

先進医療B評価用紙(第2号)

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 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	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input 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、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input 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。 〔 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。 〕 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
内容： (先進性) 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。 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。 (概要) 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 μ s 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。 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。 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

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。

(別紙)

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B092)

評価委員 主担当：山本
副担当：掛江 副担当：大門 技術専門委員： —

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
申請医療機関の名称	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>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：うつ症状の評価尺度である MADRS を指標として、rTMS 開始 0wk と 4wk の総得点の変化量 ・ 副次評価項目：①急性期治療期間の 4wk 時点で寛解している患者における、観察期間中の再燃、再発までの日数 ②MADRS、HAMD17、PHQ-9、CGI、YMRS、EQ-5D、BACS、THINC-it の急性期治療期間および観察期間中の得点の変化 ③安全性評価項目等 ・ 予定試験期間：先進医療開始日から 2023 年 3 月 31 日 (登録期間：先進医療開始日から 2 年間)

	<p>・ 予定症例数 :</p> <p>同意取得患者数 (実刺激群 48 例、偽刺激群 48 名 計 96 名)</p> <p>目標症例数 (実刺激群 38 例、偽刺激群 38 名 計 76 名)</p>
--	--

【実施体制の評価】 評価者：山本

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
照会事項に対応して頂いたため、すべて適と評価した。	
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。）	

【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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 説明文書および同意書について、事前の指摘事項に対して所要の修正がなされたことを確認しました。 ・ 補償についても、適切に説明されていることを確認しました。 ・ 患者相談等の窓口が適切に設置されていることを確認しました。 	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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 ・ 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 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
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。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得患者数(実刺激群 48 例、偽刺激群 48 名 計 96 名) ・目標症例数 (実刺激群 38 例、偽刺激群 38 名 計 76 名) 	予定試験期間	先進医療開始日から 2023年3月31日 (登録期間：先進医療開始日から2年間)	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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。） 照会事項に対して適切に修正されたため、適と判断した。				

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は判断される場合は、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ますと、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と理解しています。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まます。

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)

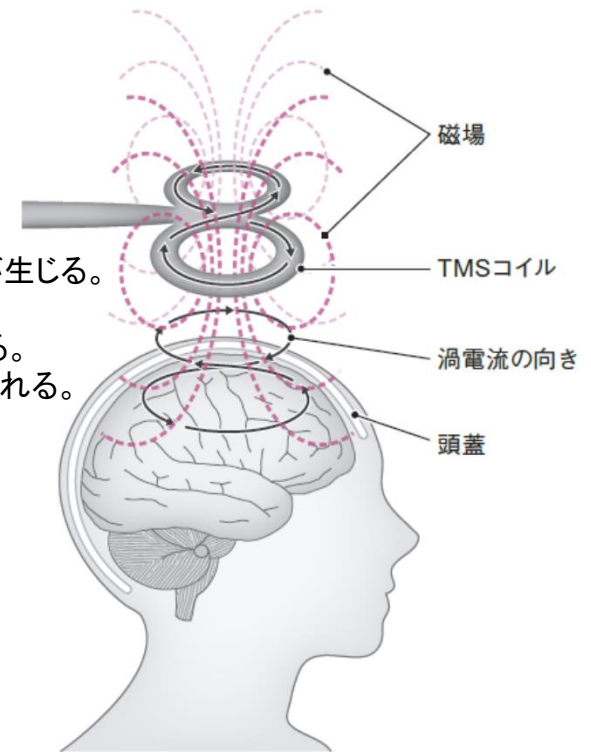
・ 5 同意説明文書 P. 3 4 本研究の実施方法及び参加いただく期間 2) 研究で用いる医薬品/医療機器/治療法について ●治療法について

以上

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) (MagPro R30, Magventure, Denmark)

- ✓ 非侵襲的に神経細胞を刺激する。
- ✓ 反復した刺激は皮質興奮性を変化させるため、精神神経疾患の治療に応用される。

1. コイルにパルス電流が流れる。
2. コイル周囲に磁場が生じる。
3. コイル平行面とは逆方向に渦電流が生じる。
4. 渦電流が神経軸索を刺激する。
5. 神経軸索に沿って電気信号が伝わる。
6. シナプスから神経伝達物質が放出される。
7. 次の神経細胞が興奮する。



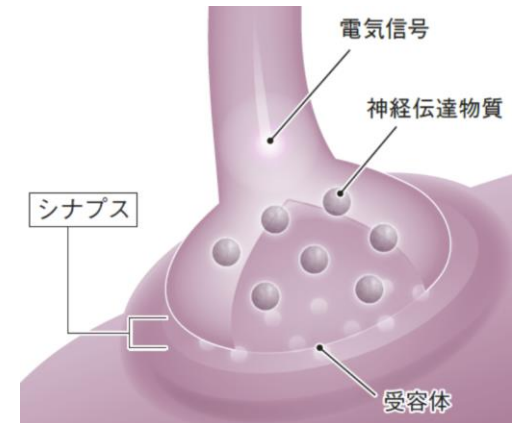
刺激コイル
トリートメントチェア



磁気刺激装置
コントロールパネル



コイル冷却装置



鬼頭伸輔(金原出版, 2016)

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：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
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

当該先進医療における

選択基準: 別添の実施計画書を参照

除外基準: 別添の実施計画書を参照

予想される有害事象: 刺激部位の疼痛および不快感など

治験と並行して先進医療を行う理由: 先進医療Bの対象群は、薬物療法に反応しない双極性うつ病であり、薬事承認申請を目指す単極性うつ病とは異なる。また、後者の有病率は約7%であるのに対し、双極性うつ病では0.7%であり、対象となる患者数が少なく、企業による開発が進まないため。

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。

【別添 1】「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」
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. 調整医療機関

- ・ 東京慈恵会医科大学附属病院

3. 協力医療機関

- ・ 慶應義塾大学病院
- ・ 京都府立医科大学附属病院

**【別添2】「自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」
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双極性障害の抑うつエピソード

効能・効果：

うつ症状の改善

**【別添 3】「自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」
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

(1) 選択基準

1. 精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、DSM-5) の双極性障害 (type I および type II を含む)、抑うつエピソードの診断基準に合致する患者。ただし、急速交代型である場合は対象から除外する。
2. 同意取得時において年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者
3. HAMD17 の総得点が 18 点以上の患者
4. 最近の抑うつエピソードが 3 年未満の患者
5. 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 (日本うつ病学会治療ガイドライン 双極性障害, 2017) この間、抗うつ薬は投与しない。

Lithium, 0.8mEq/L 以上の適切な血中濃度となる処方量/day

Quetiapine, 300mg/day

Olanzapine, 5-20mg/day

Lamotrigine, 200mg/day

被験者リクルートの方法：先進医療として公表することで被験者を募集する。加えて、外来で希望される患者をリクルートする。

【各選択基準の設定理由】

1. 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は、反復経頭蓋磁気刺激の有効性を評価するにあたり、対象集団として妥当とみなせるため。ただし、急速交代型である場合は、躁・軽躁転を呈する可能性が高いため、対象から除外する。
2. 対象集団として妥当なため。
3. 対象集団として妥当なため。HAMD17 を組み入れ基準として用いた理由としては、O' reardon らの先行研究や、一部の磁気刺激の研究では、HAMD17 を使って組み入れをして、MADRS を主評価項目として有効性を評価している。治療抵抗性双極性障害を対象とした鬼頭らのパイロット試験でも、HAMD17 を組み入れ基準で使用し、主要な有効性評価は、MADRS を使用している。組み入れ基準に HAMD17 を使用した理由は、大規模な rTMS の検証的試験 (O' reardon らの研究) の組み入れ基準と同一とすることで、比較、参照することができる。なお、有効性の評価として、HAMD17 を使用せず、MADRS を使用する理由としては、HAMD17 の方が睡眠の評価項目が多く、点数の配分が大きくなっている。一方、MADRS は、上述した、双極性障害、抑うつエピソードを対象としたビプレッソ徐放錠や、ほかの抗うつ薬の評価に使われるように、うつ病のコアな症状を評価するのに優れている。そこで、本試験デザインでも、同様に、HAMD17 を組み入れ基準とし、MADRS の変化量を主要評価項目に選択した。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こと、さらに、中等症以上の双極性うつ病を本試験の対象としているためである。
4. 対象集団として妥当なため。
5. 対象集団として妥当なため。

(2) 除外基準

1. 精神病エピソード、強迫性障害、外傷後ストレス障害（PTSD）、摂食障害の既往のある患者
2. 電気けいれん療法（ECT）、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）、迷走神経刺激（VNS）、脳深部刺激（DBS）、経頭蓋直流刺激（tDCS）などの先行治療を受けた患者
3. 妊娠している患者
4. てんかん等のけいれん性疾患の既往のある患者、および同既往の近親者（第1親等）がいる患者
5. 神経疾患、脳器質性障害の既往のある患者
6. 薬物あるいはアルコール依存症の患者
7. ペースメーカー、人工内耳、頭蓋内クリップなどの磁性体を有している患者
8. 重篤な代謝性疾患、内分泌疾患などの身体疾患の患者
9. 希死念慮の著しい患者（HAMD17の自殺の項目で3点以上）
10. けいれんの閾値を下げる薬物療法（例：神経弛緩薬および三環系抗うつ薬）を受けている患者
11. その他、研究代表医師・研究責任医師者が不相当と判断した患者

【各除外基準の設定理由】

- 1, 2. rTMS療法の有効性・安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 3, 5, 6, 8, 10. rTMS療法によるけいれん発作誘発のリスクが不明のため。
4. rTMS療法によるけいれん発作誘発のリスクが高い可能性があるため。
7. rTMS療法によって、磁性体が発熱する、位置がずれる可能性があるため。
9. 倫理的な観点から適当でないため。
11. rTMS療法の有効性・安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある、あるいは、rTMS療法の実施にあたって安全性・忍容性の観点から不相当な患者は対象集団から除外する。

【別添4】「自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」 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

<主要評価項目>

MADRS の急性期治療期間の 0wk と 4wk における総得点の変化量とする。

MADRS は、うつ病を対象とした患者のうつ症状を評価するスケールとして、医薬品、医療機器の治験、臨床研究の主要評価項目として汎用されており、妥当性のあるスケールである。本研究においても、治療抵抗性を示す大うつ病性障害のうつ症状を評価するための主要評価項目として採用した。なお、臨床的に意義のある総得点の変化量の目安としては、参考になる先行研究として、McGirr (2016)、Slotema (2010)、O'reardon (2007) の知見と比較検討する。

今般、国内で承認された、双極性障害、抑うつエピソード（治療抵抗性ではない）を対象としたビプレッソ徐放錠（クエチアピンフマル酸塩徐放錠）では、実薬のベースラインからの MADRS の変化量は-12、偽薬は-10 であり、有意な治療効果を認めている。

O'reardon らの臨床試験では、治療抵抗性のうつ病患者を対象としており、実刺激のベースラインからの MADRS の変化量は-6、偽刺激では-4 であった。うつ病を対象とした抗うつ薬の効果量は約 0.31 と報告されている。治療抵抗性うつ病を対象とした磁気刺激の効果量は 0.55 と報告されている。

<副次的評価項目>

急性期治療期間の 4wk の時点で寛解している患者において、観察期間中の再燃・再発までの日数を副次的評価項目とする。

双極性障害は、再燃・再発しやすい疾患であるため、本研究においても、各エピソードの再燃・再発までの日数を評価することは、rTMS の有効性を評価するうえで妥当であると判断した。

<ほかの評価項目>

急性期治療期間および観察期間中の反応率、寛解率、再燃・再発率を評価する。

MADRS、HAM-D17、PHQ-9、CGI、YMRS、EQ-5D、BACS、THINC-it の急性期治療期間および観察期間中の得点あるいは数値化したものを評価する。

医薬品、医療機器の治験でも、反応率、寛解率は評価項目として汎用されていること、また、双極性障害は再燃・再発しやすい疾患であるため、rTMS の有効性を評価するうえで妥当であると判断した。

<安全性評価項目>

有害事象のうち、比較的頻度の高く、急性期治療期間中にみられる、頭痛、刺激部位の疼痛、刺激部位の不快感、筋収縮は、rTMS 実施毎に確認する。また、希死念慮の有無（HAM-D17 の自殺の項目）、YMRS については、急性期治療期間および観察期間中を通して確認する。

rTMS 実施中、上述した副作用は比較的頻度が高いため、rTMS 実施ごとに確認することは、安全性評価項目として妥当であると判断した。希死念慮、YMRS については、個々の症例の中止基準に該当するため、安全性評価として妥当であると判断した。

これらの評価項目のうち、主要評価項目の MADRS について評価者信頼性の観点から各施設 2 名の経験豊富な評価者を設定し、同一被験者に対して原則同じ評価者が実施する。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り評価の一致度を確認する。

<統計解析方法>

1. 統計ソフト

統計解析に関しては、SPSS、あるいは、フリーソフトウェアのRを用いる。なお、この統計ソフトが更新された場合は、更新されたものを用いる。

検定は評価項目ごとに両側検定、有意水準 5%とする。

2. 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、無作為割り付け化された全ての患者から実刺激あるいは偽刺激の未実施例を除いた全て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として試験実施計画書に適合した対象集団 (PPS, per protocol set) とする。なお、試験実施計画書に適合した集団は以下に定義する適格例の全例とする。

症例の分類の定義

適格例：登録基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例

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

中止症例、欠損値などのデータの取り扱い

中止症例のデータの取り扱い

FAS については、中止時期によらず中止時点まで実際に測定された値を評価に用いる。

PPS については、中止時期が治療開始から 4 週間未満である場合は、欠測値として取り扱う。中止時期が 4 週以降である場合は、実際の測定値を用いる。

欠損値のデータの取り扱い

主要評価項目である MADRS の総得点は、mixed-effects models for repeated measures (MMRM) 解析を主解析とする。また、感度分析のために、欠損が生じた時点までの測定値のうち、最後に測定された値で欠損値を代用し、評価を行う (Last observation carried forward: LOCF) とともに、実際に得られている観測値のみで解析を行う (Observed case analysis: OC)。

副次的評価項目である観察期間中の再燃・再発までの日数は、最終評価日をもって再燃・再発までの日数として代用する。

ほかの評価項目である反応率、寛解率、再燃・再発率、および、MADRS (主要評価項目の 4wk 以降)、HAMD17、PHQ-9、CGI、YMRS、EQ-5D、BACS、THINC-it は、欠測値は欠測のままとし、実際に得られている観測値だけで解析する (OC, observed case analysis)。

上記以外の欠測値、データの取り扱いは、研究代表者、生物統計家、解析担当者で協議、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。開錠はデータの固定後に行う。

分析方法

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全ての項目について、実刺激および偽刺激ごとに、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全ての項目について、実刺激および偽刺激ごとに、評価項目ごとに、カテゴリーの集計を行う。

研究参加者の年齢、性別、利き手、発症年齢、罹病期間、抑うつ・躁・軽躁エピソードの回数、反応を示さなかった抗うつ薬の数、ベースラインの MADRS、HAMD17、PHQ-9、CGI、YMRS、EQ-5D、BACS、THINC-it などのデータは上記に従い、実刺激群、偽刺激群ごとに集計を行う。

主要評価項目の解析

MADRS の急性期治療期間 0wk から 4wk までの総得点の変化量は、MADRS の 0wk の総得点、年齢、施設を共変量とし、偽刺激群を比較対象として、MMRM 共分散分析（Analysis of covariance: ANCOVA）を用いて解析する。感度分析として、LOCF 共分散分析（Analysis of covariance: ANCOVA）および OC ANCOVA を実施する。

副次的な解析として、0wk から 4wk までの MADRS の総得点の変化量は、Wilcoxon の順位和検定を用いて解析する。

<副次的評価項目>

急性期治療期間の 4wk の時点で寛解している患者において、観察期間中の 0wk から終了日までの再燃・再発までの日数は、カプランマイヤー法、ログランク検定を用いて解析する。

急性期治療期間の 4wk の時点で寛解している患者において、観察期間中の 0wk から終了日までの再燃・再発までの日数は、MADRS の 0wk の総得点、年齢、施設を共変量とし、Cox 比例ハザード回帰分析を用いて解析する。

<ほかの評価項目>

急性期治療期間および後観察期間中の反応率、寛解率、再燃・再発率は、それぞれ、MADRS の 0wk の総得点、年齢、施設を共変量としロジスティック回帰分析を用いて解析する。副次的な解析として、Fisher の正確な検定を適用する。

MADRS、HAMD17、PHQ-9、CGI、YMRS、EQ-5D、BACS、THINC-it の急性期治療期間の 4wk と観察期間の 28wk の評価時点で、Wilcoxon の順位和検定を用いて、実刺激群と偽刺激群の比較を行う。

有害事象について

rTMS 開始後に発現した以下の事象について、急性期治療期間および、観察期間の期間ごとの発現例数、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 rTMS を 1 回以上実施した研究対象者とする。

発現率の分母は、急性期治療期間では安全性解析対象集団とする。

観察期間では安全性解析対象集団のうち、観察期間に移行した研究対象者数とする。

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。

- ・ 有害事象
- ・ 関連性のある有害事象

- ・ 重症度別有害事象
- ・ 重症度別関連性のある有害事象
- ・ 重篤な有害事象
- ・ 関連性のある重篤な有害事象
- ・ rTMS 中止に至った有害事象
- ・ rTMS 中止に至った関連性のある有害事象

有害事象ごとに実刺激群と偽刺激群の発現例数、発現率を算出、一覧表を作成し、両群をカイ二乗検定あるいは Fisher の検定を用いて比較・検討する。

中間解析について

本試験では実施しない。

**【別添5】「自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」
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

先進医療開始日から 2023 年 3 月 31 日

（研究対象者登録締切日：先進医療開始日から 2 年間）

予定症例数

同意取得患者数

実刺激群 48 例、偽刺激群 48 名 計 96 名 (1:1 randomization)

目標症例数

実刺激群 38 例、偽刺激群 38 名 計 76 名 (1:1 randomization)

既の実績のある症例数：

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 71 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	双極性障害（抑うつエピソード）	（自） 2016 年 5 月 17 日 （至） 2016 年 7 月 13 日	改善	右前頭前野への低頻度反復経頭蓋磁気刺激を行った。治療開始前の HAMD 17 は 18 点、治療後 6 点、3 か月後 1 点と減少し、寛解に至った。
整理番号 2 年齢 51 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	双極性障害（抑うつエピソード）	（自） 2016 年 7 月 28 日 （至） 2016 年 10 月 27 日	改善	右前頭前野への低頻度反復経頭蓋磁気刺激を行った。治療開始前の HAMD 17 は 19 点、治療後 0 点、3 か月後 2 点と減少し、寛解に至った。
整理番号 3 年齢 32 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	双極性障害（抑うつエピソード）	（自） 2016 年 10 月 18 日 （至） 2016 年 12 月 28 日	改善	右前頭前野への低頻度反復経頭蓋磁気刺激を行った。治療開始前の HAMD 17 は 18 点、治療後 6 点、3 か月後 9 点と減少し、寛解に至った。

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 歳 性別 男・女		（自） 年 月 日 （至） 年 月 日		
整理番号 2 年齢 歳 性別 男・女		（自） 年 月 日 （至） 年 月 日		
整理番号 3		（自）		

年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
----------------	--	-----------------------	--	--

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

先進医療開始日から 2023 年 3 月 31 日

(研究対象者登録締切日：先進医療開始日から 2 年間)

研究の工程と期間

研究開始日 (公開データベース登録、情報公表日)：先進医療開始日

研究対象者登録期間：先進医療開始日～2 年間

最終患者観察終了日：研究対象者登録締切日から 32 週後

(観察期間：先進医療開始日～2 年+32 週後)

データ固定期間：先進医療開始日の 2 年+32 週後～4 ヶ月間

データ解析期間：先進医療開始日の 3 年後～6 ヶ月間

総括研究報告書提出日：2023 年 3 月 31 日

同意取得患者数

実刺激群 48 例、偽刺激群 48 名 計 96 名 (1:1 randomization)

目標症例数

実刺激群 38 例、偽刺激群 38 名 計 76 名 (1:1 randomization)

※Slotema ら (2010) のメタ解析によると、本研究で用いる介入条件である右前頭前野への低頻度刺激の効果量は、0.82 (Hedges' g) であった。McGirr らのメタ解析は、本研究の対象集団に近い双極性障害の抑うつエピソードであり、右前頭前野への低頻度刺激の効果量は、0.48 (RD) であった。併用薬については、参考となる先行研究はないため、上記の 2 つの効果量から、0.65 と見積もった。なお、効果量 0.65 の臨床的意義としては、既存の抗うつ薬の効果量が 0.4 程度、また、すでに承認されている左前頭前野への高頻度刺激の反復経頭蓋磁気刺激の効果量が 0.50 程度であることから、本研究の介入として 0.65 程度の効果量から見積もった対象者数にて偽刺激と比較した実刺激の有効性を示すことで、治療法としても臨床的に意義があり有用であると考えられる。目標症例数は効果量=0.65 と設定し、サンプルサイズを算出した。研究の説明文書を用いて同意を取得した患者から、登録基準および除外基準、特に後述する SCID-I および HAMD17 によって、本研究の二重盲検期間に入るものは 80% と判断した。したがって、サンプルサイズに $1/(1-0.20)$ を乗じて、同意取得患者数を各群 48 例、計 96 例と設定した。

共同研究として、4 施設を予定しているため、目標症例数は、1 施設 24 例、研究期間 2 年、1 施設当たりの年間目標症例数は 12 例となる。

【別添6】「自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」 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

<目的>

薬物療法に反応しない治療抵抗性を示す双極性うつ病を対象に反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）による介入を行い、モンゴメリーアスバーグうつ病評価尺度を主要評価項目として偽刺激を対照比較し、その有効性と安全性を検討する。

●Primary endpoint :

rTMSによる双極性うつ病患者の治療効果を明らかにする

●Secondary endpoint :

rTMS治療への反応率、寛解率、rTMS後の再燃・再発率や再燃・再発までの期間、気分症状や認知機能評価の変化等を明らかにする。

<意義>

双極性うつ病は、抑うつエピソード、躁病エピソード、軽躁エピソードからなる気分障害であり、その再発率は高く、慢性の経過をたどることが多い（Judd et al., 2002; Judd et al., 2003）。また、自殺のリスクが高いことでも知られる（Holma et al., 2014）。双極性うつ病は、その経過中抑うつエピソードの占める期間が最も長く（Judd et al., 2002; Judd et al., 2003）、多くの患者はうつ状態で過ごす。日本うつ病学会の治療ガイドラインでは、双極性うつ病の抑うつエピソードの治療では、気分安定薬や非定型抗精神病薬、具体的にはクエチアピン、リチウム、オランザピン、ラモトリギンが推奨されているが、実際の臨床では、薬物療法に反応せず、抑うつエピソードが遷延し、治療に難渋することが多い。さらに、その他の推奨された治療法としてリチウムとラモトリギンの併用、電気けいれん療法が推奨されている。電気けいれん療法は静脈麻酔薬と筋弛緩薬などの前処置をするほか、健忘などの記憶障害を生じることがある。このように、治療抵抗性を示す双極性うつ病への治療法は、医療ニーズが高いにもかかわらず、利用可能かつ有用な治療の選択肢は限られている。

経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation: TMS）はコイルに瞬間的に電流を流し周囲に形成される変動磁場を伴う渦電流によって生体を刺激する技術である。規則的な刺激を反復して行うものを反復経頭蓋磁気刺激（repetitive TMS : rTMS）と呼び、高頻度刺激は皮質興奮性に対して促進的に作用し（Kito et al., 2008）、1Hzの低頻度刺激は抑制的作用をすることが知られている（Kito et al., 2011）。わが国でも、2017年9月、治療抵抗性の大きいうつ病性障害（単極性うつ病、以下うつ病）の治療法として承認された。

治療抵抗性を示すうつ病を対象とした臨床研究は多数あるが、双極性うつ病のみを対象としたものは少ない。うつ病と双極性うつ病が混在したランダム化二重盲検比較試験をもとに、双極性うつ病への有効性を評価した研究では、質的基準を満たした19編の臨床試験に組み入れられた計181名の双極性うつ病患者に対して、系統的メタ解析が行われた（McGirr et al., 2016）。その結果、実刺激群の反応率は44.3%、偽刺激群では25.3%であり、実刺激群の治療効果が示された（McGirr et al., 2016）。治療必

要数 (Number Needed to Treat: NNT) による有効性の比較では、偽刺激群を対象とした実刺激群の NNT は 6 (95%CI: 4-15)、左前頭前野への高頻度刺激の NNT は 7 (95%CI: 4-112)、右前頭前野への低頻度刺激の NNT は 3 (95%CI: 2-6) であり (McGirr et al., 2016)、右前頭前野への低頻度刺激がより有効である可能性が示唆された。

共同研究者でもある鬼頭らのグループは、日本うつ病学会治療ガイドラインの推奨する薬物療法の反応しない双極性うつ病に対して、右前頭前野への低頻度刺激を行う予備的な研究を行い、その有効性を報告した (Kito et al., 2017)。また、低頻度刺激は、標準的な刺激方法である左前頭前野への高頻度刺激と比較し、忍容性や安全性において優れていることが期待される。したがって、双極性うつ病の治療オプションとして右前頭前野への低頻度刺激は有用であると考えられる。この研究では、先進医療制度を利用し、薬物療法に反応しない双極性うつ病を対象に、右前頭前野への低頻度刺激の有効性と安全性を検証し、最終的には新規治療法の保険収載を目指している。

<研究デザイン>

ランダム化二重盲検偽刺激対照比較試験

本研究デザインについて、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した。

<目標症例数および設定根拠>

同意取得患者数

実刺激群 48 例、偽刺激群 48 名 計 96 名 (1:1 randomization)

目標症例数

実刺激群 38 例、偽刺激群 38 名 計 76 名 (1:1 randomization)

※目標症例数は、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$ とし、Effect size = 0.82 (Slotema et al., 2010) をもとに、Effect size = 0.65 と設定し、サンプルサイズ ($n=38$) を算出した。研究の説明文書を用いて同意を取得した患者から、登録基準および除外基準、特に後述する SCID-I および HAMD17 によって、本研究の二重盲検期間に入るものは 80% と判断した。したがって、サンプルサイズに $1 / (1 - 0.20)$ を乗じて、同意取得患者数を各群 48 例、計 96 例と設定した。

共同研究として、4 施設を予定しているため、目標症例数は、1 施設 24 例、研究期間 2 年、1 施設当たりの年間目標症例数は 12 例となる。

<比較する治療群の概要>

実刺激群 : Lithium, quetiapine, olanzapine, lamotrigine などの薬物療法に右前頭前野への低頻度の実刺激を併用する。

偽刺激群 : Lithium, quetiapine, olanzapine, lamotrigine などの薬物療法に右前頭前野への低頻度の偽刺激を併用する。

<介入条件と実施方法>

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) には、Mag Pro R30 (Magventure, Denmark) を使用して実施する。

刺激条件は、刺激頻度 1Hz、刺激強度 120%MT、刺激時間 1,800 秒、刺激回数 1,800 回 (30 分) とし、右前頭前野への低頻度刺激を週 5 日、4 週間行う。

刺激コイルは Cool-B65 A/P (Magventure, Denmark) を使用する。同コイルは臨床研究用に開発されたもので、内蔵されたシステムにより盲検下にて実刺激あるいは偽刺激に割り付けることが可能である。なお、実刺激と偽刺激に関する詳細は後述する。これらの機器は、取扱説明書の手順に従って操作する。

<症例登録と割付方法>

症例登録および各刺激群への割り付けは、中央一括方式とし割り付け担当者が行う（具体的な手順は下記）。割り付け担当者は、登録された症例の適格性を確認後、症例登録順に割り付け表（対応表）にしごたい各刺激群に割り付け、症例登録番号と 6 桁の患者コードを記載した登録確認書を発行する。割り付け表は中央で保管し、研究代表者及び研究分担者には開示しない。盲検解除は緊急時に該当する症例について以下に定める手順により行う場合を除いて、試験が終了し、データが固定された後に行う。

1. 研究対象者のリクルートおよび IC 取得を担当するものは、対象として選定した患者について、文書による同意を取得後、登録・除外基準に必要な評価を実施する (SCID-I、HAMD)
2. 所定の事項を記入した症例登録書を、割り付け担当者に送付し、登録および割り付けの申し込みを行う。
3. 割り付け担当者は、研究対象者の条件を確認後、事前に作成された割り付け表に基づき、症例登録番号と 6 桁の患者コードを登録確認書に記入し、各医療機関の研究担当者宛に返送する。

※割り付け登録申し込み先：データマネジメント担当（代表：波多野賢二）：dm-touroku@ncnp.go.jp
メール以外の連絡先 042-341-2711（代表）内線 7292 受付時間：平日 8：30～17：15

4. 各医療機関の研究担当者は、割り付け担当者から症例登録番号と患者コードなどが記載された登録確認書を受領する。

割り付けには、ブロックランダム化 (Block Randomization) を用いる。Magventure 社が 6 桁の患者コードが記載された割り付け表（対応表）を作成し、割り付け担当者はその割り付け表をもとに実刺激群と偽刺激群に割り付けを行う。割り付け担当者および匿名化作業を行う個人情報管理補助者は、研究対象者のリクルート及び IC 取得、介入および精神医学的及び神経心理学検査の実施は行わない。

エマージェンシーキーの管理・盲検解除手順

盲検解除用のエマージェンシーキーは割り付け担当者が保管し、症例の緊急時を除き開示しない。緊急時とは、有害事象が発生し、実刺激であるか否かにより対処法が異なる場合、および、重篤な有害事象（死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のために入院もしくは入院期間の延長が必要となるもの、永続的または重篤な障害・機能不全に陥るもの）に該当するものとする。後治療方法を決定するための盲検解除は行わない。緊急事態が発生した場合は、研究代表者にその旨を連絡し、研究代表者は割り付け担当者に当該患者の患者コードと研究担当者名を伝える。割り付け担当者は当該症例についてのみ盲検解除を行い、当該症例の研究担当者に割り付けられた治療法を伝える。効果安全評価委員会を開催し、重篤な有害事象に該当する場合は、試験の継続の可否について研究代表者および研究責任医師で協議、決定する。

<研究に用いる医薬品・医療機器、治療等の情報>

実刺激と偽刺激の実施は、患者ごとに割り付けられた6桁の患者コードをrTMS実施者が磁気刺激装置本体のパネルから入力すると、あらかじめ割り付けられた6桁の患者コードから内蔵されたシステムにより、実刺激か偽刺激が選択される。したがって、患者だけではなく、実施担当者にも患者に与えられている刺激が実刺激か偽刺激かは判断できない。実刺激と偽刺激では、頭皮に設置された刺激電極から磁気刺激と同期した知覚刺激が与えられるため、刺激感覚からは判断できない。偽刺激は、実刺激と同じ知覚刺激が与えられるが、脳実質に到達する十分な磁気刺激が生じない。こうしたシステムにより、偽刺激を比較対象とした盲検性が担保される。また、患者ごとに与えられた実刺激あるいは偽刺激の記録は、磁気刺激装置本体に保存されるため、データを固定した盲検解除後に確認することはできる。

これらの機器は取扱説明書P16～の手順に従って操作する。以下に位置決めの要約を示す。

ステップ1 治療キャップの選択と位置

被験者に適したサイズのキャップを選択し、被験者に被ってもらい、鼻根点からキャップの先端までの距離を測りキャップに記載する。

ステップ2 運動閾値の決定と位置決め

運動閾値は短母指外転筋の収縮が観察されるのに必要な最小シングルパルスTMSエネルギーである。被験者に治療用の椅子へ腰掛けてもらう。運動皮質の領域は頭を中心線（頭頂 Cz）から約5cm下で両耳を結んだ線上にある。コイルを、取扱説明書P19を参考に右の運動皮質に当てる。MagProの強度を70%にしてシングル刺激を行う。正しい位置を見つけ、運動閾値を決定する。その位置から側矢状平面上の5cm前が右背外側前頭前野と定義される。位置が決まったところでキャップにペンでマーキングして次回以降のセッションでも同じ位置に設置できるようにする。

<試験薬の用法・用量、投与方法又は試験機器の適用方法>

実刺激群と偽刺激群の治療の概要は以下のとおりである。

・実刺激群

Lithium, Quetiapine, Olanzapine, Lamotrigineなどの薬物療法に、右前頭前野への低頻度の実刺激を併用する。実刺激の条件については、<介入条件と実施方法>に記載した。

・偽刺激群

Lithium, Quetiapine, Olanzapine, Lamotrigineなどの薬物療法に、右前頭前野への低頻度の偽刺激を併用する。

<併用薬・併用療法についての規定>

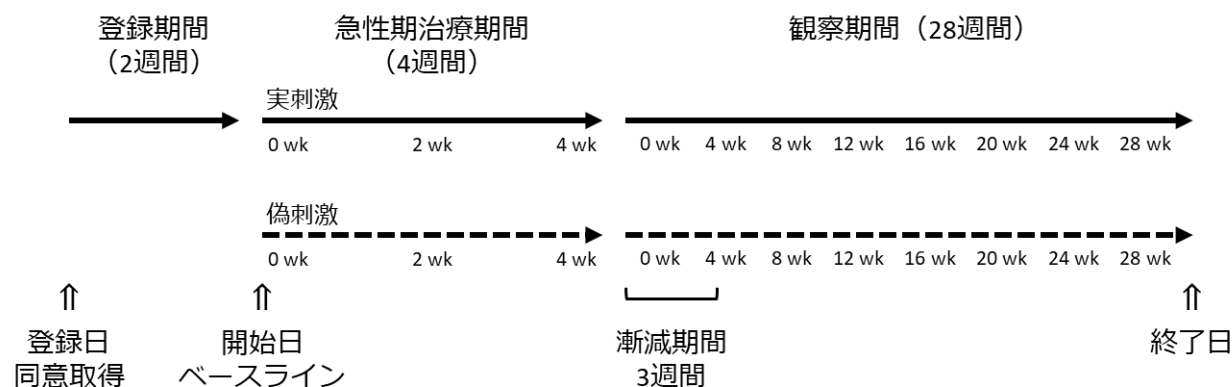
試験開始前より投与されていたLithium (0.8mEq/L以上の適切な血中濃度となる処方量/day)、Quetiapine (300mg/day)、Olanzapine (5-20mg/day)、Lamotrigine (200mg/day)などの薬物療法および精神療法は原則として試験期間中も同一条件（用量、投与回数、時間、頻度など）にて継続してもよい。なお、上記に加えて試験期間中に向精神薬で併用可能なものは、頓用薬としてのeszopiclone最大3mg、lorazepam最大3mg、zolpidem最大10mg（いずれも規定用量）とする。

併用禁止療法として有効性の評価に重大な影響を及ぼすため、試験期間中、電気けいれん療法は禁止する。

ただし、緊急時にはこの限りではない。

<研究概要>

患者は、1:1 の割合で、実刺激群あるいは偽刺激群に割り付けられる。4 週間の急性期治療期間では、週 5 日 rTMS を実施する。急性期治療期間の後、観察期間に移行する。観察期間では、最初の 1 週目に週 3 日、2 週目に週 2 日、3 週目に週 1 日と rTMS の治療日数を漸減する。なお、介入の 4 週前から急性期治療期間は服用している薬物療法は変更を認めない。



<評価項目およびスケジュール>

【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
- ② 心理検査項目：対面で行なう評価（面接）
 1. DSM-4 I 軸障害診断構造化面接
(Structured Clinical Interview for DSM-4-TR Axis I Disorder: SCID-1)
 2. ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton's Rating Scale for Depression; HAM-D)
 3. 日本語版モンゴメリー/アスベルグうつ病評価尺度
(Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale: MADRS)：主要評価項目
 4. ヤング躁病評価尺度日本語版 (Clinical Evaluation of Manic Disorders by Japanese version of Young Mania Rating Scale; YMRS-J)
 5. 臨床全般印象度 (CGI)
- ③ 心理検査項目：自記式で行なう評価（質問紙）
 1. Patient Health Questionnaire (PHQ-9)
 2. EQ-5D
- ④ 心理検査項目：認知機能検査
 1. 統合失調症認知機能簡易評価尺度
(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version (BACS 日本語版))
 2. THINC-it

研究の説明および同意取得後に下記のスケジュールで実施する。

個々の症例の中止基準に含まれる HAM-D17 の自殺の項目、YMRS については、rTMS の実施毎に評価する。観察期間では、上記に加えて、訪問日には、DSM-5 の抑うつ・躁・軽躁エピソードの有無を確認する。

<有害事象と副作用の確認>

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こととする。内容、発現日、消失日、程度、処置、転帰、重篤性評価、rTMS との関連性等をカルテおよび症例報告書に記載する。rTMS 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。

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。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。また、rTMS 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。

頭痛等、rTMS の刺激に起因する不具合が生じた場合には、刺激の最適部位から前後左右(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 治療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・躁転が生じた場合には、rTMS 治療を中止し、必要に応じて適切な薬物療法の導入を検討する。

有害事象の用語には、MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J:ICH 国際医薬品用語集日本語版)を用い、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：無処置で rTMS 実施継続可能な状態

中等度：何らかの処置により rTMS 実施継続可能な状態

重度：rTMS を中止あるいは中止すべき状態

各実施医療機関の研究責任医師は、特定臨床研究にかかる疾病等及び不具合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、研究代表医師に当該疾病等及び不具合に係る情報を報告する。また、研究分担医師は当該疾病等及び不具合に係る情報を速やかに自分の医療機関の研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、定められた期間内に当該特定臨床研究の実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い、速やかに当該特定臨床研究の実実施医療機関の研究責任医師に報告し、当該疾病等に係る情報を共有する。また、研究代表医師は、同時に、未承認機器の製造販売をしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行う。また、重篤な疾病等及び不具合の報告手順及び定められた期間については「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。

未承認機器を用いた特定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、研究代表医師は、当該特定臨床研究に用いる医療機器の不具合の発生であって、当該不具合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、病院長に報告の上、これを知った日から 30 日以内に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、研究代表医師は、同時に被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

<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：急性期治療期間の 0 wk の HAMD17 の総得点から、50%以上減少する、あるいは、HAMD17 の総得点が 12 点以下を反応と定義する。

寛解：HAMD17 の総得点が 7 点以下を寛解と定義する。

再燃・再発：急性期治療期間において寛解後、DSM-5 の抑うつエピソードの診断基準に合致する、あるいは、躁病エピソードに合致する、軽躁病エピソードに合致するものを再燃・再発と定義する。なお、再燃とは、寛解後半年以内の病状悪化、再発とは、寛解から半年以上経過してからの病状悪化と定義する

【別添7】「自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」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）

先進医療名及び適応症：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（精神科/精神神経科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（精神科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 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講習会受講者であること。 うつ病患者を含む当該技術の経験症例数が5例以上であること。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（精神科/精神神経科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：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 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）	<input type="checkbox"/> 要（看護師、臨床検査技師の配置）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（400床以上）・不要
看護配置	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（精神科/精神神経科）・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： （臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ <input type="checkbox"/> 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）	医療機関として、うつ病患者を含む当該技術の経験症例数が5例以上であること、うつ症状および躁症状の増悪時に対応できること（精神科病床への入院等）、けいれん発作時に対応できること

	(院内連携等)
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 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、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。