

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B121）

評価委員 主担当：坂井
副担当：掛江 副担当：飛田 技術専門委員：－

先進医療の名称	反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法
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
医療技術の概要	<p>治療抵抗性うつ病に対して、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）による急性期療法が保険診療として導入されている。一方、治療抵抗性うつ病は再燃・再発しやすい。このようなうつ病の再燃・再発を抑制する/うつ症状の増悪を抑制することを目的とした維持療法への医療ニーズは大きいにもかかわらず、保険収載されている代替療法が存在しない。本試験では、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て、維持療法として、週1回（前半6か月間）または隔週1回（後半6か月間）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、うつ病の再燃・再発の抑制/うつ症状の増悪の抑制をアウトカムとする。</p> <p>○主要評価項目： 登録後12か月までの再燃・再発率</p> <p>○副次評価項目： 1) 登録後3か月、6か月、9か月の再燃・再発率 2) 登録後3か月、6か月、9か月、12か月の反応率 3) 登録後3か月、6か月、9か月、12か月の寛解率 4) 登録後のうつ症状心理検査項目の変化量 5) 登録後、再燃・再発までの期間 6) 有害事象 7) 不具合</p> <p>○予定試験期間： 先進医療告示日から4年間 （登録期間：2年6か月間、維持療法期間：3年6か月間、データ解析期間：維持療法期間終了後6か月間）</p> <p>○目標症例数： 300例 （維持rTMS療法あり群150名、維持rTMS療法なし群150名）</p>

【実施体制の評価】 評価者： 坂井

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>治療抵抗性うつ病に対する急性期治療として、6週間の保険診療が認められている技術です。本研究は、当該技術を用いた急性期治療に反応又は寛解した患者を対象としております。当初、実施責任医師の要件として、当該技術の経験症例数は「不要」とされていましたが、実施者講習会の受講のみで実施責任医師となることは適切か再考いただき、実施者として2例以上の症例を経験していることを要件に設定されたため、適としました。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本研究は、前向き非無作為化並行群間比較試験であるにも関わらず、介入群（当該維持療法を実施する群）についての説明しか記載されておらず、また当該維持療法があたかも有効で保険収載されるよう本研究を実施するといったニュアンスで説明が展開されているため、当該説明文書を用いて「当該維持療法を実施しない群」をリクルートすることは困難と判断し、10項目余りの照会事項をお示ししました。これを受けて、説明文書については全面的に加筆修正いただき、非介入群（当該維持療法を実施しない群）に参加することを検討するために必要な情報も記載されたことを確認いたしましたので、「適」とさせて頂きました。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>本研究について対象者に説明を行う際に、維持療法を受ける群への参加、維持療法を受けない群への参加、本研究には参加しない、の3つの選択肢があることをフェアにご説明頂くことを希望します。</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験は実施可能性の問題から盲検化されないこと、ランダム化もされず対象患者の希望に応じて維持治療あり、あるいはなしを選択できる試験デザインとなっています。維持治療あり群となし群の比較に関しては、観測されるベースライン因子の一部を共変量とした解析が計画されていますが、観測されない要因の他にも様々なバイアスが強く影響し、rTMS 維持治療の効果を過大に評価するデザインであることから有効性の評価方法については不適としていました。</p> <p>その後、研究者から現在 NeuroStar TMS で行われている使用成績調査（300 例）の 12 ヶ月後の再燃・再発率もヒストリカルコントロールとし、本試験の rTMS 維持治療群の再燃・再発率が維持治療なし群及びヒストリカルコントロールよりも下回ることで、有用性を判断する計画に修正されたことから、rTMS 維持治療効果が過大評価される懸念は残るものの実施可能性等を考慮し、可といたしました。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>本試験は Richieri et al 2013 の試験デザインと類似した試験デザインであり、本文献でもバイアスの問題などの limitation が述べられ、維持効果を証明するためには RCT が必要であると結論されています。</p> <p>エンドポイントや治療期間、症例数が異なるものの本試験計画では、群間比較に生じるバイアスの影響を除くことにも限界があるため、本試験で観察される維持治療の治療効果は過大評価されることを十分に考慮する必要があります。</p> <p>また、NeuroStar TMS の使用成績調査をヒストリカルコントロールとして利用することに関しては、その成績が得られ次第、プロトコルを改訂する必要があると考えます。</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	300 例	予定試験期間	先進医療告示日から 4 年間 （登録期間：2 年 6 か月間、 維持療法期間：3 年 6 か月間、 データ解析期間：維持療法期 間終了後 6 か月間）	
実施条件：				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>本研究はランダム化しないデザインであるため、群間に生じるバイアスの影響を払拭することはできず、有効性に関する結果が過大評価される可能性は残存するものの、維持療法を行わない使用成績調査 300 例の結果とも比較することでバイアスの低減を図る計画に修正いただいたことから、実現可能性も考慮し、適と判断しました。</p> <p>本研究で示される有効性評価においては、有効性に関する結果が過大評価される点を十分に考慮した上で、保険収載への適否を判断いただくことを希望します。</p>				

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： 反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法

2022年2月15日

所属・氏名： 国立精神・神経医療研究センター 鬼頭伸輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 病床、看護配置、当直について全て「不要」とされておりますが、夜間・当直時間帯の対応を不要とお考えなのでしょうか。理由をご回答ください。当該技術の実施時間以外で救急の対応が必要になることはないという理解で良いでしょうか。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。本研究では、保険診療における6週間の急性期 rTMS 療法を実施し、反応あるいは寛解した患者を対象としています。また、除外基準として記載のある“急性期 rTMS 療法にて重篤な有害事象が発生した患者”は対象としておりません(刺激部位の痛み、不快感、筋収縮などの一般的な副作用は除く)。そのため、維持療法期間中に既知の副作用によって、夜間・当直時間帯の対応は必要ないと判断しました。また、rTMS によるけいれん発作についても、0.05%程度の頻度であり一般人口のけいれん発作の頻度より少ないこと、rTMS 療法中か直後に生じること、急性期 rTMS 療法中にけいれん発作が生じた患者は本研究では除外されることから、夜間・当直時間帯に対応が生じることはない想定しています。

2. プロトコル治療について、維持療法期間を 12 か月とされたことについて、その根拠と保険収載要望に向けてのお考えをお尋ねします。12 か月以降の再発は稀でしょうか。あるいは、12 か月間の維持療法で、それ以降も再燃・再発を抑制できる可能性が高いのでしょうか。本研究で、維持療法期間12か月とした再燃・再発の低下が認められた場合に、学会から保険収載を要望することがロードマップに示されていますが、この場合も維持療法期間 12 か月までの保険収載を要望するお考えでしょうか。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。日本うつ病学会の治療ガイドライン(<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/20190724-02.pdf>、25 ページ)では、再燃・再発のリスクから、4~9 か月あるいは1~3 年の維持療法期間中の薬物療法の継続について言及しています。また、同学会の高齢者のうつ病治療ガイドライン(https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline_20200713.pdf、15 ページ)では、少なくとも1年間の維持療法期間中の薬物療法の継続について言及しています。このような知見に基づき、再燃・再発を抑制するために維持療法期間を12 か月間と設定しました。また、ご指摘の通り、本研究結果をもって、維持療法期間として12 か月までの保険収載を要望いたします。

3. プロトコル治療である、前半 6 か月は週 1 日、後半 6 か月は隔週 1 日という治療頻度は、諸外国で承認されている用法と同一でしょうか。あるいは、例数設計の根拠となるいくつかの論文でも採用されている用法でもあるのかご教示ください。また、相違があれば、相異に関する考察と、例数設計に影響を及ぼす可能性がないかについてご説明ください。

【回答】

ご指摘くださり、どうもありがとうございました。維持 rTMS 療法は、実臨床のニーズは大きいにもかかわらず、承認している諸外国はございません。維持療法については、本研究計画のプロトコルにあるように週 1 日、あるいは隔週 1 日のように規則的に行うものと、4 週に 1 度、2、3 日間に 4~6 日分の rTMS をまとめて実施するクラスタ維持 rTMS 療法に大別できます。

先行研究は、前者が多く、後者は限られること(Rachid *et al.* Psychiatry Res. 2018 Apr;262:363-372)、また、後者は、国内の NeuroStar TMS 治療装置の添付文書に記載された使用方法・治療パラメータから逸脱するために、本研究では、前者を採用いたしました。

本研究の例数設計は、Sevova らの 2019 年のメタ解析の結果をもとにしました(Brain Stimul. Jan-Feb 2019;12(1):119-128)。Table1 にございますように、対象となった論文の多くは、規則的な刺激を行うプロトコルであるため、例数設計への影響は少ないものと存じます。また、Sevova らのメタ解析の Table2 に刺激条件と反応率維持に関するメタ回帰分析の結果が示されていますが、1 日の刺激回数は反応維持率に寄与していないことがわかります。もちろん、対象となる論文が少ないこともございますが、1 日の総刺激回数を増やし、刺激間隔(日数)をあけるクラスタ維持 rTMS 療法を積極的に支持する知見ではないことも、本研究において規則的な刺激を行うプロトコルを採用した理由の 1 つです。

4. 試験実施計画書「6. (2)除外基準」に NeuroStar TMS 治療装置の禁忌に該当する患者群を設定する必要があると考えます。ご検討ください。

【回答】

ご指摘くださり、どうもありがとうございました。選択基準 1 に“rTMS 適正使用指針に準拠し、急性期 rTMS 療法(NeuroStar TMS 治療装置)によって、反応もしくは寛解した患者(18 歳以上)”と記載しているため、本研究に参加する患者は NeuroStar TMS 治療装置の禁忌に該当しない患者かつ日本精神神経学会の rTMS 適正使用指針

(https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Guidelines_for_appropriate_use_of_rTMS.pdf)

に準拠する患者が対象となります。そこで、本研究計画書の除外基準には NeuroStar TMS 治療装置の禁忌を記載いたしませんでした。一方、妊娠、希死念慮、rTMS 療法による重篤な有害事象などは記載いたしました。

5. 試験実施計画書「9. (2)研究対象者に生じる不利益」に「0.1%未満の頻度でけいれん発作が生じることがある」と記されており、発生時の対応(コイルの移動等)も示されていますが、けいれん発作は刺激治療時のみに発現の可能性があるという理解で良いでしょうか。

【回答】

ご指摘の通りです。けいれん発作は刺激療法中に生じることが知られています

(Curr Opin Psychiatry. 2013 January ; 26(1): 13-18.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4214363/pdf/nihms636912.pdf>).

引用 pdf の seizure risk をご参照いただけると幸いです。

6. 「9. (5)個々の研究対象者における中止基準」の「5)研究対象者の再来院がなかった場合」ですが、1 回でも来院がなければ中止とするのでしょうか。許容可能な範囲(期間)があれば、研究計画書に追記してください。

【回答】

ご指摘くださり、どうもありがとうございます。本研究では、0d、3mo、6mo、9mo、12mo に観察、検査を実施いたします。研究計画書に記載の通り、0d の visit 後、一度も来院(再来院)がなかった場合は中止症例として取り扱います。一方、研究計画書 6 ページにございますように、“観察・評価時期のアローワンスは±1 カ月とし、前後 1 カ月に複数の来院日がある場合には、観察・評価時期に最も近いデータを使用することとしています。

以上、何卒よろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法

2022年2月15日

所属・氏名：国立精神・神経医療研究センター 鬼頭伸輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- | |
|--|
| 1. 現在、rTMS 治療により反応あるいは寛解した患者さん達が、その後どういった治療を受けているのか、ご説明頂きたい。 |
|--|

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございます。現況では、保険診療である6週間の急性期 rTMS 療法が奏効した後は、保険診療として継続することができないため、rTMS 療法中に併用していた抗うつ薬を主とした薬物療法のみを継続しています。

- | |
|--|
| 2. 臨床試験のデザインについて、例えば、反応あるいは寛解した対象をランダムに維持治療あるいは無治療(rTMS を実施しない)に分け、再発・再燃などによる中止までの期間を評価するようなランダム化治療中止試験での評価は実施できないか。 |
|--|

【回答】

ご指摘くださり、どうもありがとうございます。当初、急性期 rTMS 療法が奏効した後、二重盲検無作為化とし、急性期 rTMS 療法中に併用していた薬物療法は継続したうえで、実刺激群と偽刺激群に割り付ける試験デザインを検討しておりましたが、以下の理由から、非盲検非無作為化試験としました。

現在、申請者らは、別途 EASyS-BD (jRCTs032180138) を先進医療として進めています。こちらの研究では、週5日、4週間の rTMS 療法を二重盲検無作為化で実施しています(急性期療法)。試験デザインは計20回のセッション、4週間の介入期間です。一方、本研究では、計40回のセッション、12か月間の維持療法期間となっており、EASyS-BD (jRCTs032180138) の経験を通して、セッション数の多さ(計40回)、12か月間にわたる二重盲検無作為化であること、また、一番の理由としては、本研究では維持 rTMS 療法期間に入る前に、全例、急性期 rTMS 療法を受けていることから(実刺激を受けた患者が、実刺激あるいは偽刺激に割り付けられるため、シャム刺激システムを使用しても判別できる可能性がある)、実現可能性および盲検妥当性の観点から、本研究で二重盲検無作為化を実施することは困難であると判断しました。

次に、急性期 rTMS 療法に使用する NeuroStar TMS 治療装置はシャム刺激を実施できず、シャム刺激を実施できる研究用の装置を入手できないことも理由に挙げられます。

また、rTMS 療法の二重盲検無作為化による検証的試験では、週5日、6週間のデザインの場合、患者1名あたり150-200万円かかる試算となりました(参加施設数、研究期間、委託する CRO により異なる)。そうしますと、300名の場合(RCT の場合は200名程度まで絞れるが)、4.5-6億円となり、医療機器

開発の領域では費用対収益の観点から、企業スポンサーによる研究資金の提供は難しく、また、競争的研究資金もこれほど大型のものはないため、現実的ではないと判断しました。そこで、先進医療制度を利用し、無作為化を行わない、本研究計画を立案しました。

後半の指摘事項、“再発・再燃などによる中止までの期間を評価するようなランダム化治療中止試験での評価は実施できないか”について回答いたします。こちらについてはご指摘の通りです。研究計画書、12 ページにございますように、副次的効果項目として、“反応維持期間、寛解維持期間については、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、中央値、時点ごとの割合を算出し、群間比較はログランク検定を用いて行い、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95%信頼区間を算出する”予定です。Primary endpoint として、こちらを採用せずに、登録後 12 カ月までの再燃・再発率を採用した理由は、例数設計のもとになった Sevova らのメタ解析では、中止までの期間ではなく、3 か月、6 か月、12 か月における反応率(の維持)を算出していること、また、本研究で得られた知見をもとに、12 か月間の維持 rTMS 療法の保険収載を要望するために、12 か月の時点での再燃・再発率を primary endpoint として採用いたしました。

3. ランダム化を行わないのであれば、ランダム化されていない維持 rTMS 療法あり群となし群の群間比較に対してバイアスの影響を考慮した評価が可能な解析方法などを考慮する必要はないか。

【回答】

こちらをご指摘くださり、誠にありがとうございます。Primary endpoint、主要評価項目としては、上述の通り、本研究結果をもって 12 か月間の維持 rTMS 療法の保険収載を要望するため、12 か月の時点(までの)の再燃・再発率を採用いたしました。一方、おっしゃる通り、両群間のバイアスの影響を考慮するため、主要評価項目の解析にはプロペンシティスコアマッチング法も併せて行う予定です(研究計画書 11 ページ)。

以上、どうぞよろしくお願い申し上げます。

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： 反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法

2022年2月17日

所属・氏名：国立精神・神経医療研究センター 鬼頭伸輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (照会回答 2-1 に関連して)

ランダム化治療中止試験デザインを採用しない理由として、主要評価項目を Sevova らのメタ解析の結果に基づいて症例数設計をしていること、12 カ月時点での再燃・再発率の結果を基に保険収載の要望を提出する予定であることと説明されています。一方で、Sevova らのメタ解析の結果から、3、6 カ月における反応率にワイブル分布を当てはめて 12 カ月の反応率が推定されています。

このことから、仮に、急性期治療から併用している薬物治療下で rTMS 維持治療あり群となし群をランダムに割付けたランダム化治療中止試験デザインを採用した場合、再燃・再発などによる中止までの期間を評価することで累積再燃・再発率(3 カ月、6 カ月、12 カ月)の評価が可能になると考えられますので、参考までにこの試験デザインで必要となる症例数を提示してください。

その結果、症例数がより少数で済む結果であるとすれば、なぜこの方法を採用されないのかご回答をお願い致します。

【回答】

Senova et al., 2019 で報告された、維持 rTMS 療法あり群の 3 か月後、6 か月後の反応率のそれぞれ 76.2%、61.1%、維持 rTMS 療法なし群の 3 か月、6 か月の反応率それぞれ 56.1%、38.5%に対して指数分布を仮定し、time to event 型のエンドポイントとしてログランク検定を行うデザインでは、必要症例数は片群 144 人(検出力 80%、 α %, 登録 2 年、観察 1 年)、193 人(検出力 90%、他の条件は同じ)であり、本試験の計画より少なくはなりません。また、上記 Senova et al.の報告における急性期 rTMS 療法後 3、6、12 カ月の反応率(維持療法を問わない)に指数分布を当てはめたところ、12 か月後の当てはまりが悪く、報告値は指数分布ほど低下しなかったため、指数分布に基づく time to event 型エンドポイントでの試算は群間差が過大評価になっている可能性があります。

以上が、指数分布より柔軟なワイブル分布を用いて 12 か月後の群間差を見積もり、その時点を終点とした理由です。

2. (照会回答 2-2 に関連して)

現在、主要評価項目の解析方法としてカイニ乗検定、ロジスティック回帰分析、傾向スコアで背景を調整した解析を行う旨が記載されていますが、多重性の問題は考慮しなくても問題ないでしょうか。また、ロジスティック回帰及び傾向スコアにおける調整因子については、最終的には統計解析計画書が固定されるまでに選択されると思われませんが、現時点で想定される因子に関してプロトコルに記載する必要及び解析の詳細を記載する必要はないでしょうか。

【回答】

主たる解析はロジスティック回帰分析を予定しています(計画書に記載)。なお、アウトカムに影響する因子の分布が治療群と対照群で大きくずれていなければ、ロジスティック回帰と傾向スコア調整解析の結果は食い違わないと考えています。

調整因子として以下を追記いたします。

- (1) 年齢(60歳未満/以上)
- (2) 性別
- (3) 抑うつエピソードの回数(3回未満/3-4回/5回以上)
- (4) 現在の抑うつエピソードの期間(2年未満/以上)
- (5) 併用薬(lithium)有無
- (6) 登録時の診断(反応/寛解)

なお、さきのやり取りに、傾向スコアマッチングという回答をいたしました。傾向スコアを用いた逆確率重み付け法を行い、治療効果を評価する予定です。

3. 本試験デザインはランダム化されている訳ではないため、本試験による群間比較には解析段階で共変量調整あるいは傾向スコアによるマッチングなどで調整するにしても限界があり、バイアスの影響が含まれることとなります。そのため、本試験の結果の解釈として、現時点でどのように行う予定であるのか、また本試験結果に基づき維持 rTMS 療法の保険収載が可能と考えた根拠について説明してください。

【回答】

ご指摘の通り、エンドポイントと関連すると考えられる因子を把握し、群間の比較可能性を高める計画ではありますが、ベースライン因子の不均衡によるバイアスの可能性は否定できません。

一方で、盲検化を伴わずランダム化した割付治療を12か月維持する計画に比べ、本試験は、途中で生じる不均衡(情報のある脱落や治療スイッチ)によるバイアスが少ないこと、両群とも日常診療に即した環境でのエンドポイントの観察が期待できます。ベースライン因子の不均衡を最小化することを前提に、標準治療である薬物療法に維持 rTMS 療法上乗せした結果として解釈したいと考えております。

以上、どうぞよろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法

2022年2月18日

所属・氏名：国立精神・神経医療研究センター 鬼頭伸輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療実施届出書の様式第9号「I. 実施責任医師の要件」において、急性期治療を実施しながら、1年以上経過したら維持療法の実施が可能になる流れと推測するが、その場合に症例数の設定は不要と考える、という理解でよいか。なお、この場合の「経験」については、本技術で医師が果たすべき役割を経験すべきであると考えますが、具体的にその内容を規定し、「当該技術」を定義している補注(※)に追記すること。また、その他(上記以外の要件)の項に規定している講習会であるが、受講していれば時期はいつでもよいのかご回答頂きたい。

【回答】

当該医療技術については、保険診療の6週間の急性期rTMS療法と12か月間の維持rTMS療法では同一の医療技術になるため、当該技術の実施責任医師としての経験年数には、急性期rTMS療法の経験年数を含みます。

“実施責任医師の要件において、急性期治療を実施しながら、1年以上経過したら維持療法の実施が可能になる流れと推測する”、こちらについてはご指摘の通りです。

経験年数として、1年以上を要すると記載する一方で、経験症例数は不要と記載しましたが、経験年数1年において、最低限の症例数は経験していることが求められるため、実施責任医師の要件として、2例以上の経験症例数と変更させていただきます。

医療機関としての当該技術の実施症例数は、5症例以上のままで変更はございません。

日本精神神経学会の開催するrTMS療法実施者講習会は、保険診療の6週間の急性期rTMS療法を実施する際の算定要件となっているため、急性期rTMS療法を実施する前に受講していることが求められます。維持rTMS療法講習会は、実施する医療機関の1例目の維持rTMS療法を実施する前に受講することを要件としました。

以上、どうぞよろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名： 反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法

2022年2月22日

所属・氏名： 国立精神・神経医療研究センター 鬼頭伸輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. rTMS 維持治療なし群との群間比較には除ききれないバイアスが含まれており、rTMS 維持治療の効果が過大評価される可能性があります。例えば、あまり有用ではないかもしれませんが、rTMS 維持治療なし群の再燃・再発率と事前に臨床的観点から設定される再燃・再発率の閾値の高い方と rTMS 維持治療群とを比較するなど、何かしら同時コントロールとの比較が過大評価になり過ぎないように規定を設ける必要はないでしょうか。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。ご指摘の通り、本研究の維持 rTMS 療法あり群と比較するヒストリカルコントロールとして、現在行われている NeuroStar TMS 治療装置使用成績調査(調査対象症例数、300 例)の 12 か月後のアウトカム(再燃・再発率、寛解率)との比較を追加いたします。本使用成績調査は、急性期 rTMS 療法を行った後 12 か月間の調査期間(維持 rTMS 療法なし)が定められています。なお、ご存じの通り、先進医療で実施する維持 rTMS 療法なし群と、ヒストリカルコントロールとしての使用成績調査(維持 rTMS 療法なし)との両方の比較において、維持 rTMS 療法あり群の再燃・再発率が下回る場合に有用性を認める判断とするため、多重性の問題は生じないものと存じます。

2. (照会回答 3-3 に関連して)

本試験デザインでは rTMS 維持治療の効果を過大評価する可能性が高いですが、本試験結果に基づいて保険収載が可能と考える根拠についての説明を記載してください。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。上述の通り、現在行われている NeuroStar TMS 治療装置使用成績調査(調査対象症例数、300 例)の 12 か月後のアウトカムとの比較を追加いたします。本使用成績調査は急性期 rTMS 療法後の 12 か月間の追跡調査期間を含み、当該医療技術の適応となる集団の維持 rTMS 療法を行わない場合のアウトカムとして比較いたします。維持 rTMS 療法あり群の再燃・再発率が、同時コントロールである維持 rTMS 療法なし群および、ヒストリカルコントロールである使用成績調

査の再燃・再発率のいずれも下回ることを条件として、維持 rTMS 療法あり群の有用性を評価いたします。

以上、どうぞよろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法

2022年2月25日

所属・氏名：国立精神・神経医療研究センター 鬼頭伸輔

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書の全般について、維持療法を新規治療法として確立すること、保険収載を目指していることを目的として明記されておられ、維持療法の治療効果の可能性を繰り返し述べられている中で、維持療法を実施しない群を当該説明文書で同時にリクルートできるとは思い難い気がしています。おそらく、仮に維持療法に効果が認められても、すべての患者に効果があるわけではないという前提で、以下の点をもう少しクリアにご説明頂く必要があるかと考えます。
- 当該維持療法に反応しない患者の場合は実施しない選択の方がよいただろうということ
 - ただし、現段階では当該維持療法の効果についてこの研究で評価するところであり、また、当該維持療法が有効な患者とそうでない患者を予め見極める方法はないので、本調査においては患者さんに自ら維持療法を受けるグループに参加するか、維持療法を受けずに標準治療のみを受けるグループに参加するか、もしくは本調査には参加されないかを選んで頂いているということ

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。ご指摘いただいた点につきましては、同意説明文書、2. 本研究の目的及び意義に追記いたしました。ご確認ください。

2. 併用薬についての項目で「薬物療法は原則として同一条件(容量、投与回数、時間など)にて継続」と記載されていますが、これは何と同一という意味でしょうか？説明を加えてください。また、これは本研究に参加することにより、個別に症状等を踏まえて増減されるべき薬物の増減等を禁止する、ある種の制限を患者にもたらずものなのでしょうか？その場合は、本研究に参加する場合の不利益に該当する可能性があるかと思しますので、説明文書にその旨の説明を加筆ください。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。用量は、投与薬物の1日用量、投与回数は1日の投与回数(たとえば、1日1回あるいは2回など)、時間は1日1回朝あるいは夕の投与などを示しています。

同意説明文書、「4. 本研究の実施方法及び参加いただく期間」、「●併用薬について」に追記いたしました。また、あわせて「5. 研究参加により生じるかもしれない負担、リスク、利益について」、「(2)そのほかの負担、不利益」に追記いたしました。ご確認ください。

3. 維持療法を実施しない群に参加した場合、何をするのが分かりにくいかと考えます。本研究のスケジュールの表において、維持療法の箇所以外は同じであるのかと推察しますが、説明文書 3 ページの「3) 研究期間、スケジュール」の項目に、「他方、維持療法を実施しないグループでは、通常の薬物療法や精神療法などの標準治療を継続しつつ、3 か月ごとの評価等(具体的に記載ください)を行います。」といった説明を加筆頂く必要があるかと考えます。実際にどんな協力をして頂くのかを明示してください。(実施しない群では「副作用の調査」は実施されるのでしょうか?)

【回答】

申し訳ございません。ご指摘の通りです。維持 rTMS 療法なし群に関する説明を「4. 本研究の実施方法及び参加いただく期間」、「3) 研究期間、スケジュール」に追記いたしました。ご確認ください。

なお、副作用の調査は、安全性の確認に含まれています。

4. 説明文書の 4 ページの「5. 研究参加により生じるかもしれない負担、リスク、利益について」ですが、維持療法を受ける群についての説明が少なく、維持療法を受けない群に参加した場合の負担、リスク、利益についての記載を加えて頂く必要があるかと考えます。なお、負担とは、評価のために通院回数が増えることになりませんか? リスクや不利益とは、照会事項 6-2 でお訊ねした標準治療に制限が付く点による不利益が考えられますでしょうか?

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。維持 rTMS 療法なし群については、本研究に参加しても、参加しなくても、通院回数が増えるなどのご負担はございません。ご指摘の通り、併用薬に関する記載を追記いたしました。ご確認ください。

5. 説明文書の 4 ページの「2) 予想される利益」の説明ですが、維持療法を受ける場合に期待される利益についてのみ記載されています。照会事項 6-1 と関連しますが、本研究において維持療法が有効であることを明らかにするというスタンスでは、実施しない群についてのリスク・ベネフィットの説明が行き詰ってしまうかと考えます。維持療法を実施しないグループでは、標準治療を継続しますので、維持療法を受けることによる利益も不利益も生じません。ということであれば、その旨を説明文書に明記してください。(ただし、繰り返しになりますが、何のメリットもないのに、評価のための通院回数が増えるし、受診料も自己負担となると、実施しない群を希望する方がおられるとは思いますが、例えば、実施しない群に対して、本研究に参加せず通常の治療を受ける場合より、こまめに状態の評価を受けられるといったメリットは挙げられますか?)

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。少し、追加で説明させていただきます。維持療法を受けるグループは、通院回数が増えること、費用がかかることがある一方、維持療法を受けないグループは、通院回数が増えないこと、費用がかからない(標準治療を除く)こととなります。当院や大学病院に通院さ

れ、急性期 rTMS 療法を受ける患者さんは、臨床研究への関心もあり、善意で参加される方も多いです。実臨床をとおした私の実感としては、本研究に参加される方の 3~4 割が維持療法を受けるグループを希望し、残りが維持療法を希望されないと思います。

上述の通り、維持療法なし群は、維持療法あり群と比較し、通院回数は増えません。維持療法なし群に関する記載を追記いたしました。ご確認ください。

6. 説明文書 5 ページの「7. 研究参加に伴う経済的負担について」ですが、ここでは維持療法を実施する群についての説明しかありません。実施しない群に参加した場合について加筆してください。また、実施しない群に参加した場合、介入を受けないにも関わらず、評価を受けることになるのかと思いますが、評価費用も保険診療として患者が負担するのでしょうか？

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。本研究で実施する評価は、通常診療でも保険算定しております。したがって、維持療法あり群でも、維持療法なし群でも、評価に関する負担は生じません。

説明文書にある“また、薬物療法、精神療法、各種検査などは保険診療として実施します。これらの費用は患者さんの負担となります。”の記載は、標準治療として行われる医療行為です。たとえば、血液検査が必要だと判断した場合は、保険診療で実施いたします。維持療法なし群に関する記載を追記いたしました。ご確認ください。

7. 説明文書 5 ページの「9. 個人情報等の取扱いについて」ですが、3 段落目で唐突に「帝人ファーマ株式会社」が出て参ります。本研究における帝人ファーマの役割、関係等を加筆してください。（必ずしも、この個人情報等の項目で説明頂く必要はありませんが、この項目以前に説明があるべきと考えます。研究体制等についてのご説明を前半に加える等、ご検討頂ければと存じます。）
なお、6 ページの「11. 研究の資金源や…」においても同様です。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。「3. 本研究について」に追記いたしました。ご確認ください。

8. 説明文書 6 ページの「11. 研究の資金源や…」の末尾【研究責任医師・研究分担医師と帝人ファーマ株式会社のかかわり】の記載内容は、本研究以外についての COI の説明でしょうか？それとも、本研究についての技術指導料等の収入を得ている医師がおられるということの説明でしょうか？後者の場合、その前段でのご説明との間に齟齬はないのでしょうか？

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。また、記載が分かりにくく申し訳ございません。本研究で使用する医療機器は、下記の 3 社が関わっています。

1. ニューロネティクス社:製造業者
2. ヴォーパル・テクノロジー株式会社:選任製造販売業者
3. 帝人ファーマ株式会社:販売業者

「11. 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について」では、臨床研究法で規定されるニューロネティクス社およびヴォーパル・テクノロジー株式会社との間に経済的利害関係、雇用関係は一切ないと記載しています。なお、販売業者である帝人ファーマ株式会社から、講演料を得ている医師が本研究に参加すること、また、将来参加する可能性があるため、このような記載といたしました。

あわせて、「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、「11. 研究の資金源や研究者等の研究に関する利益相反について」の記載整備を行いました。ご確認ください。

9. 試験実施計画書の「7.インフォームド・コンセント等を受ける手続等」ですが、対象者が 18 歳以上 20 歳未満である場合は代諾者とする記載されています。人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針のガイダンス(p.109-114)では、16 歳以上の未成年者である場合には、当該特定臨床研究の対象者の同意に加え、当該対象者の代諾者の同意も得ることとなり、齟齬があると存じます。(本研究は非特定臨床研究のため努力義務ではありますが、臨床研究法施行規則第 47 条第 2 号にも同旨の規定があります。)計画書において、対象者が 18 歳以上 20 歳未満である場合は対象者本人の同意に加え、代諾者の同意を得ることと記載を修正してください。また、同意書では、本人が 18 歳以上 20 歳未満である場合は代諾者が署名することはわかるように作成されていますが、本人の同意署名も必要であることは分からないように思います(そもそも計画書ではそうならないようですし。)患者本人が 18 歳以上である場合は本人署名が必要であることが分かるように工夫して頂ければと考えます。また、説明文書に、代諾についての説明を加筆頂きたくお願いいたします。(なお、本年 4 月以降は民法改正に伴い、成人年齢が 18 歳に引き下げられますが、これ以降も 18 歳以上 20 歳未満の患者については代諾を併せて取得するという方針であると理解してよろしいでしょうか?)

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。ご指摘に従い、追記いたしました。試験実施計画書、先進医療実施届出書、同意説明文書の当該箇所をご確認ください。また、2022 年 4 月以降については、代諾は併せて取得しない方針です。

10. 当該研究では維持療法群に 150 名、維持療法を実施しない群に 150 名を予定していることを説明文書に記載頂いた方が、デザインを理解して頂きやすいのではないかと考えます。ご検討ください。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。ご指摘の通りだと思います。「4. 本研究の実施方法及び参加いただく期間」の冒頭に追記いたしました。ご確認ください。

11. 説明文書 1 ページ目 2.の末尾「将来的な保険診療となる…」は「将来的に保険診療となる…」の誤植ではないでしょうか？また、6 ページの 10.の下から 4 行目「個人情報送付しません」とありますが、他施設への情報提供の説明ではなく、研究データの二次利用の説明ですので、「送付しません」ではなく「使用しません」とすべきかと考えます。ご検討ください。

【回答】

ご指摘くださり、ありがとうございました。それぞれ修正いたしました。ご確認いただけると幸いです。

12. 説明文書の 1 ページ目の下段に「今回参加をお願いするこの臨床研究は、臨床研究法の定めに従って行われる研究であり、企業から資金提供を受けて実施する研究に該当します。」とありますが、本研究は適応内医療機器の保険適用拡大を目指すもので、非特定臨床研究であると事務局からは伺っております。この点について、適切に修正を行ってください。また、実施計画書においても、この点が曖昧な記載が見られるので、適切に修正をお願いします。

【回答】

本研究は、既承認適応内の医療技術を使用すること、また、販売業者である帝人ファーマ株式会社から資金提供を受けて実施します。そのため、非特定臨床研究に該当しますが、先進医療B(となる場合)では、臨床研究法にしたがって、研究を実施することが求められています。そのため、同意説明文書では、“今回参加をお願いするこの臨床研究は、臨床研究法の定めに従って行われる研究であり、企業から資金提供を受けて実施する研究に該当します”と記載いたしました。

また、実施計画書においても、「8. 試料・情報、個人情報等の取扱い」、「10. 記録の取扱い及び保存に関する事項」、「11. 臨床研究審査委員会への報告内容及び方法」、「16. 疾病等が発生した際の対応」などで臨床研究法に関する記載がございますが、このような経緯から、臨床研究法に従って実施する趣旨の記載としています。

以上、どうぞよろしくお願い申し上げます。

以上

評価者 構成員：新井 一 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 本研究において、治療抵抗性うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激維持療法の有効性が確実に実証されることが前提になる。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本研究のデザインはランダム化されておらずその結果の解釈には問題があると認識されたが、申請者との事前調整でNeuroStaTMSの使用調査をヒストリカル・コントロールとして用いることになり、この問題がある程度解消されたと判断して適と判定した。しかしながら、最終的な結果の解釈には依然として慎重を要するものとする。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： 反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法

令和 4 年 2 月 1 5 日

所属・氏名： 国立精神・神経医療研究センター・鬼頭伸輔

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 研究計画では、急性期 rTMS 療法に反応あるいは寛解した患者を維持 rTMS 治療あり群と維持 rTMS 治療なし群(対照)に非無作為に振り分けるとあります。そして、二重盲検無作為化については、「実現可能性および盲検妥当性、また、研究実施にかかる費用の問題から実施せず、維持 rTMS 治療なし群を対照とし維持 rTMS 治療あり群の有効性を検証」と記載があります。
- ① 維持 rTMS 治療あり群の有効性をしっかりと検証するためには二重盲検無作為化が必要と考えますが、いかがでしょうか。ご記載いただいた二重盲検無作為化をしない理由のみでは、説得力が十分とは言えません。
 - ② 維持 rTMS 治療あり群、維持 rTMS 治療なし群ともに、薬物治療の有無やその内容についての言及がありません。両群ともに薬物療法はなしという理解で良いのでしょうか。あるいは薬物療法の内容は問わないということなのでしょうか。薬物療法の併用を認めるならば、それについて標準化するなどの配慮が必要と考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

①に対する回答

ご指摘いただき、ありがとうございます。当初、本研究計画は二重盲検無作為化試験にて、維持 rTMS 療法の有効性を検証することを予定しておりましたが、以下の理由から、非盲検非無作為化試験としました。

現在、申請者らは、別途 EASyS-BD (jRCTs032180138) を先進医療として進めていますが、こちらの研究では、週 5 日、4 週間の rTMS 療法を二重盲検無作為化で実施しています(急性期療法)。試験デザインは計 20 回のセッション、4 週間の介入期間です。一方、本研究では、計 40 回のセッション、12 か月間の維持療法期間となっており、EASyS-BD (jRCTs032180138) の経験を通して、セッション数の多さ(計 40 回)、12 か月間にわたる二重盲検無作為化であること、また、一番の理由としては、本研究では維持 rTMS 療法期間に入る前に、全例、急性期 rTMS 療法を受けていることから(実刺激を受けた患者が、実刺激あるいは偽刺激に割り付けられるため、シャム刺激システムを使用しても判別できる可能性がある)、実現可能性および盲検妥当性の観点から、本研究で二重盲検無作為化を実施することは困難であると判断しました。

次に、急性期 rTMS 療法に使用する NeuroStar TMS 治療装置はシャム刺激を実施できず、シャム刺激を実施できる研究用の装置を入手できないことも理由に挙げられます。

また、rTMS 療法の二重盲検無作為化による検証的試験では、週 5 日、6 週間のデザインの場合、患者 1 名あたり 150-200 万円かかる試算となりました（参加施設数、研究期間、委託する CR0 により異なる）。そうしますと、300 名の場合（RCT の場合は 200 名程度まで絞れるが）、4.5-6 億円となり、医療機器開発の領域では費用対収益の観点から、企業スポンサーによる研究資金の提供は難しく、また、競争的研究資金もこれほど大型のものはないため、現実的ではないと判断しました。そこで、先進医療制度を利用し、無作為化を行わない、本研究計画を立案しました。

②の回答

ご指摘いただき、ありがとうございました。本研究では、急性期 rTMS 療法期間に併用している薬物療法を維持療法期間も継続する試験デザインとなっています。薬物療法群（薬物療法だけ）をコントロールとし、薬物療法および rTMS 療法の併用群を比較いたします。薬物療法については、試験実施計画書にございますように、維持療法期間中は同一条件（用量、投与回数、時間など）にて継続し、用法・用量は、各向精神薬の添付文書に準拠し、単剤投与を推奨いたします。

以上、どうぞよろしくお願い申し上げます。

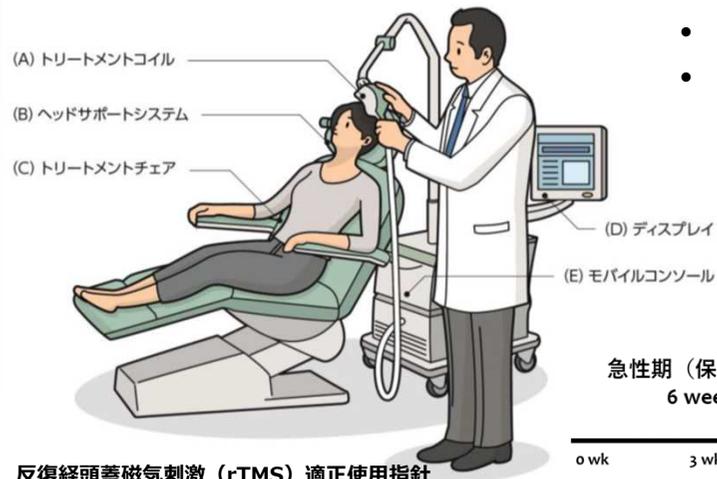
以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法
適応症：薬物療法に反応しない治療抵抗性うつ病を対象とし、反復経頭蓋磁気刺激の急性期療法により反応あるいは寛解した患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>治療抵抗性うつ病に対して、反復経頭蓋磁気刺激による急性期療法が保険診療として導入されている。一方、治療抵抗性うつ病は再燃・再発しやすい。このようなうつ病の再燃・再発を抑制する/うつ症状の増悪を抑制することを目的とした維持療法への医療ニーズは大きい。反復経頭蓋磁気刺激は、既存の薬物療法とは作用機序が異なるため、薬物療法に反応しない患者に対しても、その有効性が期待できる。</p> <p>(概要)</p> <p>反復経頭蓋磁気刺激は、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。一方、治療抵抗性うつ病は再燃・再発しやすいことが知られているが、現時点では、保険収載されている治療抵抗性うつ病の維持療法はない。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て、維持療法として、週1回(前半6か月間)または隔週1回(後半6か月間)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、うつ病の再燃・再発の抑制/うつ症状の増悪の抑制をアウトカムとする。対照は、急性期の反復経頭蓋磁気刺激療法により、反応あるいは寛解した患者のうち、維持療法を受けない患者である。維持期3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月、12ヵ月を評価時期とし、主要評価項目は、維持期12ヵ月の再燃・再発率である。</p> <p>(効果)</p> <p>反復経頭蓋磁気刺激療法後の治療反応性に関する最新のメタ解析 (Senova et al., 2019) では、維持療法あり群の3か月後、6か月後の反応率 (95%CI) は、それぞれ 76.2% (63-85.8%) 61.1% (49.8-71.3%) であり、維持療法なし群の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か月および6か月の維持療法の効果量 (95%CI) は、それぞれ 0.91 (0.088-1.74)、0.96 (0.12-1.79) であり、維持療法が有効であることが示された。鬼頭らは、反復経頭蓋磁気刺激療法による維持療法の有効性を予備的に評価するために、6週間の急性期療法により寛解に至った患者に対して、12か月間の維持療法を導入し、再燃・再発の有無を調べた。維持療法では、前半6か月間は1週間に1回、後半6か月間は2週間に1回の反復経頭蓋磁気刺激療法を行った。維持療法を導入した2名の患者は、引き続き12か月間、再燃・再発は認めず、寛解を維持した。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>先進医療にかかる費用は1,175,000円である。うち、実施施設負担は495,000円、患者負担額は680,000円である(計40回)。</p>

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による 治療抵抗性うつ病の維持療法

経頭蓋治療用磁気刺激装置：
NeuroStar TMS 治療装置 (Neuronetics, US)
薬事承認取得日：2017年9月29日



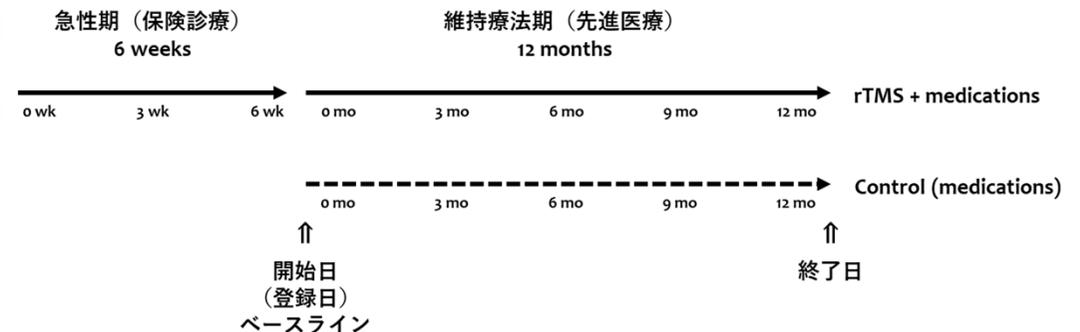
反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 適正使用指針
(日本精神神経学会 2018年)

- 本品はパルス磁場を用いて非侵襲性経頭蓋磁気刺激を誘発し、脳皮質の局所領域に電流を誘導し、ニューロンを刺激することによって成人のうつ病患者の治療を行うために用いる。
- 初回治療日から6週を限度として、計30回(週5日相当)に限り、保険診療として実施できる。

先進医療技術の概要

- うつ病は再燃・再発しやすい疾患であり、急性期治療に引き続く治療戦略が肝要である。
- 特に、治療抵抗性うつ病では、再燃・再発を防ぐための維持療法の確立が喫緊の課題である。
(鬼頭, 2020)
- 6週間の急性期治療は、保険診療で行う。
- 12か月間の維持療法を先進医療として実施する。
前半6か月間：週1日の頻度で刺激を行う。
後半6か月間：隔週1日の頻度で刺激を行う。

多施設、前向き、非無作為化縦断研究



保険収載までのロードマップ

試験機器：NeuroStar TMS 治療装置 (Neuronetics, 米国)

先進医療での適応疾患：うつ病

臨床研究

試験名： rTMS-MPS

試験デザイン：

前向き観察研究

期間： 2018年9月3日 ~ 現在

被験者数： 2名

結果の概要：

急性期rTMS療法後(6週間)、
12か月間の維持rTMS療法を行った。
2名ともに12か月間、再燃・再発を認めなかった。

先進医療

試験名： mTMS-D

試験デザイン：

多施設、前向き、非無作為化縦断研究

期間： 2022年4月～2026年3月

被験者数：

維持あり群150名/維持なし群150名

主要評価項目：

12か月後の再燃・再発率

副次評価項目：うつ病評価尺度

学会要望

保険収載

当該先進医療における

選択基準：1. 急性期rTMS療法によって、反応あるいは寛解した患者(18歳以上)。2. 維持rTMS療法を希望する場合、治療スケジュールを遵守する意思を有する患者。

除外基準：1. 妊娠している患者。2. 希死念慮の著しい患者。3. 急性期rTMS療法にて、重篤な有害事象が発生した患者。4. 研究代表医師・研究責任医師が対象として不適当と判断した患者。

予想される有害事象：刺激部位の疼痛および不快感など

備考：急性期rTMS療法は6週間まで保険診療として実施できるが、その後の維持療法は保険未収載である。NeuroStar TMS 治療装置は既承認であり、維持療法の企業開発は期待できない。

欧米での現状

うつ病の急性期rTMS療法としては、米国、カナダ、欧州などで承認されているほか、米国、カナダ、英国、臨床TMS学会、世界生物学的精神医学会などのガイドラインで言及されている。

維持rTMS療法としては、欧米でも、まだ確立しておらず、進行中のpivotal試験もない。

【別添 1】「反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 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

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 東京慈恵会医科大学附属病院

【別添 2】「反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

薬物療法に反応しないうつ病を対象とし、反復経頭蓋磁気刺激による急性期療法に反応あるいは寛解した患者

効能・効果：

うつ病の再燃・再発を抑制する／うつ症状の増悪を抑制する

【別添3】「反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準

1. rTMS 適正使用指針に準拠し、急性期 rTMS 療法によって、反応もしくは寛解した患者（18 歳以上）
2. 維持 rTMS 療法を希望する場合、治療スケジュールを遵守する意思を有する患者

【各適格基準の設定理由】

1. 対象集団として妥当なため
2. 対象集団として妥当なため

被験者のリクルート方法：各医療機関で急性期 rTMS 療法を受けた患者からリクルートする。

除外基準

1. 妊娠している患者
2. 希死念慮の著しい患者（HAMD17 の自殺の項目が 3 点以上）
3. 急性期 rTMS 療法にて、重篤な有害事象が発生した患者
4. 研究代表医師・研究責任医師が対象として不適当と判断した患者

【各除外基準の設定理由】

1. けいれん発作のリスクが不明のため
2. 倫理的な観点から適当ではないため
3. 有効性・安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため
4. 有効性・安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため

【別添 4】「反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

評価項目、評価方法

<用語の定義>

本研究の評価項目に関する用語を次のように定義する。

反応：急性期 rTMS 療法開始前と比較して HAMD17 の総得点が 50%以上減少するものを反応と定義する。

反応率：反応した患者の割合を反応率とする。

寛解：HAMD17 の総得点が 7 以下を寛解と定義する。

寛解率：寛解した患者の割合を寛解率とする。

再燃・再発：HAMD17 の総得点が 14 以上を再燃・再発と定義する。

再燃・再発率：再燃・再発した患者の割合を再燃・再発率とする。

1) primary endpoint

登録後 12 ヶ月までの再燃・再発率

2) secondary endpoint(s)

登録後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月の再燃・再発率

（ただし、各評価時期より前に再燃・再発している対象者は以降も再燃・再発として扱う）

登録後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月の反応率

登録後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月の寛解率

登録後の HAMD17、MADRS、QIDS、PHQ-9 の変化量

登録後、再燃・再発までの期間

有害事象

不具合

安全性評価

有害事象の確認

頭痛、刺激部位の疼痛、刺激部位の不快感、筋収縮、躁病・軽躁病エピソード（DSM-5 の診断基準に合致）、希死念慮、けいれん発作（急性期治療期間および観察期間）

HAMD17、MADRS については評価信頼性の観点から、経験豊富な臨床試験に携わった経験のある評価者（臨床心理士あるいは公認心理師）を選定する。原則、同一被験者に対して同一評価者が実施し、評価者間一致に関しては、本試験開始前に DVD 等を用いた模擬患者による評価一致度を確認する。

統計解析の方法

1. 統計解析ソフト

SAS (バージョン 9.4 以上) および R (バージョン 3.6 以上) を用いる。

2. 検定は評価項目ごとに両側検定、有意水準 5%とする。

3. 有効性および安全性の解析の対象集団

有効性および安全性の主要な解析対象は、中止症例も含めたすべての実施例の患者である最大の解析対象集団 (FAS, full analysis set) とする。

副次的な解析対象集団は、研究計画書に適合した対象集団 (PPS, per protocol set) とする。なお、研究計画書に適合した集団は、以下に定義する適格例の全例 (全適格例) とする。

症例の分類の定義

適格例：登録基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例、かつ、登録時の治療意図を維持した症例。

中止症例：個々の症例の中止基準により試験を中止した症例

4. 中止症例、欠損値などのデータの取り扱い

中止症例について

中止時期によらず中止時点までに測定された値を評価に用いる。

欠損値について

各評価項目の欠損値は、原則的には欠損のままとし、実際に得られている観測値で解析する (OC, observed case analysis)。

具体的なデータの取り扱い、FAS、PPS は、研究代表医師、統計解析担当責任者、研究・開発計画支援担当者で協議、決定し、統計解析のための解析対象の採用および不採用を含めたデータの固定を行う。

データの要約

症例の内訳

FAS、PPS、中止症例数を群の識別とともに表示する。

データの要約

連続値として得られるすべての項目について、評価項目ごとに基礎統計量 (最大値、中央値、最小値、平均値、標準偏差) を算出する。

カテゴリーデータとして得られるすべての項目について、評価項目ごとにカテゴリーの集計を行う。

主要評価項目の解析

登録後 12 ヶ月の再燃・再発率 (割合) は FAS を対象に算出する。不明は原則として分子および分母から除外し、その数を明示する。途中で維持 rTMS 療法あり、なしを変更した症例は、登録時の群に属するものとして取り扱う。

維持 rTMS 療法あり群・維持 rTMS 療法なし群それぞれの再燃・再発率および群間差、群間差の 95%信頼区間、カイ自乗検定の P 値を算出する。治療効果の推定値として、ロジスティック回帰を用いてオッズ比とその信頼区間を算出する。ロジスティック回帰における調整因

子の詳細は統計解析計画書に定める。無作為化を行わないため、カイ自乗検定の P 値は補助的な指標とし、回帰モデルによって算出した治療効果の推定値と 95%信頼区間を主たる結果とする。

維持 rTMS 療法を行う傾向スコアを推定し、傾向スコアで背景を調整した解析も行う。傾向スコア推定に用いる変数は調整因子を中心に設定し、統計解析計画書に定める。

なお、ロジスティック回帰および傾向スコアの調整因子は下記の通りである。

- (1) 年齢 (60 歳未満/以上)
- (2) 性別
- (3) 抑うつエピソードの回数 (3 回未満/3-4 回/5 回以上)
- (4) 現在の抑うつエピソードの期間 (2 年未満/以上)
- (5) 併用薬 (lithium) 有無
- (6) 登録時の診断 (反応/寛解)

また、あわせて主要評価項目については、別途実施している NeuroStar TMS 治療装置使用成績調査 (調査対象症例数、300 例) の 12 か月後のアウトカムとの比較も行い、本研究における維持 rTMS 療法あり群が、維持 rTMS 療法なし群および使用成績調査 (維持 rTMS 療法なし) との両方の比較において、維持 rTMS 療法あり群の再燃・再発率が下回る場合に有用性を認める判断とする。

副次的評価項目の解析

登録後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月の再燃・再発率/非再燃・再発率、反応率/非反応率、寛解率/非寛解率維持 rTMS 療法あり群・なし群それぞれについて集計し、群間差、群間差の 95%信頼区間、カイ自乗検定の P 値を算出する。治療効果の推定値として、ロジスティック回帰を用いてオッズ比とその信頼区間を算出する。脱落等の取り扱いは主要評価項目に準じる。

反応維持期間、寛解維持期間については、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、中央値、時点ごとの割合を算出する。群間比較はログランク検定を用いて行い、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95%信頼区間を算出する。脱落は打ち切りとして扱う。調整因子は主要評価項目に準じる。

登録後の HAMD17、MADRS、QIDS、PHQ-9 の総得点の変化量は、3、6、9、12 か月の全時点のデータを対象として、群、ベースライン総得点、年齢、性別、時点、時点と群の交互作用などを共変量とし個人を変数とした変数効果モデルで解析し、各時点の群間差とその 95%信頼区間を推定する。脱落、欠測の補完は行わない。

すべての統計解析に関する詳細については、別途統計解析計画書に記載する。また、規定されていない解析は、研究代表医師、統計解析担当責任者、調整管理実務担当者で協議、決定する。

その他の解析

主要評価項目および再燃・再発の有無について、PPS 集団を対象とした感度解析を行う。

サブグループ解析は以下を予定する。

- (1) 年齢 (60 歳未満/以上)
- (2) 性別
- (3) 抑うつエピソードの回数 (3 回未満/3-4 回/5 回以上)
- (4) 現在の抑うつエピソードの期間 (2 年未満/以上)
- (5) 併用薬 (lithium) 有無
- (6) 登録時の診断 (反応/寛解)

有害事象について

登録後に発現した以下の事象について、発現数、発現率を算出し、一覧表を作成する。安全性解析対象集団は治療介入を 1 回以上受けた研究対象者とする。発現率の分母は、安全性解析対象集団とする。なお、重症度別の集計においては、同一患者の同一事象は、最も重い重症度を採用する。

- 1) 有害事象
- 2) 関連性のある有害事象
- 3) 重症度別有害事象
- 4) 重症度別関連性のある有害事象
- 5) 重篤な有害事象
- 6) 関連性のある重篤な有害事象
- 7) 中止に至った有害事象
- 8) 中止に至った関連性のある有害事象

上記の有害事象毎に発現数、発現率を算出し、一覧表を作成する。

中間解析について

中間解析は実施しない。

【別添 5】「反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間

研究開始日：jRCT 公表日から 4 年間

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 4 月 1 日

研究対象者登録期間：2022 年 4 月 1 日～2024 年 9 月 30 日（2 年 6 か月間）

維持療法期間：2022 年 4 月 1 日～2025 年 9 月 30 日（3 年 6 か月間）

データ解析期間：2025 年 10 月 1 日～2026 年 3 月 31 日

予定症例数

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%のカイ自乗検定を行う場合、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。

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)
<u>25%</u>	<u>45%</u>	<u>109 名</u>
<u>30%</u>	<u>50%</u>	<u>124 名</u>
<u>40%</u>	<u>60%</u>	<u>130 名</u>

【別添6】「反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

研究の目的及び意義

本研究の目的、対象疾患、治療法

抗うつ薬による薬物療法に反応しない中等症以上の成人うつ病を対象とし、急性期 rTMS 療法（3～6 週間）に反応あるいは寛解した患者に対して、rTMS による維持療法（12 か月間）を行い、維持 rTMS 療法の有効性及び安全性を検証する。

本研究の意義

うつ病は再燃・再発しやすい疾患であり、特に薬物療法が奏効しない治療抵抗性うつ病では、再燃・再発を防ぐための維持療法の確立が喫緊の課題である。直近のメタ解析では維持 rTMS 療法の有用性が示唆されているが（Senova et al., 2019）、国内外を含めて、適切に設計された検証的試験は実施されていない。本研究から得られる知見によって、治療抵抗性うつ病の維持期における新規治療法が確立するほか、ガイドラインに資するエビデンスを創出できる。また、すでに保険診療となっている6週間の急性期 rTMS 療法に加えて、12 か月間の維持 rTMS 療法の保険収載が期待される。

研究の種類・デザイン

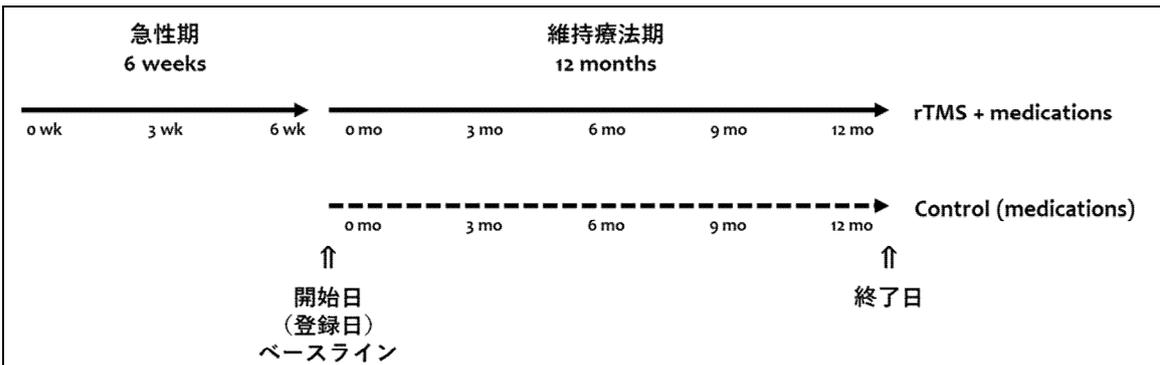
研究デザインは、多施設、前向き、非無作為化縦断研究であり、対照は維持 rTMS 療法なし群であり、維持 rTMS 療法あり群の有効性を検証する。維持 rTMS 療法あり・なしの割り付けは行わない。

※本研究では、維持療法期間が12か月であることから、二重盲検無作為化偽刺激対照並行群間比較試験は、実現可能性および盲検妥当性、また、研究実施にかかる費用の観点から、実施せず、維持 rTMS 療法なし群を対照とし維持 rTMS 療法あり群の有効性を検証するための非無作為化縦断研究とした。

研究の概要

急性期 rTMS 療法によって、反応あるいは寛解した患者を対象に、週1日（前半6か月間）または隔週1日（後半6か月間）の rTMS 療法を継続する（維持 rTMS 療法）。維持期3か月、6か月、9か月、12か月および最終追跡調査時（rTMS 終了時）を観察・評価時期とする。観察・評価時期のアローワンスは±1か月とし、前後1か月に複数の来院日がある場合には、観察・評価時期に最も近いデータを使用する。

対照は、急性期 rTMS 療法に反応あるいは寛解し、維持 rTMS 療法を導入しなかった患者とし、維持 rTMS 療法の有効性を検証する。



なお、本研究では、薬物療法、精神療法、各種検査などは保険診療として実施する。維持 rTMS 療法は先進医療として実施する。これらの費用は患者負担である。

研究に用いる医薬品・医療機器、治療法等の情報

NeuroStar TMS 治療装置 (Neuronetics, US) 医療機器承認番号：22900BZI00029000

rTMS 療法の副作用としては、頭痛、刺激部位の疼痛、刺激部位の不快感、筋収縮の有無などが 20-40%の頻度で報告されている (鬼頭, 2015)。また、稀に 0.1%未満の頻度でけいれん発作が生じることがある (鬼頭, 2015)。また、rTMS 療法中に、治療を要するような軽躁・躁病エピソードが発生する頻度は、実刺激群で 0.84%、偽刺激群で 0.74%と報告されている (Xia et al., 2008)。

頭痛等、rTMS 療法の刺激に起因する不具合が生じた場合には、刺激部位から前後左右 (内外側) に 0.5cm 程度コイルを移動、もしくはコイル交点を中心に -5~+5 度回転させ、上記の自覚症状を軽減させる。けいれん発作が生じた場合には、rTMS 療法を中止して経過観察を行い、けいれん発作が消失することを確認する。軽躁・躁病が生じた場合には、rTMS 療法を中止し、必要に応じて適切な薬物療法の導入を検討する。

医療機器の概要や副作用についての詳細は添付文書を参照のこと。

試験機器の適用方法

本研究では、維持療法期の前半 6 か月は週 1 日の rTMS 療法を行い、後半 6 か月は隔週 1 日の rTMS 療法を行う。刺激部位、刺激強度、刺激頻度、刺激回数などの刺激条件は、急性期のもと同じとし、左前頭前野、120% MT、10 Hz、3,000 pulses であり、日本精神神経学会の rTMS 適正使用指針に準拠する。ほか、規定されていない事項については、必要に応じて本研究の運営委員会にて決める。なお、研究計画書に追記、修正したうえで、臨床研究審査委員会および先進医療技術審査部会の承認を得る。

併用薬・併用療法についての規定

薬物療法は、原則として維持療法期間中は同一条件 (用量、投与回数、時間など) にて継続する。用法・用量は、各向精神薬の添付文書に準拠し、単剤投与を推奨する。なお、規定されていない事項については、必要に応じて本研究の運営委員会にて決める。なお、

研究計画書に追記、修正したうえで、臨床研究審査委員会および先進医療技術審査部会の承認を得る。

観察及び検査項目

下記の検査項目およびスケジュール表に基づいて各種検査を実施する。

【検査項目】

① 人口統計学的変数および臨床観察情報

性別、年齢、主診断、罹病期間など聞き取りやカルテ情報から確認する。

治療選択理由（維持 rTMS 療法を行う、または行わないことを選択した理由を複数選択及び自由記載方式で確認する。）

② 心理検査項目

うつ症状：HAMD17、MADRS、QIDS（自記式）、PHQ-9（自記式）

【観察および検査スケジュール】

	登録期間 (1 週 間)	維持療法期 (12 か月間)					
	-1 wk	0 d	3 mo	6 mo	9 mo	12 mo	最終追跡 調査時
研究説明	○						
同意取得	○						
患者背景※	○						
維持 rTMS 療法		○	○	○	○	○	○
併用薬の確認		○	○	○	○	○	○
有害事象・不具合		○	○	○	○	○	○
HAMD17		○	○	○	○	○	○
MADRS		○	○	○	○	○	○
QIDS		○	○	○	○	○	○
PHQ-9		○	○	○	○	○	○

※：医療機関名、担当医師名、性別、生年月日、研究参加時年齢、主診断を含む病名、利き手、既往歴・併存症、家族歴、発症年齢、罹病期間、抑うつエピソードの回数、現在の抑うつエピソードの期間および使用された抗うつ薬、気分安定薬、抗精神病薬、これまでの反復経頭蓋磁気刺激療法および電気けいれん療法等の治療歴

【有害事象の評価】

有害事象が発現した場合、担当医は必要な処置を施し、経過を十分観察する。

有害事象の内容、発現日、消失日、程度、処置、転帰、重篤性評価、治療介入との関連性等をカルテおよび症例報告書に記載する。治療介入との関連性が否定できない場合、可能な限り現状に回復するまで追跡調査をする。有害事象の用語には、ICH 国際医薬用語集日

本語版 (MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J) を用い、有害事象の詳細は症例報告書に記載する。

程度については、以下のように定義する。

- | | |
|-----|-------------------------|
| 軽度 | 不快感を覚えるが日常生活に支障なし |
| 中等度 | 日常生活に制限、又は影響がある程度に不快である |
| 重度 | 仕事や日常生活を行うことができない |

該当する場合は、「特定臨床研究に係る疾病等及び不具合への対応に関する手順書」に従う。

なお、本研究では、侵襲性のある検査は行わない。

症例登録、割付の方法

TMC 情報管理・解析部データマネジメント室が運用管理する EDC (Electronic Data Capture) システム (公益財団法人神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センター (TRI) が開発・運用しサービス提供されている eClinical Base, 以下「eCB」) を利用し、症例登録を行う。割付は行わない。

症例報告書の作成・原資料

(1) 本研究で使用する EDC システム

TMC 情報管理・解析部データマネジメント室が運用管理する EDC システム (TRI が開発・運用しサービス提供されている eCB) を使用する。本システムは、FDA 21 CFR Part11 及び厚生労働省 ER/ES 指針に準拠しており、システムのサーバー等の設備は、TRI が管理するサーバー室に設置される。eCB は、症例報告書に関する内容を記載した設定仕様書をシステムにインポートすることで臨床研究設定が完了する。また、SAS データセット出力機能を有する。

(2) EDC 入力方法

EDC 入力の際には以下の事項を遵守すること。

- ① 研究責任医師、研究分担医師及び研究協力者は、EDC 入力時は、「対応表」中のカルテ番号と被験者識別コード等を参照し、診療録が当該研究対象者のものであることを確認する。
- ② 研究責任医師、研究分担医師及び研究協力者は、EDC 入力の際は、当該研究に係る「症例報告書の作成、変更又は修正の手引き」に従い、作成、変更又は修正する。
- ③ 入力方法に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせる。

(3) 症例報告書内容の確認と問い合わせ

1) データセンターは症例報告書について、以下の項目を確認する。

- ① 入力の不備
- ② 研究計画書との整合性

③ 症例報告書内の整合性

- 2) データセンターは照会すべき点を問合せリストに入力する。
- 3) 研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、問合せリストを確認し、入力及び訂正を行うか、問合せリストの回答欄にコメントを記入する。
- 4) データセンターは、研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者からの問合せリストへの入力・訂正、コメントを確認する。疑義がある場合は、再度問合せリストにその内容を入力する。
- 5) 研究責任医師又は研究分担医師は、照会事項が解消したことを確認する。

(4) 原資料

原資料には以下のものが含まれるが、以下に限定されるものではない。

- ・ 医療記録
- ・ 記載内容の正確性が保証されている医療従事者が記録した資料の写し又は転記された資料
- ・ 医療機器による治療介入の記録
- ・ 研究対象者及び担当医師が記入した評価スケール

原資料等の閲覧

研究責任医師（または研究代表医師）は、並びに実施医療機関の長は、本研究計画書及び別途作成する説明文書・同意文書中の記載に基づき、本臨床研究に関するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

インフォームド・コンセント等を受ける手続等

臨床研究審査委員会で承認の得られた説明文書および同意文書を研究対象者（対象者が18歳以上20歳未満未成年である場合は代諾者とする代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画書等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床研究審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

研究対象者より同意撤回の申し出があった時は、担当者は同意撤回書を用いて同意撤回の意思を確認する。同意撤回後、担当者は、9. 研究参加のリスクと研究がもたらすベネフィット、(5) 個々の研究対象者における中止基準、【研究中指示の対応】に則り速やかに研究中止の対応を行う。

研究参加のリスクと研究がもたらすベネフィット

- (1) 研究対象者に生じる負担

本研究に参加した場合、12 か月間の通院加療が求められる。さらに維持 rTMS 療法を希望する場合は、前半 6 か月は毎週の頻度で通院すること、後半 6 か月は隔週の頻度で通院することが求められる。したがって、通院に要する相応の労力および時間、経済的出費等が生じると考えられる。

(2) 研究対象者に生じ得る不利益（疾病等、不具合等）

rTMS 療法の既知の副作用としては、頭痛、刺激部位の疼痛、刺激部位の不快感、筋収縮の有無などが 20-40%の頻度で報告されている（鬼頭，2015）。また、稀に 0.1%未満の頻度でけいれん発作が生じることがある（鬼頭，2015）。また、rTMS 療法中に、治療を要するような軽躁・躁病エピソードが発生する頻度は、実刺激群で 0.84%、偽刺激群で 0.74%と報告されている（Xia et al., 2008）。

(3) リスクを最小化する方法

本研究に参加にすることにより投与された薬剤、もしくは医療機器の不具合によって起こったことが疑われる疾病、障害もしくは死亡又は感染症を「疾病等」と定義する。病等以外で、研究参加に伴って起こった全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）を「有害事象」と定義する。試験機器の具合がよくないことを「不具合」と定義する。

①安全性モニタリング

刺激実施毎に担当した医師が終了後診察を行い、疾病等の評価を行う。医師は、安全評価質問票の内容を本人に確認してもらい、症状の有無、重症度、治療介入との関連について評価し記入する。

②疾病等発生時の対応

a) 共通する対応、発生前の対応

本臨床試験参加者に臨床試験参加カードを配布し、疾病等発生時の連絡先などを明記する。試験参加者の当院電子カルテ内に、試験参加中であること、疾病等発生時の対応方法について記載を行う。また、当直医師にも書面にて試験参加中の参加者の疾病等に対する対応方法の書類を配布する。すべての疾病等について、医師は診療録に事象名、発現日、重篤度、程度、処置の有無、転帰、及び研究との因果関係について記載を行う。

b) 軽微な疾病等が発生した場合

発見者は速やかに研究責任医師に報告する。発生時は速やかに適切な診察と処置を行う。

c) 重篤な疾病等が発生した場合

発見者は速やかに研究責任医師に報告する。研究責任医師または刺激を担当した医師は速やかに診察と処置を行う。研究責任医師は実施医療機関の管理者、及び厚生労働省に報告する。原則として、重大な疾病等が生じた場合は対象者の試験参加中止を検討する。

③効果安全性評価委員会

本研究の実施にあたり、効果安全性評価委員会を設置する。未知の有害事象および重篤な有害事象が発生した際には、研究代表者が必要と認めた場合において速やかに同委員会

を開催し、本研究継続の可否について判断する。

(4) 予想されるベネフィットと (1) (2) (3) を踏まえた総合評価

本研究への参加によって、研究対象者に直接の利益が生じない可能性がある一方、研究成果により、治療抵抗性うつ病の維持期における新規治療法が確立するほか、すでに保険診療となっている 6 週間の急性期 rTMS 療法に加えて、12 か月間の維持 rTMS 療法の保険収載が期待できる。将来の精神医療の進歩に貢献できる可能性がある。

本研究に参加した場合、12 か月間の通院加療が求められるため、通院に要する相応の労力および時間、経済的出費等が生じる。また、有害事象については、現在保険診療で実施されている rTMS 療法と同程度である。以上から、本研究への参加が、研究参加者に極めて過度の不利益をもたらすことは想定しにくい

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

研究代表医師、研究責任医師又は研究分担医師は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、原則として中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。さらに、研究対象者の倫理面に十分配慮した上で、可能な限り中止時点以降も primary endpoint や secondary endpoint に係る観察、検査の情報を収集する。

【中止基準】

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- 3) 疾病等（重篤な疾病等を含む）の発生があった場合
- 4) 希死念慮が増悪し、研究参加の継続が好ましくないと判断された場合
- 5) 研究対象者の再来院がなかった場合（連絡がつかない場合を含む）
- 6) 躁病・軽躁病エピソードと判断された場合
- 7) 有害事象により研究参加の継続が困難な場合
- 8) 試験全体が中止された場合
- 9) その他の理由により、医師が研究を中止することを適当と判断した場合

(6) 研究全体の中止基準

以下の場合、研究全体を中止とする。

- 1) この研究の安全性に関する重大な情報が得られ、研究の遂行が困難であると判断した場合
- 2) 臨床研究審査委員会により、実施計画等の変更指示があり、これを受け入れることが困難と判断され場合
- 3) 臨床研究審査委員会あるいは効果安全性評価委員会より、研究中止の勧告・指示が

あった場合

なお、研究対象となる薬剤、機器、療法との因果関係が否定されない重篤な疾病等が発生した場合は、効果安全性評価委員会を開催し、本研究継続の可否について判断する。

臨床研究審査委員会への報告内容及び方法

研究責任医師は、年1回（臨床研究法及び施行規則で定められた期間内に）、研究実施状況及び定期疾病等について報告し、研究継続の適否について臨床研究審査委員会の審査を受ける。

疾病等又は不具合等が発生した場合は、臨床研究法及び施行規則で定められた期間内期間内に、実施医療機関の管理者へ報告した上で、臨床研究審査委員会へ報告し、研究継続の適否について審査を受ける。

研究終了時、又は中止時には臨床研究審査委員会へ通知書を提出する。

研究に係る資金と利益相反に関する状況

本研究は、本研究に用いる医療機器の販売業者である帝人ファーマ株式会社から、研究費の提供を受けて実施する。本研究に係る全ての研究者及びその配偶者などの家族は、本研究で用いる刺激装置を製造している企業との間に経済的利害関係、雇用関係は一切ない。従って、研究者が企業等とは独立して計画し実施するものであり、研究結果及び解析等に影響を及ぼすことはない。本研究に携わる研究者等は、いずれも利益相反状態にないことを確認している。また、本研究に携わる研究責任医師、研究分担医師及び統計解析責任者の利益相反に関しては、実施医療機関への申告に基づき、臨床研究審査委員会において管理されている。

研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

研究責任者 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科 鬼頭伸輔

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

電話：042-341-2711（代）

夜間連絡先：042-341-2710（夜間受付）

疾病等が発生した際の対応

研究責任医師は、本研究にかかる疾病等の発生を知った場合には、研究対象者等への診断、治療、説明等必要な措置を講じる。また、研究分担医師は当該疾病等に係る情報を速やかに研究責任医師に報告する。

研究責任医師は、臨床研究法に準じて、定められた期間内に当該臨床研究の実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣及び医薬品医療機器総合機構に報告を行う。また、報告手順及び定められた期間については「国立精神・神経医療研究セン

ター 特定臨床研究に係る疾病等及び不具合発生時の手順書」に従う。

なお、当該臨床研究に係る重篤な疾病等とは、以下のいずれかに該当するものをいう。

- 一 死亡
- 二 死亡につながる恐れのある疾病等
- 三 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 四 障害
- 五 障害につながる恐れのある疾病等
- 六 三から五まで並びに死亡及び死亡につながる恐れのある疾病等に準じて重篤である疾病等
- 七 後世代による先天性の疾病または異常

また、研究責任医師は、臨床研究法に準じて、当該臨床研究に用いる医療機器の不具合の発生によって以下の疾病等が発生するおそれがあるものについて知った時には、理事長に報告の上、これを知った日から30日以内に国立精神神経医療研究センター 認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣及び医薬品医療機器総合機構に報告を行う。また、研究責任医師は、同時に披験機器等の製造販売をし、又はしようとする医療機器等製造販売業者に情報提供を行う。

- 一 死亡
- 二 死亡につながる恐れのある疾病等
- 三 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 四 障害
- 五 障害につながるおそれのある疾病等
- 六 三から五まで並びに死亡につながる恐れのある疾病等に準じて重篤である疾病等
- 七 後世代による先天性の疾病又は異常

安全性情報の取り扱い

(1) 有害事象

本研究では、研究対象者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を有害事象と定義する。必ずしも当該医薬品の投与及び医療機器等と因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり、有害事象とは、当該医薬品が投与された際におこる、又は医療機器等によるあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該医薬品及び医療機器等との因果関係の有無は問わない。なお、同意取得後から当該医薬品投与又は医療機器等使用開始までに存在した疾患、症状、又は徴候が当該医薬品投与後又は医療機器等開始後に悪化した場合も有害事象として取扱う。

(2) 副作用

副作用とは、有害事象のうち、当該医薬品又は医療機器等との因果関係を否定することが出来ない事象と定義する。

(3) 医薬品の重篤な有害事象、重篤な副作用

上記 (1) 有害事象、(2) 副作用のうち、以下の①～⑥に該当するものを、それぞれ医薬品による重篤な有害事象、重篤な副作用と定義する。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの

「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

- ③ 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの

「治療のための入院」とは、有害事象のために、研究対象者が医療機関に通常一晩以上入院する場合をいう。これには、有害事象の治療のために入院したが特に処置を行っていない場合（休息治療）も含まれる。一方、研究開始前の状態から悪化していない原疾患又は合併症に対する検査や処置等のための入院、有害事象の治療を目的としない社会的又は便宜的入院、試験薬投与開始前より予定していた治療又は検査を実施するための入院は、「治療のための入院」に該当しない。

- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常を来すもの
- ⑥ 医学的に重篤と考えられる事象

(4) 医薬品の非重篤な有害事象、非重篤な副作用

医薬品の非重篤な有害事象とは、重篤な有害事象に該当しない全ての有害事象と定義する。また、医薬品の非重篤な副作用とは、重篤な副作用に該当しない全ての副作用と定義する。

(5) 医療機器等の重篤な有害事象とそのおそれ

上記 (1) 有害事象のうち、以下の①②に該当するものを、医療機器等による重篤な有害事象と定義する。

①死亡又は重篤な事象のうち、医療機器等が原因である又は原因である可能性がある、あるいは医療機器等が寄与した又は寄与した可能性があることが合理的に示唆されるもの。

「寄与した」とは、医療機器等が死亡又は重篤な事象の原因である又は原因である可能性があること、あるいは医療機器等が死亡又は重篤な事象の一因である又は一因である可能性があることを意味しており、下記の不具合のうちいずれかの存在下で発現した事象を含める。

医療機器等の「不具合」の種類

- ・ 故障・破損
- ・ 仕様上の問題
- ・ 不良品
- ・ 添付文書等の不十分な記載
- ・ 機器による有害事象。その他上記4つの不具合が原因となる場合や、他の要因で発生

する場合もある。

②「重篤な事象」とは、下記のような傷害又は疾患とする。

- ・ 死亡に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの（すなわち、事象の発現により研究対象者に差し迫った死の危険があると判断されるもの）。発現した事象がより重度であれば、死亡につながるかもしれないという事象は含まない。
- ・ 永続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの
- ・ 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
 - (ア) 入院そのものは、重篤な有害事象として報告しない。可能な場合はいつでも、入院の理由を報告すること。
 - (イ) 社会的入院（すなわち、便宜上の理由又は他の非医学的な必要上の理由による入院）を理由とする入院又は入院期間の延長は、重篤な有害事象とはみなさない。
- ・ 先天異常を来すもの

(6) 医療機器等の非重篤な有害事象及び不具合

医療機器等の非重篤な有害事象及び不具合とは、重篤な有害事象とのおそれに該当しない全ての有害事象及び不具合と定義する。

医療機器等の「不具合」の種類

- ・ 故障・破損
- ・ 仕様上の問題
- ・ 不良品
- ・ 添付文書等の不十分な記載
- ・ 機器による有害事象。その他上記4つの不具合が原因となる場合や、他の要因で発生する場合もある。

(7) 重症度

有害事象及び副作用の重症度の程度を以下に定義する。

- 1= 軽度： 不快感はあるものの、日常生活に支障はない。
- 2= 中等度： 不快感はより大きく、通常の日常生活に支障又は影響がある。
- 3= 重度： 仕事や通常の日常生活を行うことができない。

(8) 収集期間

安全性情報の収集期間は、維持 rTMS 療法開始時から維持療法期最終追跡調査時までの期間とする。

(9) 収集対象

上記 (8) 収集期間に、研究対象者に生じた下記の安全性情報を収集対象とする。

- 1. 医薬品の重篤な有害事象、重篤な副作用
- 2. 医薬品の非重篤な有害事象、非重篤な副作用

3. 医療機器等の重篤な有害事象とそのおそれ
4. 医療機器等の非重篤な有害事象及び不具合

(10) 重篤な有害事象等への対応

研究責任医師又は研究分担医師は、研究期間内の医薬品の重篤な有害事象及び重篤な副作用、並びに医療機器等の重篤な有害事象とそのおそれの発現を知った場合には、研究対象者等への説明及び治療等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究代表医師に報告する。

研究代表医師

〒187-8551

東京都小平市小川東町四丁目1番1号

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

電話番号 042-341-2711 (3076)

所属・職名 病院第一精神診療部長 鬼頭 伸輔

運営事務局

〒187-8551

東京都小平市小川東町四丁目1番1号

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

電話番号 042-341-2711 (3301)

所属・職名 病院第一精神診療医長 野田 隆政

(11) 非重篤な有害事象等、非重篤な副作用への対応

研究責任医師又は研究分担医師は、研究期間内の医薬品の非重篤な有害事象、非重篤な副作用、並びに医療機器等の非重篤な有害事象及び不具合の発現を知った場合には、研究対象者等への説明及び治療等、必要な措置を講じるとともに、症例報告書等の情報により、研究代表医師に報告する。

研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

研究実施後、研究対象者が当該研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう努める。この研究に参加した後、治療効果が認められた場合、あるいは、認められなかった場合でも、最善の治療を提供する。

研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

本研究課題で収集される情報は、研究参加者の一時点の脳機能・心理機能に関するものであり、研究対象者の健康や子孫に受け継がれうる遺伝的特徴等に関連する知見が得られる可能性はない。なお、研究参加者から、検査結果等の開示希望があった場合は、原則として研究参加者本人に結果の開示を行う

試料及び情報の二次利用と他機関への提供の可能性

将来的にこの研究以外の研究に用いる目的で使用される可能性のある研究が行われる場合には、当センターの倫理委員会又は臨床研究審査委員会で改めて審査を行い、当センターの承認を得てから、別の研究の実施に関する再同意又は情報公開を通じて研究協力の意思確認を行ってから実施する。

用語の解説

1. HAMD17 (Hamilton depression rating scale) : ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目。うつ病の重症度を評価するための尺度で、症状の程度と頻度からうつ病の重症度をとらえるために用いられている。構造化面接によって、うつ症状の重症度を 17 項目で評価する (所要時間 15 分)。
2. MADRS (Montgomery-Åsberg depression rating scale) : モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度日本語版。Asberg や Montgomery によってスウェーデンで開発された包括的精神病理学評価尺度 (Comprehensive Psychopathological Rating Scale; CPRS) の中からうつ状態を評価するための 10 項目を抽出した CPRS の下位尺度である。本研究においては、稲田 (2009) が出版した「SIGMA を用いた MADRS 日本語版によるうつ病の臨床評価」を使用した (所要時間 15 分)。
3. QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) : 簡易抑うつ症状尺度。16 項目の自己記入式の評価尺度で、うつ病の重症度を評価できるほか、アメリカ精神医学会の診断基準 DSM-IV の大うつ病性障害 (中核的なうつ病) の診断基準に対応している (所要時間 5 分)。
4. PHQ-9 (Patient Health Questionnaire -9) : こころとからだの質問票。抑うつに関する 9 項目、4 段階で評価される質問紙法で、大うつ病性障害のスクリーニングに用いられる (所要時間約 5 分)。

【別添7】「反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名： 反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法	
適応症： 薬物療法に反応しない治療抵抗性うつ病を対象とし、反復経頭蓋磁気刺激による急性期治療に反応あるいは寛解した患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （精神科/精神神経科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本精神神経学会精神科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該技術の経験年数 ※	<input checked="" type="checkbox"/> （1）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1） ※	実施者〔術者〕として（2）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	日本精神神経学会の開催する rTMS 実施者講習会を受講すること。 国立精神・神経医療研究センター/東京慈恵会医科大学の開催する維持 rTMS 療法講習会を受講すること。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （精神科/精神神経科）・不要
実施診療科の医師数 注2）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本精神神経学会精神科専門医が常勤として2名以上
他診療科の医師数 注2）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
病床数	要（ ）床以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数 ※	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (5 症例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	特になし
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

※ 実施責任医師の要件である当該技術の経験年数および経験症例数、医療機関の要件である当該技術の実施症例数は、うつ病患者を対象とした反復経頭蓋磁気刺激療法の経験年数、経験症例数、実施症例数を示しており、反復経頭蓋磁気刺激による維持療法に限らない。