

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B38 反復経頭蓋磁気刺激療法

【適応症】

うつ病（急性期において当該療法が実施された患者に係るものであって、薬物療法に抵抗性を有するものに限る。）

【試験の概要】

反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）は、左前頭前野に連続した高頻度刺激を行うことで、背外側前頭前野、前部帯状回などの領域の機能を是正し、うつ症状を改善させる。わが国でも、2017年9月に承認、2019年6月から保険診療となった。薬物療法に反応しない中等症以上の成人うつ病患者に対して、反復経頭蓋磁気刺激による急性期療法が行われるが、治療抵抗性うつ病は再燃・再発しやすいことが知られており、現在、保険収載されている維持療法はない。本先進医療では、急性期の反復経頭蓋磁気刺激療法に引き続き、反応あるいは寛解した患者に対し、維持療法として、週1日（前半6ヵ月間）または隔週1日（後半6ヵ月間）の反復経頭蓋磁気刺激療法を継続する。試験デザインは、多施設共同、前向き、縦断研究とし、主要評価項目は、維持期12ヵ月までの再燃・再発率である。

【医薬品・医療機器情報】

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当
NeuroStar TMS 治療装置 (NeuroStar 本体及び SenStar)	ヴォーパル・テクノロ ジーズ株式会社	—	22900BZI00029000	適応内

【実施期間】

被験者登録期間：2022年5月1日～2025年7月31日（3年3ヵ月間）

研究実施期間：2022年5月1日～2027年3月31日

【予定症例数】

300 症例

【現在の登録状況】

127 症例（2025年5月9日現在）

【主な変更内容】

1) 研究計画書 6 頁 5. 研究の方法及び期間 (1) 研究実施期間

変更前

(1) 研究実施期間

研究の工程と期間（予定）

研究開始日（データベース登録、情報公表日）：2022年5月1日

研究対象者登録期間：2022年5月1日～2025年7月31日（3年3か月間）

維持療法期間：2022年5月1日～2026年7月31日（4年3か月間）

データ解析期間：2026年8月1日～2026年12月31日

研究終了日：2027年3月31日

変更後（下線部を変更）

(1) 研究実施期間

研究の工程と期間（予定）

研究開始日（データベース登録、情報公表日）：2022年5月1日

研究対象者登録期間：2022年5月1日～2025年11月30日（3年7か月間）

※12カ月目の観察・評価が、2026年10月31日までに実施可能な症例に限る。

維持療法期間：2022年5月1日～2026年10月31日（4年6か月間）

データベースロック、データ解析、総括報告書作成：2026年11月1日～2027年3月31日

研究終了日：2027年3月31日

2) 研究計画書 6 頁 5. 研究の方法及び期間 (3) 予定する研究対象者数
（添付「別紙」のとおり）

3) 研究計画書 14 頁 5. 研究の方法及び期間 (13) 統計解析の方法
8. その他の解析（下線部を追記）
（前略）

(5) 併用薬 (lithium) 有無

(6) 登録時の診断 (反応/寛解)

主要評価項目について、製造販売後調査で得られたデータにおける 12 ヶ月後の再燃・再発割合を帰無仮説とし、維持 rTMS 療法あり群の登録後 12 ヶ月の再燃・再発率 (割合) とカイ 2 乗検定を用いて比較を行う。有意水準は両側 5%とする。主解析との多重性は調整しない。

【変更申請する理由】

1)、2)、3)

今回、国内製造販売後調査の速報値、実際に登録された患者データ及びこれまでの症例登録状況から研究計画、解析計画をより実地的な内容に検討いたしましたので研究計画書の改訂を申請いたします。

検討内容として 2024 年 12 月 31 日までに登録された症例データから、実際の背景因子のデータを用いて群間差を求め、検出力を算出いたしました。また国内製造販売後調査の速報値に基づくシナリオから平均検出力がほぼ 80%確保される合計 200 名を目標研究対象者数としました。

またこれまでの登録状況から今後 1 か月 10 例前後の登録を見込み、200 例登録に到達するスケジュールとするため登録期間の見直しを行いました。

以上の検討内容から上記変更内容について申請いたします。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター臨床研究審査委員会 (GRB3200004)

・ 研究計画書 (5.6 版、2025 年 4 月 23 日作成) : 2025 年 5 月 2 日 承認

以上

『研究計画書「5. 研究の方法及び期間」に関する変更について』

【変更前】

(3) 予定する研究対象者数

計 300 名（維持 rTMS 療法あり群 150 名、維持 rTMS 療法なし群 150 名）

なお、どちらかの群の登録数が、登録期間終了前に 150 名に達した場合は、他方の群が 120 名以上となるまで、登録期間終了時期を上限に両群の登録を継続する。

設定根拠：

rTMS 療法の長期効果に関する最新のメタ解析（Senova et al., 2019）では、維持 rTMS 療法あり群の 3 か月後、6 か月後の反応率（95%信頼区間）は、それぞれ 76.2%（63-85.8）61.1%（49.8-71.3）であり、維持 rTMS 療法なし群の 3 か月、6 か月の反応率は、それぞれ 56.1%（43.6-67.8）、38.5%（21.9-58.3）であった。3、6 か月の反応率にワイブル分布を当てはめると 12 か月の反応率は維持 rTMS 療法あり群 40.9%と維持 rTMS 療法なし群 20.7%、その差は 20%と予測される。

本試験の主要評価項目である再燃・再発率については、Wang ら（2017）の薬物療法奏効患者を対象とした維持療法の無作為化比較試験で、薬物療法のみ群で 44.4%、rTMS 維持療法群で 24.2%、群間差 20.2%との報告がある。また、Philip ら（2016）の抗うつ薬非併用患者を対象としたパイロット無作為化比較試験では維持療法群 9 人/23 人（39.1%）、対照群 9 人/26 人（35%）が悪化に伴う rTMS 再導入なく 53 週経過したと報告されている。以上より rTMS を行わない場合の再燃・再発率は 45~60%、rTMS 維持療法の上乗せ効果を 20%と見積もると、有意水準両側 5%、検出力 90%のカイ二乗検定を行う場合、必要研究対象者数は最大 130 人となる（下表）。有効性評価が全く得られずに脱落する対象者の割合を 15%と見込むと、必要対象者数は各群 150 名となる。なお本研究は無作為化を行わず、背景因子を調整した解析を行うための情報量が必要になることから、検出力は 90%と高めに設定した。

さらに、維持 rTMS 療法群における稀な有害事象の検出の観点からは、rule of three（発生確率 p の事象が 1 人以上に起こる確率が 95%以上になる人数 $\geq 3/p$ ）に基づくと、120 人では発生確率 2.5%の事象が 1 人以上、対象者数 150 人では発生確率 2%の事象が 1 人以上観察されると予想される。

以上より、有効性の比較および安全性情報の収集の観点から、目標研究対象者数は各群 150 名、合計 300 名とした。登録数が維持 rTMS 療法あり群となし群で均等でない場合は、少ない方が 120 名（検出力 85%）を目標とする。

上記の検出力はランダム化下の背景因子の分布が揃っている場合に妥当な値である。背景因子を調整した解析の検出力を見つめるため、2024 年 12 月時点の登録状況を参考に群と背景因子の登録時情報のみを用いた検出力の計算を行う。

必要研究対象者数		
維持 rTMS 療法あり群	維持 rTMS 療法なし群	必要研究対象者数（1 群）
25%	45%	109 名
30%	50%	124 名
40%	60%	130 名

【変更後】

(3) 予定する研究対象者数

計 200 名（維持 rTMS 療法あり群 100 名、維持 rTMS 療法無し群 100 名）とする。なお、rTMS 維持療法の上乗せ効果を 20%とすること、有意水準両側 5%は変更しない。設定根拠の詳細は以下に示す。

設定根拠：

2024 年 12 月までに EDC において収集された non-QC データの対象集団（92 人）の患者背景情報を用いて、検出力計算を行った（検出力再計算手順書参照）。最終解析において、維持 rTMS 療法を行う傾向スコアにより重み付けた治療効果の推定（以下、IPTW 推定）を行う場合に、確保される検出力をシミュレーションベースで算出した。なお、主解析であるロジスティック回帰では、IPTW 推定より高い検出力が期待される。

維持 rTMS 療法無し群の再燃・再発率として、製造販売後調査の速報に基づく値（シナリオ 1、製造販売後調査（速報値）での再燃・再発率は 46.2%である）と、計画立案時に最も保守的であった値（シナリオ 2）を設定した。結果を下表に示す。介入効果の見積もりおよび有意水準は、計画立案時のままそれぞれ群間差 20%および両側 5%とし、また両群人数は同等と設定した。

製造販売後調査の速報に基づくシナリオ 1 の結果に基づき、平均検出力がほぼ 80%確保される 100 名ずつ合計 200 名を目標研究対象者数に変更することとした。

また、有効性評価が全く得られずに脱落する割合は、実績に基づきわずかで影響はほとんどないと判断し、対象者数に上乗せしないこととした。

登録期間終了時に合計 200 名に達していない場合、170 人以上であれば検出力が 70%確保できるとの期待に基づき、登録を終了する。

設定		研究対象者数と予測検出力分布の要約（推定値と 95%区間）				
	維持 rTMS 療法あり群	維持 rTMS 療法なし群	170 名	180 名	190 名	200 名
シナリオ 1	25%	45%	71.8[64.2~78.6]	74.2[66.8~80.4]	76.5[68.5~82.5]	78.6[71.6~84.9]
シナリオ 2	40%	60%	67.6[59.9~73.8]	70.1[61.7~76]	72.4[63.6~78.9]	74.6[67.2~80.8]