

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



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 網膜色素変性を対象とした経皮膚電気刺激の有効性及び安全性に関する検証的試験  
(英語) Evaluation of the efficacy and safety of transdermal electrical stimulation  
on visual functions of patients with retinitis pigmentosa

研究開発実施期間: 令和2年9月1日～令和5年11月30日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 山本 修一  
(英語) Yamamoto Shuichi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 独立行政法人 地域医療機能推進機構・理事長、千葉大学名誉教授  
(英語) Japan Community Healthcare Organization, President, Professor Emeritus of Chiba University

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

本研究の目的は網膜色素変性患者に対する、皮膚電極を用いた経皮膚電気刺激による視機能の維持・改善効果及び安全性をシャム群と比較し、検証することである。2021年6月より治験を開始し、2023年11月30日を以て総括報告書の作成が完了し、研究が完了した。

本治験においては網膜色素変性（以下、「RP」という。）患者50例を電気刺激群とシャム群にそれぞれ25例ずつ無作為に割り付け、電気刺激治療を24週間実施する計画を立案した。治験計画の詳細は以下の表1に示す。

表1 治験概要

治験課題名	網膜色素変性を対象とした経皮膚電気刺激装置の有効性及び安全性を検証するシャム対照二重遮蔽比較試験
目的	網膜色素変性患者に対する、皮膚電極を用いた経皮膚電気刺激による視機能の維持・改善効果及び安全性をシャム群と比較し検証すること。
治験デザイン	ランダム化、二重遮蔽、シャム対照、多施設共同、検証的試験
開発フェーズ	第Ⅲ相試験
被験機器の一般的名称	電気刺激治療装置
被験機器の使用方法	評価期間24週間において、皮膚電極を用いた経皮膚電気刺激治療を2週おきに12回施行する。
選択基準	以下のすべての条件に該当する患者を対象とした。ただし、2)～4)に関しては評価眼に関して、以下の基準を満たすこととした。 1) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満の定型網膜色素変性患者。 2) 信頼性（固視不良率20%未満、偽陽性率15%未満、偽陰性率33%未満）のある静的視野検査（HFA）10-2プログラムの計測値を示す患者。 3) 小数視力が0.1～0.7の患者。 4) 静的視野検査（HFA）10-2プログラムMD（Mean Deviation: MD）値が-10dB未満の患者。 5) 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、本人の自由意思による文書同意が得られた患者。 6) 2週おきに24週間の通院が可能でかつ、36週及び48週の後観察の通院が可能な患者。 7) 治験期間中に適切な避妊措置を実施することが可能な患者。
除外基準	以下のいずれかの条件に該当する患者は対象としなかった。ただし、2), 5), 6)に関しては評価眼に関して以下のいずれかの条件に該当する患者は対象としないこととした。 1) 過去に眼疾患に対する電気刺激治療を受けたことのある患者。 2) 3ヶ月以内に内眼部手術を受けている患者。 3) スクリーニング前31日以内にイソプロピルウノプロストン・カルシウム拮抗薬・暗順応改善薬の用量・用法を変更した患者。 4) 治験期間中に使用する予定の薬剤（散瞳薬、点眼麻酔薬等）に対し、薬剤アレルギーの既往のある患者。 5) 評価眼の視機能に重大な影響を及ぼす合併症を有する患者：硝子体黄斑牽引症候群、黄斑浮腫、黄斑前膜、後部ぶどう腫を伴う強度近視などの黄斑病変、糖尿病網膜症、外眼

	<p>部の炎症、感染症、重度のドライアイ、網膜中心動脈閉塞症、後部虚血性視神経症、視神経疾患の既往、中等度以上の核白内障、視力に重大な影響を及ぼす前囊下及び後囊下白内障、後発白内障。</p> <p>6) 直近3年間の視力、OCT所見、視野検査での視野感度のいずれも全く悪化が見られない患者。ただし、組み入れ時の参考資料として他院のデータを使用可とする。</p> <p>7) ペースメーカーもしくは除細動器が植え込まれている患者。</p> <p>8) 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者。ただし、既往はあるが5年以上再発していない患者は登録可とする。</p> <p>9) 認知症、精神疾患と診断され治療中の患者。</p> <p>10) 血糖コントロールが著しく不良な糖尿病 (HbA1c (NGSP) &gt;10.0 %) を合併している患者。</p> <p>11) 内服治療をしてもコントロール困難な高血圧症 (収縮期<math>\geq</math>180mmHg、かつ/又は、拡張期<math>\geq</math>110mmHg) の患者。</p> <p>12) スクリーニング時の臨床検査で、下記のいずれかに該当する肝・腎機能障害が認められる患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST、ALT : (施設) 基準値上限の3倍超</li> <li>・ 血清クレアチニン : (施設) 基準値上限の1.5倍超</li> </ul> <p>13) 妊娠、授乳中 (授乳を中止する場合も含む) 又は本治験中に妊娠を希望している患者。</p> <p>14) 現在、他の治験に参加している患者。</p> <p>15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加の対象として不相当と判断した患者。</p>
評価項目	<p><b>【主要評価項目】</b></p> <p>24週時における logMAR 視力 (矯正小数視力から換算) の0週からの変化量における電気刺激群のシャム群に対する優越性</p> <p><b>【副次評価項目】</b></p> <p>24週の下記測定項目における電気刺激群とシャム群の比較</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) logMAR 視力</li> <li>(2) ETDRS チャートを用いた ETDRS 視力</li> <li>(3) 静的視野検査 (HFA) : 10-2 プログラム MD 値の網膜感度</li> <li>(4) 静的視野検査 (HFA) : エスターマンテスト (100点) スコア</li> <li>(5) 光干渉断層計 (OCT) : 黄斑部エリプソイドゾーン長</li> <li>(6) 光干渉断層計 (OCT) : 中心窩網膜厚</li> <li>(7) logMAR 視力下面積</li> <li>(8) NEI VFQ-25 コンポ9</li> </ol>
目標被験者数	50例 (電気刺激群25例、シャム群25例)
治験実施期間	治験実施期間 : 2年5ヶ月 (2021年6月1日~2023年10月31日) 症例登録期間 : 1年5ヶ月 (2021年6月1日~2022年10月31日)
治験施設数	4施設

2023年8月までに本治験の同意取得者数は53例、登録例数は53例 (電気刺激群26例、シャム群27例) となり、目標症例数に達したため、症例登録を終了した。解析対象集団の内訳は、安全性解析対象 (SAF) が53例 (電気刺激群26例、シャム群27例)、有効性 FAS 解析対象が52例 (電気刺激群25例、シャム群27例)、PPS 解析対象が50例 (電気刺激群25例、シャム群25例) であった。

主要評価項目について、FAS 及び PPS の解析対象集団の 24 週時における logMAR 視力の 0 週時からの変化量は両群間に有意な差が認められたが、臨床的に有意な差異があったとは断定できない。副次評価項目についても同様に、いずれの評価項目も臨床的に有意な差異があったとは断定できない結果となった。

安全性評価については、重篤な有害事象、重症度が「重度」及び「中等度」の有害事象について、治験機器との因果関係はいずれも否定された。また、治験機器との関連が否定できない有害事象は、電気刺激群で 17 例、シャム群で 1 例であったが、いずれも「軽度」であった。

結論として、24 週時における logMAR 視力（矯正小数視力から換算）の 0 週時からの変化量における電気刺激群のシャム群に対する優越性は認められなかった。治験機器との関連が否定できない重篤な有害事象、及び死亡例はなかった。

本研究において電気刺激群のシャム群に対する優越性を認められなかったことから、本治験機器製造販売会社は RP に対する本治験機器の開発中止を決定した。したがって、RP に対する本治験機器の開発はこれにて終了とする。

An investigator-initiated clinical trial, “A Double-blind, Sham-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Transdermal Electrical Stimulator in Retinitis Pigmentosa” was planned and conducted to verify the efficacy and safety of transdermal electrical stimulation to maintain and improve visual function in patients with retinitis pigmentosa, by comparing them with the sham group. The design of the trial was a randomized, double-blind, sham-controlled, multicenter, validated phase III study. The test device delivers electric stimulation to the retina by placing electrode pads on the auricular side of the lower eyelids of both eyes and the center of the forehead. In this trial, electrical stimulation was performed 12 times every 2 weeks during the 24-week evaluation period. The target number of cases for this trial was 50, 25 in the electric stimulation group and 25 in the sham group. The primary endpoint was the superiority of the electrical stimulation group over the sham group in the change from week 0 in logMAR visual acuity (converted from corrected fractional acuity) at 24 weeks.

The clinical trial began in June 2021, and by August 2022, 53 cases were obtained, 53 cases were enrolled, and case enrollment was completed. The 53 cases included 26 in the electric stimulation group and 27 in the sham group. The analysis population included 53 cases for safety analysis (SAF) (26 in the electric stimulation group and 27 in the sham group), 52 cases for efficacy FAS analysis (25 in the electric stimulation group and 27 in the sham group), and 50 patients for PPS analysis (25 in the electric stimulation group and 25 in the sham group).

For the primary endpoint, there was a significant difference in logMAR visual acuity change from 0 week at 24 weeks between the two groups in the FAS and PPS analysis population. However, it cannot be ruled out that there was a clinically meaningful difference. Similarly for the secondary endpoints, it was not possible to conclude that there was a clinically meaningful difference in any of the endpoints.

Regarding the safety endpoint, a causal relationship with the test device was ruled out in all cases of serious adverse events and adverse events of “severe” and “moderate” severity. In addition, there were 17 adverse events in the electric stimulation group and one in the sham group that were undeniably related to the investigational device, but both were “mild” in severity.

In conclusion, there was no superiority of the electrical stimulation group over the sham group in the change from 0 week in logMAR visual acuity (converted from corrected fractional visual acuity) at 24 weeks. There were no serious adverse events or deaths undeniably related to the test device.

Since the electric stimulation group was not found to be superior to the sham group in this study, the manufacturer of the test device has decided to discontinue the development of the test device for retinitis pigmentosa. Therefore, the development of the test device for retinitis pigmentosa has been terminated.