

日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) がん患者の身体機能や QOL を著明に低下させ在宅療養の支障となる化学療法誘発性末梢神経障害に対する交流磁界を用いた非侵襲的な、日本発・世界初の新規治療開発のための医師主導治験

(英語) The development of the world's first non-invasive treatment using magnetic fields for chemotherapy-induced peripheral neuropathy

研究開発実施期間: 令和 3 年 11 月 2 日 ～ 令和 6 年 10 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 久保 絵美

(英語) Emi Kubo

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター 東病院 緩和医療科 医員

(英語) Department of Palliative Medicine, National Cancer Center Hospital East

II 研究開発の概要

<研究開発の成果およびその意義>

本研究開発期間に実施した化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）に対する交番磁界治療器 AT-04 の探索的医師主導治験に置いて、特に、症状の安定している化学療法誘発性末梢神経障害の患者群に対して、AT-04 は一定の治療効果がある可能性が示唆された。

これは、有効な治療法に乏しい CIPN の治療開発において、重要な意義をもつ。

化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）は、神経毒性を有する抗がん剤を用いた治療により、がん患者の 60% に生じ、手足のしびれや異常感覚、痛みなどの感覚神経障害や運動神経障害などをきたし、手足の巧緻運動や歩行が永続的に障害される。発症の結果、家事や労働の障害や転倒のリスクの増加、QOL の低下・抑鬱状態を引き起こす。さらに、周囲の介護負担も増加させるため、高齢社会における人的・経済的損失は大きく、経済成長の障害の一因となる。また、CIPN に対する薬物療法は多数の副作用の強い鎮痛補助薬が投与されるが奏功せず、在宅医療の質の低下を招くだけでなく、社会問題化している高齢者の多剤内服にもつながる。以上より、CIPN に対する治療開発は重要である。

AT-04 は、新たに開発された携帯可能な小型の交番磁界治療器で、混合交流磁場（2 kHz と 83.3 MHz）を組み合わせ、照射する。臨床試験において、腰痛・月経痛・線維筋痛症に有効かつ副作用がないことが示されている。本機器の作用機序は神経成長因子の調整や脊髄知覚伝導路の下行抑制系の賦活であり、CIPN の機序である神経成長因子の減少や脊髄知覚伝導路の活性化を制御し、CIPN への有効性が期待できる。

本試験は、CIPN 患者に対する AT-04 の安全性と有効性を検討することを目的とした。



研究期間開始後、PMDA 全般相談を行い、多施設共同、無作為化、シャム機対照、二重盲検試験を計画した。令和 4 年 5 月までに探索的医師主導治験のプロトコルを確立し、治験実施体制を整えた。

CIPN 症状を有し、疼痛数値評価尺度（NRS）が 4/10 以上で、周術期化学療法（乳がん患者に対するパクリタキセル、大腸がん患者に対するオキサリプラチン）の最終投与から 12 週間以上経過し、がんの再発がない患者を試験対象とした。患者は、AT-04 またはシャム機を使用する群に無作為に割り付けられた。CIPN が残存している全患者 1 回あたり 30 分、1 日 2 回以上（最大 2 時間以内）治験機器を 84 日間使用し、その後 28 日間経過観察期間を設けた。治験治療は中止基準に該当するまで実施した。治験機器の導子の使用部位は、28 例は両腋窩部・両鼠径部の計 4 カ所、10 例は両手掌部・両足底部の計 4 カ所とした。主要評価項目は、12 週間後の疼痛 NRS の変化、副次評価項目は、ピリピリ・チクチクの NRS、感覚の低下の NRS、および CTCAE で測定した治療関連有害事象（trAE）とした。また、EORTC QLQ-CIPN20（CIPN20）を用いて QOL 評価を実施した。主要評価項目の 0.75 の減少を検出するために計画されたサンプルサイズは 28 で、標準偏差 1.0、片側 α 検定 0.15、検出力 80% だった。

令和4年6月にIRBに申請し、令和4年7月に探索的医師主導治験の治験届を提出した。
治験期間は、2022年09月14日（最初の被験者の同意取得日）から2024年04月09日（データカットオフ日）まで1年7ヶ月であった。両腋窩部・両鼠径部の計4カ所で使用した症例については28例、両手掌部・両足底部の計4カ所で使用した症例については9例が解析対象となった。下記、両腋窩部・両鼠径部の計4カ所で使用した28例についての結果を記載する。

AT-04群、シャム群にそれぞれ14例登録された。

主要評価項目であるDay85における痛みNRSの変化量では、有意水準15%未満を満たさず、帰無仮説は棄却されなかった。一方で一部の副次評価項目（Day57のEORTC QLQ-C30評価、Day29及びDay57のEORTC QLQ-CIPN20での運動神経スコアの評価、Day113の感覚の低下のNRS評価）では特定のポイントにおいて、介入群は対照群と比較して差がある可能性が示唆された。また、サブグループ解析の結果から、CIPNの症状が安定している患者においては、治験治療により運動神経スコア、感覚神経スコア、ピリピリ・チクチク、感覚の低下に対して治療効果がある可能性が示唆された。特に同サブグループにおいて、運動神経スコアはDay29から治験治療による治療効果が認められ治験治療終了後も効果が持続されている可能性がある。

安全性の解析において、数件副作用が認められたものの、副作用による治験治療の中止及び重篤な副作用の発現はなく、本治験治療による安全性の観点からの懸念はないと考えられた。また、本治験期間中において治験機器の不具合は1件発生したものの、治験機器の構造上予測可能な不具合であったこと、また、当該不具合により重篤な有害事象の発現はなく、有害事象の発現の恐れもないと総合的に判断された。

本治験では、主要評価項目においては両群間で差が認められなかったが、一部の副次評価項目及びサブグループ解析において介入群は対照群と比較して差がある可能性が示唆された。また、安全性の面では治験治療における懸念点は認められなかった。

また、治験期間中、令和5年6月1日に、AT-04は疼痛に対して保険収載された。

■薬事情報

販売名 : エイト
承認番号 : 30400BZX00015000
一般的名称 : 交番磁界治療器
クラス分類 : クラスⅡ（管理医療機器 特定保守管理医療機器）
使用目的又は効果 : 本品は、2種類の交番磁界を経皮的に照射し、神経を刺激することで疼痛を緩和させるために用いられる。

■診療報酬情報

区分番号 : J119
区分 : 消炎鎮痛等処置（1日につき） 2 器具等による療法
点数 : 35点（350円）

研究開始時の計画では、探索的医師主導治験完了後に検証的医師主導治験を実施し、その後薬事承認申請、保険適用申請の予定であった。

現在、適応拡大や検証的治験について厚労省やPMDAと交渉や相談の準備を進めている。

Background

Few effective treatments for painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) exist apart from duloxetine. AT-04 is a newly developed portable magnetic field irradiation device that irradiates a combination of mixed alternating magnetic fields (2 kHz and 83.3 MHz). This trial aimed to examine the safety and efficacy of AT-04 for patients with CIPN.

Methods

This was a multicenter, randomized, sham device-controlled, double-blind study. Patients were eligible if they had CIPN symptoms with a pain Numeric Rating Scale (NRS) of 4/10 or more, and at least 12 weeks after perioperative chemotherapy, with no recurrence. Patients were randomly assigned to use AT-04 or sham device for 84 days.

The primary endpoint was the change in pain NRS at 12 weeks compared with the baseline. Secondary endpoints were tingling NRS, numbness NRS, and treatment-related adverse events (trAEs) measured by CTCAE. Patients were asked to complete a QoL assessment at baseline, day 15, day 29, day 57, day 85, and day 113, using EORTC QLQ-CIPN20 (CIPN20). The planned sample size was 28 to detect 0.75 decrease for the primary endpoint, with standard deviation of 1.0, one-sided alpha of 0.15 and power of 80%.

Results

Fourteen patients were accrued in both arms. The primary endpoint, the change in pain NRS on Day 85, did not meet the significance level of less than 15%. On the other hand, some secondary endpoints (EORTC QLQ-C30 assessment on Day 57, motor nerve score assessment on Day 29 and Day 57 on EORTC QLQ-CIPN20, and NRS assessment of sensory impairment on Day 113) suggested that there may be differences between the intervention group and the control group at certain points. In addition, the results of the subgroup analysis indicated that the clinical treatment may have a therapeutic effect on motor nerves, sensory nerves, tingling/prickling, and sensory impairment in patients with stable CIPN. The trAEs were 0 in the AT-04 group and 2 in the sham group.

Conclusion

In this clinical trial, no difference was observed between the two groups in the primary endpoint. Still, some secondary endpoints and subgroup analyses suggested that there may be differences between the intervention group and the control group. In addition, no concerns were observed in terms of safety regarding the investigational treatment.