

第71回先進医療会議(平成31年1月10日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
129	薬物療法に反応しない 双極性うつ病への 反復経頭蓋磁気刺激療法	薬物療法に反応しない 双極性障害の抑うつ エピソード	・磁気刺激装置マグプロ システム (インターリハ株式会社)	国立研究開発法人 国立精神・神経医療 研究センター病院	138万6千円 (このうち実施施設 負担が72万8千円、 企業負担が65万8 千円であり、患者負 担はない)	14万3千円	6万1千円	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

評価者 構成員： 福井 次矢 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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 checked="" type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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;"> 本治療法の有効性を示す海外での研究結果に加えて、本研究で有効性が示された場合には、速やかに保険収載を行うことが妥当と思われる。 </div> <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法（整理番号B092）」
の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法
適応症：薬物療法に反応しない双極性障害の抑うつエピソード
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>わが国では、うつ病、双極性障害を含む気分障害患者、およそ 100 万人が治療を受けている。I 型と II 型を合わせた双極性障害の人の割合は約 0.7%と報告されている（厚労省 HP より）。双極性障害は、その大部分の期間、うつ状態（双極性うつ病）を呈し、再燃、再発、慢性化しやすく、自殺のリスクが高い。双極性うつ病は、就学・就労の妨げ、休学・休職の誘因となり、社会的損失が大きく、新規治療法の開発が課題である。</p> <p>反復経頭蓋磁気刺激は、薬物療法と比較し全身性の系統的副作用が生じる可能性が低く、安全性、忍容性に優れると考えられる。また、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、刺激装置本体と刺激コイルから構成される。8 の字型の刺激コイルに約 200 μs の瞬間的な電流が流れ、コイル周囲に磁場が生じる。その磁場に伴って渦電流が生じ、この渦電流が脳内のニューロンを発火させる。うつ病、双極性うつ病では、情動に関連した領域である扁桃体や脳梁膝下部の過活動が認められ、それに引き続き、左前頭前野が機能不全となると考えられる。反復経頭蓋磁気刺激は、右前頭前野に連続した低頻度刺激を行うことで、膝下部帯状回、前頭葉眼窩野などの情動に関連した領域の脳血流を減少させ、うつ症状を改善させるとの報告がある。</p> <p>当該治療法は、薬物療法に反応しない単極性のうつ病への有効性が示唆されている。治療抵抗性を示す双極性うつ病は、単極性のうつ病よりも患者数が少なく、エビデンスも少ないものの、有効性を示す報告もある。</p> <p>本試験は日本うつ病学会のガイドラインで推奨される薬物療法に反応しない双極性障</p>

害の抑うつエピソードの患者を対象とする。患者の一次運動野で運動誘発電位を測定し、それを基準に刺激部位、刺激強度を決定する。1日約30分、週5日、4週間の治療を行い、観察期間に移行する。一般的な副作用としては、頭痛、刺激部位の痛み、不快感、筋収縮が20-40%の頻度で認められる。

(効果)

双極性うつ病を対象とした最新のメタ解析によると、181名の双極性障害患者の解析において、実刺激の反応率は47/106(44.3%)、偽刺激の反応率は19/75(25.3%)であった(95% CI: 0.06-0.30, $p < 0.01$)。NNTは6(95% CI: 4-15)であった。そのうち、刺激部位や頻度の条件が、当該先進医療試験と同じである、右前頭前野への低頻度刺激では、その反応率は9/15(60.0%)、偽刺激では1/15(6.6%)であり(95% CI: 0.17-0.78, $p < 0.001$)、そのNNTは3(95% CI: 2-6)であった。このように、双極性うつ病への右前頭前野への低頻度刺激は、従来の左前頭前野への高頻度刺激よりも、有効性が高い可能性がある。

申請者らは、少数例の予備的研究として、日本うつ病学会のガイドラインが推奨するlithium、quetiapine、olanzapine、lamotrigineのいずれかを至適用量で8週間以上投与しても、治療に反応しない双極性うつ病に対して、これらの薬物療法を併用したまま、右前頭前野、1 Hz、120% MT、1,800 pulses、4週間の反復経頭蓋磁気刺激を行い、その後、6か月間の経過を観察し、抑うつ症状と認知機能の変化を調べた。その結果4名中3名の患者は、4週間の反復経頭蓋磁気刺激により寛解し、その後の6か月間では、2名の患者が、ほぼ寛解状態を維持した。1名の患者は、うつ症状の改善を認めなかった。また、一部の患者では、認知機能、特に遂行機能が改善した。なお、けいれん発作の誘発や、治療を要する軽躁・躁転は認められなかった。

以上より、本医療技術は薬物療法に反応しない双極性うつ病に対する治療効果を示す可能性が期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、1,590,960円である。このうち、先進医療にかかる費用は1,386,000円となる。このうち実施施設負担は728,000円、企業負担は658,000円、患者負担額は0円である。

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
協力医療機関	東京慈恵会医科大学附属病院(申請予定)

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成30年12月13日(木) 16:00~17:30

(第79回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第79回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

医療技術の概要図

薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法

適用患者

薬物療法に反応しない双極性障害の抑うつエピソードの患者

概要

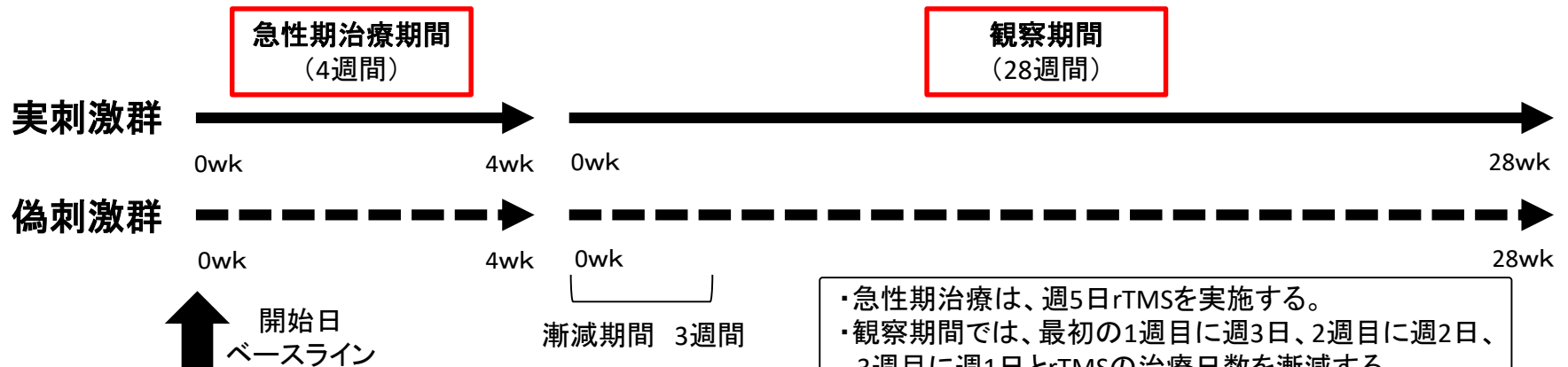
反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) により右前頭前野への低頻度刺激を行い、偽刺激を対照比較して、その有効性と安全性を検証する。

使用機器

マグプロシステム R30 (Magventure社)



治療プロトコル



薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：MagPro R30 (Magventure, Inc)

先進医療での適応疾患：薬物療法に反応しない双極性障害の抑うつエピソード

先行試験

- ・ 試験名：TMSBD: OL
- ・ 試験デザイン：
非盲検試験
- ・ 試験期間：
2016年5月～2017年8月
- ・ 被験者数：4名
- ・ 結果の概要：
3名は寛解し、うち2名は
6か月後も良好であった。

先進医療

- ・ 試験名：TMSBD: RCT
- ・ 試験デザイン：
ランダム化二重盲検比較試験
- ・ 試験期間：先進医療開始日から
2023年3月31日
- ・ 被験者数：96名
- ・ 主要評価項目：
MADRSの変化量
- ・ 副次評価項目：
HAMD, CGI, BACSなど

学会要望
ニーズ検討会

開発要請

薬事承認申請

欧米での現状

うつ病に対しては、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。

双極性うつ病に対しては、国内外において未承認であるほか、いずれのガイドラインでも言及されていない。また、進行中のpivotal試験もない。

当該先進医療における主な選択基準

- ・ 精神障害の診断と統計マニュアル(DSM-5)の双極性障害、抑うつエピソードの診断基準に合致する患者
- ・ 現在の抑うつエピソードにおいて、次にあげる薬物療法のいずれかを8週間以上投与しても反応しない患者
 - ①Lithium
 - ②Quetiapine
 - ③Olanzapine
 - ④Lamotrigine

予想される有害事象

- ・ 刺激部位の疼痛および不快感など