

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復性経頭蓋磁気刺激療法

2018年12月5日

所属・氏名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・野田隆政

## 1. p.1「2. 研究の実施体制」

(ア) モニタリング担当責任者、データマネジメント担当責任者が同一の人物となっています。それぞれ本試験の質管理、データの質管理を行う別個の役割及び重責を担っていること、モニタリングの業務内容には（おそらく Electronic Data Capturing System を基盤にした）中央モニタリングだけでなく実地モニタリングも含まれていることを踏まえ、モニタリング担当責任者、データマネジメント担当責任者は、同一の人物が兼務しないようにした方がよいと考えます。

(イ) 効果安全性評価委員会の3人の委員には、研究代表医師の所属機関と同じ機関に所属する者、実施医療機関と同じ機関に所属する者が含まれています。本委員会としての独立性が成立し得るのか懸念されます。適切な者を任命してください。また、委員長が誰かを明示してください。

## 【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

(ア) モニタリング担当責任者を、小居秀紀（国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 開発戦略室 室長）といたしました。

(イ) 委員長は、昭和大学の中村元昭とし、他の委員は、反復経頭蓋磁気刺激の専門家である日比谷産業医事務所の長谷川崇および、気分障害を専門としている根岸病院の関谷純平といたしました。

## (変更箇所)

- ・先進医療実施届出書 P. 21 8. モニタリング体制及び実施方法
- ・試験実施計画書 P. 2 2. 研究の実施体制 【統計解析・モニタリング・データマネジメント・監査 等】
- ・実施計画 P. 2 (3) 研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項  
モニタリング担当責任者
- ・標準業務手順書モニタリング P. 7 モニター指名書

2. p. 2 「5. 研究の方法及び期間」「(2) 研究の種類・デザイン」：偽刺激を比較対照とした根拠も念のため本項で明記してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

反復経頭蓋磁気刺激の有効性を検証するために、偽刺激を比較対照といたしました。

(変更箇所)

- ・ 先進医療届出書 P. 10 6. 治療計画<研究デザイン>
- ・ 試験実施計画書 P. 4 5. 研究の方法及び期間 (2) 研究の種類・デザイン

3. p. 2 「5. 研究の方法及び期間」「(3) 予定する研究対象者数」：効果サイズの値 (0.82, 0.65) の妥当性について、メタ解析に組み入れられた試験と本試験との間での対象集団, 刺激パラメータ, 併用薬の影響等の違い, 臨床的有意性 (p. 6 には効果量としては「0.4-0.5 程度が認められれば, 既存の治療と比較しても遜色なく, 臨床的にも有意義であると思われる」との記載があります。この記載を踏まえすと効果サイズは 0.4-0.5 に設定することも考えられるのではないのでしょうか) 等の観点を踏まえて実施計画書内で詳述してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

効果量につきまして、P. 4 5. 研究の方法及び期間 (3) 予定する研究対象者数に詳述いたしました。

引き続きご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

(変更箇所)

- ・ 先進医療実施届出書 P. 20 7-2. 予定の試験期間および症例数
- ・ 試験実施計画書 P. 4 5. 研究の方法及び期間 (3) 予定する研究対象者数

4. p. 5 「5. 研究の方法及び期間」「(4) 研究のアウトライン」：急性期治療期間, 観察期間, 漸減期間, 各期間での rTMS の施行タイミングの設定根拠を実施計画書内で詳述してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

研究アウトラインの設定根拠につきまして、P5 5. 研究の方法及び期間（4）研究のアウトラインに詳述いたしました。

引き続きご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

（変更箇所）

・試験実施計画書 P. 5 5. 研究の方法及び期間（4）研究のアウトライン

5. p. 6 「5. 研究の方法及び期間」「(8)評価項目, 評価方法」

（ア）主要評価項目は、MADRS の rTMS 開始 0 週と 4 週の変化量と設定されています。4 週の設定根拠を実施計画書内で詳述してください。

（イ）主要評価項目, 副次評価項目, その他の心理検査項目の評価者が誰となるかを明記してください。この記載内容の適切性について, 評価者間及び評価者内の信頼性の観点から説明してください。

（ウ）「急性期治療期間の 4wk 時点で症状が患者における, 観察期間中の再燃, 再発までの日数」という記載がありますが, 誤字, 脱字等があるのではないのでしょうか。修正してください。また, 再燃, 再発の定義を与えてください。

（エ）p. 11 に「他の評価項目である反応率, 寛解率...」との記載があります。この評価項目に関しては, 反応, 寛解の定義を与え, 「(8) 評価項目, 評価方法」に整理してください。

（オ）「安全性評価項目」に「有害事象」を追加してはいかがでしょうか。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

（ア）P5 5. 研究の方法及び期間（4）研究のアウトラインに詳述しましたように、先行研究である McDonald et al., (DEPRESSION AND ANXIETY 28:973–980, 2011)を根拠として、急性期治療期間を4週間と設定いたしました。

（イ）P7 5. 研究の方法及び期間(8)評価項目, 評価方法に評価者間、評価者内信頼性について記載いたしました。

（ウ）P7 5. 研究の方法及び期間(8)評価項目, 評価方法に用語の定義を追記いたしました。

（エ）P7 5. 研究の方法及び期間(8)評価項目, 評価方法に用語の定義を追記いたしました。

（オ）追記いたしました。

(変更箇所)

- ・ 先進医療実施届出書 P. 16 6. 治療計画<用語の定義>、P. 16 7-1 有効性及び安全性の評価
- ・ 試験実施計画書 P. 7 5. 研究の方法及び期間 (8) 評価項目、評価方法

6. p. 10 「5. 研究の方法及び期間」「(14)統計解析の方法」

(ア) 統計解析計画書に関する記載を含めてください。

(イ) 主要評価項目は、欠損を LOCF で補完したもとの共分散分析を用いると規定されていますが、繰り返し測度に対する線形混合効果モデルに基づく解析等の他の代替法もとり得るのではないかと思量します。このような代替法を用いない理由を説明してください。この点に留意しますと感度解析も実施することが望ましいと考えますが、この点についても見解を述べてください。

(ウ) p. 11 「急性期治療期間の 4wk 時点で寛解している... 年齢, 施設を共変量とし, Kaplan-meier 法,...」において「Kaplan-meier 法」の文言は削除?

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

(ア) p. 10 「5. 研究の方法及び期間」「(14)統計解析の方法」を再考、修正いたしました。

(イ) 本研究では、国内で承認された向精神薬の主要評価項目の解析方法を参考にし、統計解析方法を決定したため、主解析に LOCF ANCOVA を選択いたしました。しかし、ご指摘いただきましたように昨今の欠測の補完バイアスを考慮すると、LOCF ANCOVA を主解析とすることは最適とはいえないため、MMRM 解析を主解析とし、感度分析として、LOCF ANCOVA および OC ANCOVA を実施することに變更いたしました。

(ウ) 削除いたしました。

(変更箇所)

- ・ 先進医療実施届出書 P. 17~18 7-1 有効性及び安全性の評価
- ・ 試験実施計画書 P. 11~12 5. 研究の方法及び期間 (14) 統計解析の方法

7. p. 12 「研究対象者の選定方針」「(1) 選択基準」: HAMD17 の総得点を 18 点以上とした根拠を実施計画書内で記述してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

P.14 6. 研究対象者の選定方針 【各選択基準の設定理由】3 に追記いたしました。

(変更箇所)

- ・ 先進医療実施届出書 P.8 5. 被験者の適格基準及び剪定方法 (1) 選択基準【各選択基準の設定理由】3
- ・ 試験実施計画書 P.13 6. 研究対象者の選定方針【各選択基準の設定理由】3

8. p.19「委託する業務内容及び委託先の監督方法」:「2. 研究の実施体制」においては、監査担当責任者としてCROが指定されています。一方で「本研究においては、業務委託はしないため、該当しない」との記載があります。矛盾があるようです。本項を適切に修正してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

修正いたしました。

(変更箇所)

- ・ 試験実施計画書 P.2 2. 研究の実施体制【効果安全性評価委員会】及び P.20 20. 委託する業務内容及び委託先の監督方法

9. 申請者の所属機関の研究計画書の様式の問題ともいえるかもしれませんが、例えば、実施計画書の改訂、同意撤回時の具体的な手順に関する記載がないようです。今一度、実施計画の構成要素として記載に欠けていないかを実施計画書全般にわたり確認し対応してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

構成要素を確認して修正いたしました。

(変更箇所)

- ・ 試験実施計画書 P.5 5. 研究の方法及び期間 (5) 研究に用いる医薬品・医療機器、治療等の情報、P14.7. インフォームドコンセント等を受ける手続等及び P.23 25. 研究計画書の改訂

- ・ 同意説明文書 P. 6 6 研究参加後の同意撤回について

10. モニタリングに関する手順書：「2. 研究の実施体制」の「モニタリング担当責任者」の「主な業務内容」で言及されている「中央モニタリング」の方法及び手順に関する記載がないようです。追記してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

モニタリングに関する手順書に、「中央モニタリング」の方法及び手順に関する記載を追加いたしました。

(変更箇所)

- ・ 同意説明文書 P. 10 17 研究参加によって生じた健康被害に対する補償について
- ・ 標準業務手順書モニタリング P. 3 5 モニタリングの手順及び P. 6 5.3 中央モニタリングと施設モニタリングの統合

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復性経頭蓋磁気刺激療法

2018年12月5日

所属・氏名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・野田隆政

1. 偽刺激でも頭皮刺激が発生するため患者と実施担当者の盲検性があると記載されていますが、実刺激の際に左母指などの筋収縮が起こる可能性はないでしょうか。

### 【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

実刺激、偽刺激いずれも電極から頭皮への微弱な電気刺激が発生するため、患者、実施担当者ともに実刺激と偽刺激を判別できず、盲検性を確保することができます。ご指摘いただきました実刺激および偽刺激でも、治療の際に刺激する部位は右背外側前頭前野ですので、運動野である左母指などの筋収縮は生じないと考えられます。

2. 参考のために試験機器の取扱説明書をご提出ください。提出困難な場合はその理由をご提示ください。

### 【回答】

取り扱い説明書を追加させていただきます。

よろしく願い申し上げます。

以上

### 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復性経頭蓋磁気刺激療法

2018年12月6日

所属・氏名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・野田隆政

1. 試験機器のユーザーマニュアルには、「発作閾値を下げる薬を投薬されている患者（例：神経弛緩薬および三環系抗うつ薬）」と記載されていますが、研究計画書の除外基準には該当する項目がありません。禁忌事項ですので、除外基準に加えることをご検討ください。なお、除外基準に加えるのが試験の特性上適当でないと判断される場合は、その理由と患者の安全確保措置についてご説明ください。

#### 【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

3 試験実施計画書 6. 研究対象者の選定方針 (2) 除外基準の 10 にございます「けいれんの閾値を修飾させる薬物療法（中枢神経刺激薬）」を変更いたしました。

また、今回いただきましたご指摘を機に併用する薬物療法について再考しまして、使用を制限する薬剤が明記されていないことに気づき、修正いたしました。ご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

（変更箇所）

・ 1 先進医療実施届出書 P. 7 5. 被験者の適格基準及び選定方法 (1) 選択基準 5、P. 12 6. 治療計画<併用薬・併用療法についての規定>

・ 3 試験実施計画書 P. 7 5. 研究の方法及び期間 (7) 併用薬・併用療法についての規定、P. 13 6. 6. 研究対象者の選定方針 (1) 選択基準 5、P. 14 6. 研究対象者の選定方法 (2) 除外基準 10

以上



## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復性経頭蓋磁気刺激療法

2018年12月6日

所属・氏名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・野田隆政

### 1. 照会事項1の3に対する回答について：

今般の回答内容を踏まえ、効果サイズとして0.65の値が臨床的に意義もある値となると思いますので、

「先行研究 (McGirr et al., 2016、Slotema, 2010、O'reardon, 2007) を参考に、ベースライン (0wk) からの MADRS の変化量としては6-10程度、効果量としては0.4-0.5程度が認められれば、既存の治療法と比較しても遜色なく、臨床的にも有意義であると思われる。」の記述は、誤解を与え得るので、例数設計の記載内容と整合させるか、この文言を削除してください。

### 【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

該当箇所を削除いたしました。

(変更箇所)

- ・ 1 先進医療実施届出書 P. 16 7-1. 有効性及び安全性の評価
- ・ 3 試験実施計画書 P. 7 5. 研究の方法及び期間 (8) 評価項目、評価方法

### 2. 照会事項1の5の(イ)に対する回答について：

「これらの評価項目のうち、客観的評価については評価者内信頼性の観点から各施設1,2名の経験豊富な評価者を設定する。評価者間一致に関しては、本試験開始前にDVDを用いた模擬患者による評価の一致度を確認する。」と回答いただきました。頂戴した回答では、例えば、被験者Aに対する2wkの評価を研究者Bが行い、4wkの評価を研究者Cが行うことを許容することになると思います。このとき、評価者間信頼性に疑義が挟まれる場合、評価者による違いが当該被験者の各時点の評価結果に反映されてしまうのではないのでしょうか。これに対処することを考えますと、一人の患者さんの主要評価項目をはじめ諸種のスコアの「経時的な」評価は、同じ評価者で行うことは考えられないのでしょうか。しかしながら、このような対処策でも、評価者による違いが被験者間のスコアのの違いに反映されてしまうと思います。これに対処することを考えますと、一人の患者さんの主要評価項目をはじめ諸種のスコアの「経時的な」評価は、同じ「複数」の評価者で行い、それをとりまとめることも考えら

れるのではないのでしょうか。これらの懸念点に留意しますと、各種スコアの評価者内及び評価者間の信頼性が予め文献等で担保されているか否かを検討し回答していただく必要があると思います。このもとで評価者をどのように定めるか実施計画書内で明記してください(本領域における治験の評価方法も参照されるとよいと思います)。また、頂戴した回答では、本試験開始前にDVDを用いた模擬患者による評価の一致度を確認することに関しても、一致度が異なっていた場合、本試験における諸種のスコアの評価に対して、結局、評価者をどのように設定するのかは、現時点の実施計画書において明確になっていないという問題もありますので、上記の点に関して明記がやはり必要です。

#### 【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

ご指摘いただきました通り評価者の信頼性は大変難しい問題です。文献を確認しますと、主要評価項目である MADRS の本邦における評価者間一致を検討した論文がございます。それによると、評価項目毎のアンカーポイントに対応した具体的な質問で構成される構造化面接ガイド SIGMA を用いています。結果は、トレーニングをした2名の精神科医の評価者間一致率はANOVA ICCで0.91~1.00と高く、トレーニングに参加しなかった精神科医も含めた3名の評価者間一致率でもANOVA ICCで0.85~1.00と高い結果が示されました(表をご参照ください)。この結果からしても、最も避けるべきはご指摘いただきましたように、同一被験者で評価者が変わることで理解しています。しかし、出張や場合によっては異動もあるでしょうから、同じ評価者が必ず実施できるとは限らないという問題もございます。また、複数の評価者が実施することは、現実的に医療者のマンパワーの問題、そして、2回の面接を行う患者さんの負担を考えますと実施困難と思われれます。

実現可能性を考えますと、以下のようにご提案させていただきます。

- ・原則同じ評価者が実施する
  - ・評価者間一致度を事前に確認し、各施設2名の評価者を設定する
- ご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

#### 参考文献

Takahashi N, Tomita K, Higuchi T, et al 2004. The inter-rater reliability of the Japanese version of the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) using a structured interview guide for MADRS (SIGMA). Human Psychopharmacology 19: 187-192.

#### (変更箇所)

- ・1 先進医療実施届出書 P. 16 7-1. 有効性及び安全性の評価

表5 SIGMAを用いたMADRS日本語版の評価者間信頼性の結果

MADRS 下位項目	2名の評価 (n=19)		3名の評価 (n=11)	
	ANOVA ICC	実際に評価が行われた範囲	ANOVA ICC	実際に評価が行われた範囲
1 外見に表出される悲しみ	0.96	0~6	0.90	0~6
2 言葉で表現された悲しみ	0.99	0~6	0.85	0~6
3 内的緊張	0.93	0~6	0.93	0~6
4 睡眠減少	0.92	0~4	0.93	0~4
5 食欲減退	1.00	0~6	0.91	0~6
6 集中困難	1.00	0~6	0.96	0~6
7 制止	0.96	0~6	0.98	0~6
8 感情をもてないこと	0.99	0~6	0.91	0~6
9 悲観的思考	0.99	0~6	1.00	0~6
10 自殺思考	0.99	0~6	0.95	0~6

Takahashiら (2004) より引用。

3. 照会事項1の7に対する回答について：

「HAMD17の総得点が18点以上とした理由は、大規模なrTMSの検証的試験(O'reardonらの研究)で直近のHAMD17の総得点18点以上を組み入れ基準としているためである。」と回答いただきました。直近の検証的試験で用いられている事実を直接的な理由として挙げられていますが、総得点18点以上とすることが「本試験の対象集団」を規定する選択基準として臨床的観点から適切であることも追記してください。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

本試験では、双極性障害抑うつエピソードの中等症以上の患者を対象としています。HAMD17では、総得点が18点以上の患者は抑うつエピソードの中等症以上に該当するため、選択基準として臨床的観点からも適切であると判断いたしました。

(変更箇所)

- ・ 1 先進医療実施届出書 P.8 5. 被験者の適格基準及び選定方針
- ・ 3 試験実施計画書 P.14 6. 研究対象者の選定方針 【各選択基準の設定理由】

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復性経頭蓋磁気刺激療法

2018年12月6日

所属・氏名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・野田隆政

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答4の2について：  
症例報告書の各種スコアにおいて、評価者の記載欄がないようですので、氏名等の必要な情報を事後的にも確認できるようその記載欄を設定してください。

### 【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。

MADRS、HAMD、YMRS-J、CGI に評価者欄を追記いたしました。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復性経頭蓋磁気刺激療法

2018年12月10日

所属・氏名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院・野田隆政

1. 2頁の中段「日本でも2017年9月に、治療機器が薬事承認されました。」とありますが、正確には「治療抵抗性の大きいうつ病性障害の治療機器として薬事承認されました。」ではないでしょうか？

### 【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。  
ご指摘いただきましたように修正いたしました。

(変更箇所)

・5同意説明文書 P.2 3本研究の目的及び意義

2. 同項で「刺激部位」以下、もしくは「○急性期治療期間」以下の説明は、治療法（臨床研究での介入方法）の説明になるかと思えます。  
機器の説明とは分けて、今回の臨床研究での介入方法についての説明をおまとめ頂く方がわかりやすいかと思えます。

### 【回答】

ご指摘いただきました通り、修正したことで整理されわかりやすくなりました。  
ご指導いただき誠にありがとうございました。

(変更箇所)

・5同意説明文書 P.3 4本研究の実施方法及び参加いただく期間 2) 研究で用いる医薬品/医療機器/治療法について●治療法について

3. 6頁下段「この研究への参加・継続は、あなたの自由な意思で決めてください。」とありますが、参加について検討するための説明で「・継続」まで列挙されると違和感があります。

また、この段落の2行下に「一旦は研究参加に同意をされ、研究が開始された場合であっても、いつでも参加を止めることができ」と継続を再検討して構わない旨記載がございますので、前述の「・継続」は削除頂いた方がよろしいか

と考えます。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。  
ご指摘いただきました通り、削除いたしました。

(変更箇所)

・ 5 同意説明文書 P.7 6 研究参加後の同意撤回について

4. 7 頁下段「インターリハ株式会社」の記載につきまして、「この臨床研究で使用する rTMS 機器を製造販売する」という説明書きを加えて頂けませんでしょうか？器の説明を伺ってから、他の説明を聞いておられる状況ですので「何の会社？」と感じてしまいました。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。  
ご指摘いただきました通り、追記いたしました。

(変更箇所)

・ 5 同意説明文書 P.8 9 個人情報等の取扱いについて

5. 10 頁の 17 の 1 行目ならびに 3 行目「医薬品（や医療機器）」とありますが、カッコは不要ではないでしょうか？本研究はまさに医療機器の臨床研究になるかと存じます。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。  
ご指摘いただきました通り修正いたしました。

(変更箇所)

・ 5 同意説明文書 P10 17 研究参加によって生じた健康被害に対する補償について

6. 10 頁の 17 の中段「子孫に先天異常をきたすもの」とありますが、この臨床研究ではそのようなリスクはあるのでしょうか？  
理論的に全く想定されないリスクについては、記載は不要と考えます。

【回答】

ご指導いただき誠にありがとうございました。  
ご指摘いただきました通り、削除いたしました。

(変更箇所)

・ 5 同意説明文書 P10 17 研究参加によって生じた健康被害に対する補償について

7. 2) 3 頁中段「2) 研究で用いる医薬品／医療機器／治療法について」の項には、試験治療で用いられる医療機器および、併用禁止薬、併用禁止の治療法（電気けいれん療法）が書かれておりますが、本来は、「2) 本研究の方法」として、その中で「○臨床研究で用いる医療機器について」、「○臨床研究の方法について」として、前者には既に記載頂いている医療機器の情報とその具体的な使用方法を、後者には研究期間、予定対象者数、デザイン、介入スケジュール（研究計画書 5 頁上段の図など）、研究計画書に記載されている「研究の方法」を分かりやすく記載いただくことが必要ではないかと考えます。  
さらに、ここに医薬品等の併用の可否等についてのご説明を続けて頂ければと存じます。  
ご説明の仕方は様々であって良いとは思いますが、説明内容として上記指摘させて頂きました点が不足しているように感じております。

【回答】

ご指摘いただきました通り、修正したことで整理されわかりやすくなりました。  
ご指導いただき誠にありがとうございました。

(変更箇所)

・ 5 同意説明文書 P. 3 4 本研究の実施方法及び参加いただく期間 2) 研究で用いる医薬品/医療機器/治療法について ● 治療法について

以上