有効性評価項目「ベースラインから術後 3 か月の 24 時間 ABPM によるベースライン調整済みの SBP の変化」を達成し、シャム群に対する本品群の優越性が示されたことから、本品を用いた RDN が高血圧患者の血圧を低下させる臨床性能を有することが示された。

一方、1～3 種類いずれかの標準的な降圧薬を服用するコントロール不良の高血圧患者を対象に、シャム群を比較対照として本品の有効性及び安全性が評価された ON MED 試験は、主要有効性評価項目「ベースラインから術後 6 か月の 24 時間 ABPM によるベースライン調整済みの SBP の変化」を満たすことができなかった。また、主要安全性評価項目「MAE（無作為化割付け後 1 か月までの複合安全性評価項目）の発現率」の評価には腎インターベンションの成績に基づき設定されたパフォーマンスゴールを達成した。

ON MED 試験の主要有効性評価項目が未達となった原因として、降圧薬の服薬アドヒアランスの不良とその割合の両群間での不均衡により、本品の治療効果を適正に検出できなかった可能性が考えられた。実際に、本品群とシャム群間の被験者の服薬アドヒアランスの不均衡が少なかった Pilot コホートや米国外被験者においては、術後 6 か月時の 24 時間 ABPM による SBP の本品群とシャム群の群間差は、それぞれ-7.3 mmHg (-12.2, -2.4, $p=0.0041$)、

-4.8 mmHg (- 7.6, -2.0, $p=0.001$) となり、本品による降圧効果が認められた。また、ON MED フルコホートでも、降圧薬の効果が及び難い夜間 SBP 及び診察室 SBP (降圧薬服用前) は、術後 6 か月における本品群とシャム群の群間差は、-3.7 mmHg (-6.5, -0.9, $p=0.0095$) と -4.9 mmHg (-7.9, -1.9, $p=0.001$) となり、本品群に有意な血圧低下が確認された。

安全性に関しては、主要安全性評価項目を達成したことに加えて、本品を用いた複数の臨床試験成績等においても、臨床上許容できない本品特有の事象は認められず、一般的な血管インターベンションと同等のリスクと判断した。

本邦における本品の対象患者は、治療抵抗性高血圧患者であり、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 の持続的な降圧が示され、これまで降圧薬では対応することが難しかった夜間の降圧効果も確認された本品を用いた RDN を新たな治療法として本邦に導入することの臨床的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。ON MED 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 として付する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（準備予定期間：6 か月、登録予定期間：36 か月（準備予定期間を含む）、観察予定期間：36 か月、解析予定期間：12 か月）とすることが妥当と判断し、これを承認条件 2 として付することとした。

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 Mahfoud, F., E.R. Edelman, and M. Bohm, Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(7): p. 644-6.
- ⁵ Sakakura, K., et al., Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(7): p. 635-43.
- ⁶ Mahfoud F et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*. October 20 2015;66(16):1766-1775.
- ⁷ Wolf M et al. Procedural and anatomical predictors of renal denervation efficacy using two radiofrequency renal denervation catheters in a porcine model. *J Hypertens*. December 2018;36(12):24530-2459.
- ⁸ Helfer, A.G., et al., Orbitrap technology for comprehensive metabolite-based liquid chromatographic-high resolution-tandem mass spectrometric urine drug screening - exemplified for cardiovascular drugs. *Anal Chim Acta*, 2015. 891: p. 221-33.
- ⁹ Helfer, A.G., et al., Liquid chromatography-high resolution-tandem mass spectrometry using Orbitrap technology for comprehensive screening to detect drugs and their metabolites in blood plasma. *Anal Chim Acta*, 2017. 965: p. 83-95.
- ¹⁰ Mahfoud F et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1401-1410.
- ¹¹ Chobanian AV et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.
- ¹² Dolan E et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156–61.
- ¹³ Staplin N et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet*. 2023 Jun 17;401(10393):2041-2050.
- ¹⁴ Hoshida S et al. Nighttime home blood pressure as a mediator of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiovascular events. *Hypertens Res*. 2021;44:1138–46.
- ¹⁵ Hermida RC et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6;58(11):1165-73.
- ¹⁶ Salles GF et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension* 2016;67:693–700.
- ¹⁷ Ogoyama Y, et al. "Effects of renal denervation on blood pressures in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials." *Hypertension Research* 45.2 (2022): 210-220.
- ¹⁸ Sharp, Andrew SP, et al. "Renal denervation for uncontrolled hypertension: a systematic review and meta-analysis examining multiple subgroups." *Journal of Hypertension* 42.7 (2024): 1133-1144.
- ¹⁹ Fengler K et al. Comparison of Long-Term Outcomes for Responders Versus Non-Responders Following Renal Denervation in Resistant Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 2;10(21):e022429.
- ²⁰ Ewen S et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015 Dec;104(12):1097-105.
- ²¹ Al Ghorani et al. 10-Year Outcomes of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *JACC*. 2023 Feb, 81 (5) 517–519.
- ²² Bhatt DL et al.; SYMPLICITY HTN-3 Steering Committee Investigators. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022 Oct 22;400(10361):1405-1416.
- ²³ Esler MD et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant

hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014 Jul;35(26):1752-9.

²⁴ Ionov, M. V., et al. "Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up." " Arterial'naya Gipertenziya"(" Arterial Hypertension") 27.3 (2021): 318-332.

²⁵ Kario, Kazuomi, et al. "Sufficient and Persistent Blood Pressure Reduction in the Final Long-Term Results From SYMPLICITY HTN-Japan—Safety and Efficacy of Renal Denervation at 3 Years—." *Circulation Journal* 83.3 (2019): 622-629.

²⁶ Krum, Henry, et al. "Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study." *The Lancet* 383.9917 (2014): 622-629.

²⁷ Naduvathumuriyil, Tino, et al. "Clinical benefits and safety of renal denervation in severe arterial hypertension: A long-term follow-up study." *The Journal of Clinical Hypertension* 22.10 (2020): 1854-1864.

²⁸ Panchavinnin, Pariya, et al. "Long-term outcome of renal nerve denervation (RDN) for resistant hypertension." *Hypertension Research* 45.6 (2022): 962-966.

²⁹ Pekarskiy, Stanislav, et al. "Durable strong efficacy and favorable long-term renal safety of the anatomically optimized distal renal denervation according to the 3 year follow-up extension of the double-blind randomized controlled trial." *Heliyon* 8.1 (2022).

³⁰ Sesa-Ashton, Gianni, et al. "Catheter-based renal denervation: 9-year follow-up data on safety and blood pressure reduction in patients with resistant hypertension." *Hypertension* 80.4 (2023): 811-819.

³¹ Vogt, Alexander, et al. "Safety and efficacy of renal sympathetic denervation: a 9-year long-term follow-up of 24-hour ambulatory blood pressure measurements." *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 10 (2023): 1210801.

³² Völz, Sebastian, et al. "Renal sympathetic denervation in Sweden: a report from the Swedish registry for renal denervation." *Journal of hypertension* 36.1 (2018): 151-158.

³³ Zeijen, Victor JM, et al. "Long-term follow-up of patients undergoing renal sympathetic denervation." *Clinical Research in Cardiology* 111.11 (2022): 1256-1268.

³⁴ Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Mancia G, Whitbourn R, Lauder L, Bhatt DL, Kario K, Schmieder RE, Schlaich M, Fahy M, Böhm M. Long-Term, Patient-Level Analysis of Radiofrequency Renal Denervation in the SYMPLICITY Clinical Trial Program. *JACC Adv*. 2025 Mar;4(3):101606.

³⁵ Bogabathina H et al. Reduction of vascular complication rates from femoral artery access in contemporary women undergoing cardiac catheterization. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018 Sep;19(6S):27-30.

³⁶ Ge BH et al. Iatrogenic percutaneous vascular injuries: clinical presentation, imaging, and management. *Semin Intervent Radiol*. 2015 Jun;32(2):108-22.

³⁷ Hetrodt J et al. Access Site Related Vascular Complications following Percutaneous Cardiovascular Procedures. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Oct 22;8(11):136.

³⁸ 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 May 1;397(10285):1625-1636.

³⁹ Kario K et al. Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice. *Hypertension*. 2019 Jun;73(6):1240-1248.