

平成 29 年 7 月 14 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局  
医 療 機 器 審 査 管 理 課

## 審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具  
[一般的名称] 経頭蓋治療用磁気刺激装置  
[販 売 名] NeuroStar TMS 治療装置  
[申 請 者] Neuronetics, Inc.  
[申 請 日] 平成 26 年 8 月 29 日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成 29 年 7 月 14 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 3 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

1. うつ病に関する十分な知識・経験を有する医師によって、関連学会が策定した適正使用指針を遵守できる医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品が 1 に掲げる医師により適正に使用されるよう、講習等の必要な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 29 年 6 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [ 類 別 ] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [ 一般的名称 ] : 経頭蓋治療用磁気刺激装置 (新設予定)
- [ 販 売 名 ] : NeuroStar TMS 治療装置
- [ 申 請 者 ] : Neuronetics, Inc.
- [ 申請年月日 ] : 平成 26 年 8 月 29 日
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第二部

## 審査結果

平成 29 年 6 月 28 日

- [ 類 別 ] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [ 一般的名称 ] : 経頭蓋治療用磁気刺激装置 (新設予定)
- [ 販売名 ] : NeuroStar TMS 治療装置
- [ 申請者 ] : Neuronetics, Inc.
- [ 申請年月日 ] : 平成 26 年 8 月 29 日 (外国製造医療機器製造販売承認申請)

### 審査結果

「NeuroStar TMS 治療装置」(以下「本品」という。)は、反復経頭蓋磁気刺激 (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation。以下「rTMS」という。)により、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない成人のうつ病の治療を行う治療装置である。本品は、コイルに流す電流によって形成される磁場変動に伴う誘導電流により、主として大脳皮質の神経軸索を低侵襲的に刺激し、大脳皮質の活動性を変化させることで治療を行う。

非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、性能を裏付ける試験並びに使用方法を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験成績に関する資料として、米国で実施された多施設共同の前向き無作為化比較対照試験 (OPT-TMS 試験第 I 期。以下「主要臨床試験」という。)の成績が提出された。主要臨床試験は、十分な効果が認められなかった抗うつ剤治療の施行回数が 1~4 回のうつ病患者 190 例 (本品群 92 例、シャム群 98 例)を対象に実施された。

有効性については、主要評価項目である HAMD24 スコア<sup>i</sup>に基づく寛解率 (寛解は HAMD24 スコアが評価時点 2 連続で 9 以下又は最終評価時に 3 以下を寛解と定義)について、シャム群に対する本品群の優越性が示された (本品群 14.1%、シャム群 5.1%、 $p=0.0149$ )。通常、抗うつ剤の治療における主要評価項目としては HAMD 又は MADRS<sup>ii</sup>の変化量が推奨されているが、FDA の rTMS に関するガイダンス<sup>1</sup>において寛解率は、主要評価項目の一つとして位置づけられている。また、寛解とするカットオフ値について、各種文献報告及び治療の基準と比較し妥当と考えられることから、副次評価項目の結果を併せて評価すること

<sup>i</sup> 24-Item Hamilton Rating Scale for Depression。ハミルトンうつ病評価尺度と呼ばれ、24 項目の質問票によるスコアで、うつ病の評価に標準的に用いられる。

<sup>ii</sup> Montgomery-Asberg Depression Rating Scale。Montgomery Asberg うつ病評価尺度と呼ばれ、10 項目の質問票によるスコアで、うつ病の評価に標準的に用いられる。

で、寛解率を本品の有効性を評価する主要評価項目として取り扱うことは妥当であると判断した。副次評価項目として設定された MADRS スコアの変化量及び MADRS スコアに基づく寛解率について本品群のシャム群に対する有意差が認められたことから、主要臨床試験において、本品の有効性は示されたと判断した。

安全性については、主要臨床試験において死亡及び痙攣の発作は認められず、有害事象により中止となった症例は認められなかった。頭痛及び適用部位の疼痛は比較的高頻度で認められたが、治療中止に至った症例は認められなかった。痙攣は、rTMS 治療における既知のリスクとして報告されているが発生率は低く、主要臨床試験においては痙攣の発生は認められなかった。本品の市販後の安全性情報では 6 例の痙攣の報告があり、いずれも重篤な有害事象に結びつく症例は認められなかった。しかしながら、痙攣は重篤な転帰につながるリスクと考えられることから、添付文書及び適正使用指針において痙攣発作のリスクが高い症例に本品を使用する際の注意喚起をすることが妥当と判断した。

本品には全身性の副作用の発現の可能性が低いなど、限定的ではあるが、増強療法及び電気けいれん療法に比較して利点もある。一方、本品の治療にあたっては時間的な制約という課題があり、頻回な外来通院又は一定期間の入院が必要にも関わらず、増強療法と比較し治療効果が高いとはいえない点がある。このため、本品の治療期間中には治療効果を評価し、本品の有効性が乏しいと考えられる患者にはリスク・ベネフィットバランスを考慮して治療継続の可否を判断する必要があると判断した。以上より、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない場合に限り、成人のうつ病患者における治療の選択肢の一つとして本品を医療現場へ提供することは、臨床的意義が認められると判断した。

以上、専門協議での議論を踏まえた独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

本品はパルス磁場を用いて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（既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない場合に限る）の治療に用いる。

#### 承認条件

1. うつ病に関する十分な知識・経験を有する医師によって、関連学会が策定した適正使用指針を遵守できる医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品が 1 に掲げる医師により適正に使用されるよう、講習等の必要な措置を講ずること。

## 審査報告

平成 29 年 6 月 28 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [ 一般的名称 ] : 経頭蓋治療用磁気刺激装置 (新設予定)
- [ 販売名 ] : NeuroStar TMS 治療装置
- [ 申請者 ] : Neuronetics, Inc.
- [ 申請年月日 ] : 平成 26 年 8 月 29 日 (外国製造医療機器製造販売承認申請)
- [ 申請時の使用目的 ] : 本品はパルス磁場を用いて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、抗うつ薬では十分な改善が得られなかった成人患者の大うつ病性障害の治療に用いる。

### 2. 審議品目の概要

「NeuroStar TMS 治療装置」(以下「本品」という。)は、反復経頭蓋磁気刺激 (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation。以下「rTMS」という。)により、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない成人のうつ病患者の治療を行う治療装置である。本品は、コイルに流す電流によって形成される磁場変動に伴う誘導電流により、主として大脳皮質の神経軸索を低侵襲的に刺激し、大脳皮質の活動性を変化させることで治療を行う。

本品は、パルス磁場を発生させる本体、患者治療台であるトリートメントチェア、患者の頭部を支持するヘッドサポートシステム、コイルカバー (センスター)、治療用パック及び患者データベースソフトウェアであるトラックスターから構成される (図 1~図 3)。本体は、磁場を発生するトリートメントコイル (以下「コイル」という。)、ディスプレイ、モバイルコンソール等から構成される。コイルカバー (センスター) は、コイルに取り付けられる単回使用のカバーであり、患者の頭部にコイルが適切に配置されていることを検出するセンサー及び磁場を検出するセンサーを有している (図 2)。治療用パックは、患者の運動閾値 (Motor Threshold。以下「MT」という。)の探索及び治療中の位置確認に用いるヘッドポジショニングストラップ、ヘッドクッションシート及びサイドパッドシート、並びに治療時の音から患者の耳を保護するために用いる耳栓から構成される (図 3)。

本品の治療は、左背外側前頭前野 (以下「治療ターゲット」という。)を標的として患者の頭部にコイルを設置して経頭蓋的に磁気刺激を与える (図 4)。コイルの設置位置及び磁気刺激強度は患者ごとに異なり、親指の攣縮を誘発させる運動野を探索して決定する。

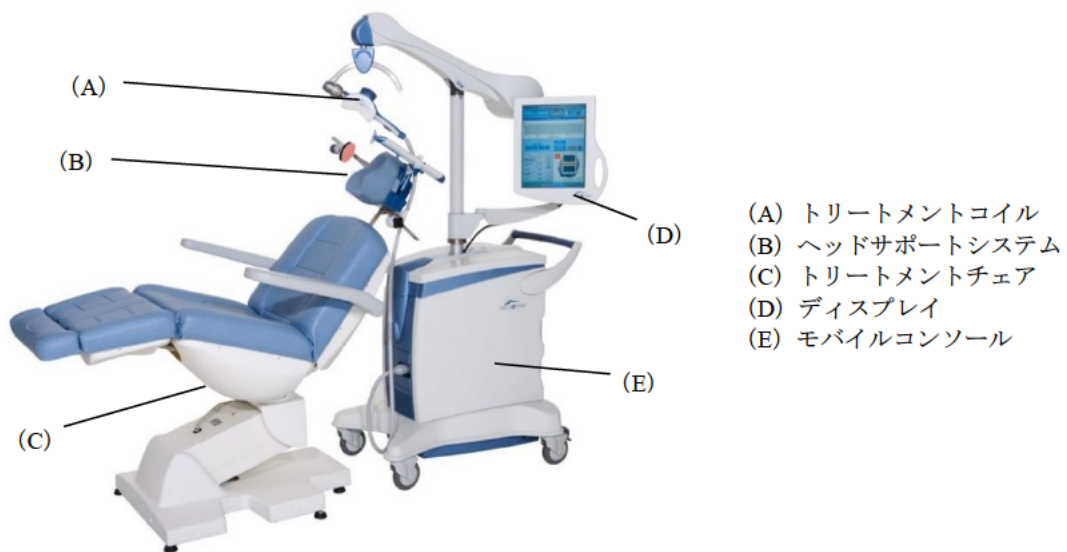
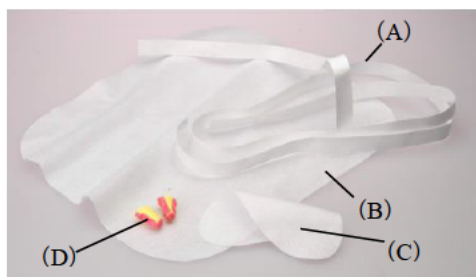


図 1 本品の外観



コイルに取り付けた状態

図 2 コイルカバー（センスター）



(A) ヘッドポジショニングストラップ  
 (B) ヘッドクッションシート  
 (C) サイドパッドシート  
 (D) 耳栓

図 3 治療用パック



図 4 治療のイメージ図

### 3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。また、本申請は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の施行前に受け付けられた承認申請であるため、添付資料は薬事法施行規則第 40 条第 5 号に基づく構成となっている。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 起原又は発見の経緯

うつ病の症状は、抑うつ気分、興味又は喜びの著しい喪失、体重又は食欲の変化、睡眠障害、無価値感、自責感、自殺念慮、自殺企図、疲労感、気力の減退、思考力や集中の減退、決断困難、精神運動性の焦燥又は抑制等であり、その重症度により軽症、中等症、重症に分類される。これらに対し、薬物療法としては種々の抗うつ剤の単剤療法及び抗うつ剤と他の向精神薬を組み合わせた増強療法等が行われ、精神療法としては認知行動療法等が実施されている。しかし、抗うつ剤治療に対する抵抗性は臨床においてよく見られる問題である<sup>2</sup>。

2011 年の本邦におけるうつ病患者数は約 95.8 万人と報告されている<sup>3</sup>。2012 年には、そのうちのおよそ 3 人に 1 人が薬物治療抵抗性を示すとの報告があり、薬物治療抵抗性の患者の多くは抗うつ剤治療で十分な効果が認められないまま経過し、社会復帰が困難となっている<sup>4</sup>。

現在、本邦でうつ病に対して薬物治療以外の身体的(生物学的)治療にはサイマトロン(承認番号: 21400BZY00246000。製造販売業者: 光電メディカル株式会社)等を使用した電気けいれん療法(Electroconvulsive Therapy。以下「ECT」という。)がある。ECT は前頭部又は側頭部の皮膚に電極を装着し、通常、全身麻酔及び筋弛緩剤の前処置下において定電流パルス波を通電する治療機器である。サイマトロンによる ECT の適応は「薬物治療抵抗性の重症うつ病、躁うつ病、統合失調症において強度の自殺願望、拒絶症状等があり生命維持のため切迫した治療の必要性がある精神疾患患者が対象となる。」となっており、最重症例の急性期に限定して使用されるべき治療法とされている。また、ECT は適応及び実施できる医療施設が限定され、副作用として一時的な健忘の可能性があるという問題点があった。

一方、海外では、ECT 以外にも、頭部に短時間の磁気パルスを加えて大脳皮質を刺激する方法として rTMS と呼ばれる治療が行われている。rTMS は、電流を流すためのベクトルとして磁場を利用しており、「時間的に変化する磁場又は移動する磁場は、隣接する伝導性物質に電流を誘導し、電流は磁場の動きとは垂直の方向に流れる」という「ファラデーの電磁

誘導の法則」を利用している。rTMS の原理は 19 世紀に発見され、古くから脳のマッピングに用いられており、経頭蓋磁気刺激（Transcranial Magnetic Stimulation。以下「TMS」という。）を受けた患者に気分の変化が認められるという事例が報告されていた。ヒトの気分調整に関与する脳内回路に関する研究が進み、気分障害が神経回路網における障害として理解されるようになってきたことから、2000 年代前半にはうつ病治療としての rTMS が認知されるようになった。このような背景の中、申請者は、rTMS 機器として本品を開発した。

本品は、臨床で一般的に用いられる MRI と同等の強度のパルス磁場を使用して大脳皮質の空間的に離れた領域に電流を誘導し、発作を誘発することなくニューロンを刺激することで低侵襲的にうつ病の治療を行う。rTMS のコイルにより発生する周期的磁場は、頭皮、軟組織及び頭蓋骨表面の影響を受けないため、脳で発生する電流を、疾患に関与する皮質領域に集中して誘導し、治療作用に関係のない領域の刺激を避けることができると考えられている<sup>5</sup>。そのため、米国をはじめ海外の国々で既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められないうつ病の治療に用いられている。

一般的に rTMS 治療では麻酔及び筋弛緩剤の必要性がなく、患者の意識清明下において実施することができる。また、ECT 治療で認められる健忘の発症がなく、薬物治療に見られる全身性の副作用を引き起こす可能性は低いといわれている<sup>6,7</sup>。以上のことから、申請者は、本品は副作用が少なく、忍容性の高い治療法であることから、その臨床的位置づけについて、抗うつ剤を適切な投与量で十分な期間投与したが十分な効果が認められないうつ病患者において、多剤併用療法、増強療法及び ECT を行う前の治療の選択肢となることを想定している。

昨今、申請者は臨床試験で使用した治験機器から安全性及び操作性を向上させた本品を上述の使用目的の治療機器として申請するに至った。

本品の開発における改良の流れと、本品と治験機器との差分について表 1 に示す。

- 臨床試験で使用した治験機器 Model 2100 から NeuroStar 1.0 への変更

コイル接触面の過熱の軽減（エネルギー損失の軽減）及び量産のためのコスト削減を目的にコイル芯の材料をケイ素鋼から鉄材に変更した。また、臨床試験においてコイルカバーの過熱の不具合が 2 件生じたため、安全性向上を目的にコイルカバーの設計を変更した。併せて、治療時の頭皮部の熱さを低減させる目的で皮質内の磁場特性を変えずに頭皮の磁場を低減させるための設計変更及び接触センサーと磁場検出センサーを搭載した。

- NeuroStar 1.0 から NeuroStar 1.5 への変更

コイル接触面のコイルカバーに黒い変色を認めた。調査した結果、コイルカバーに搭載していたフレキシブルポリイミド回路の開路が原因であった。そのため、頭皮熱傷の潜在的リスクと判断し、コイルカバーの設計を変更し、フレキシブルポリイミド回路を除去した。フレキシブルポリイミド回路を除去したコイルカバー（センスター）



を取り付けたコイルでも本変更前のシステムと同等の磁場を発生できるようにコイル芯の形状を変更した。

表 1 臨床試験で用いた治験機器と本品の差分

		101 study	OPT-TMS	本品	
機器のモデル		Model 2100		NeuroStar 1.0	NeuroStar 1.5 NeuroStar 2.0
コイル芯	材料	3%ケイ素鋼		鉄	
	形状	C型コイル		コイルカバーの変更に伴う形状変更	
コイルカバー	磁場を軽減するシールド付きカバー	①構造の変更 ②接触センサー及び磁場検出センサーを追加		フレキシブル ポリイミド回路を除去	
ヘッドサポートシステム	A/P バーからポインタを発光	ポインタ光源をレーザに変更			
MT Assist 機能	実質的な変更なし				
トリートメントチェア	手で座位角度を調整	電動で座位角度を調整			
治療用パック	変更なし				
患者管理方法	スマートカード	データマネジメントシステム (DMS) で 本体 5 台まで患者情報を一括管理		DMS で本体 5 台以上の 患者情報を一括管理	

## (2) 外国における使用状況

本品は、米国で 2008 年 10 月に、使用目的を「現在のエピソードにおいて 1 種類の抗うつ剤を少なくとも最小有効量及び使用期間で使用した治療から十分な改善が得られなかった成人患者の大うつ病性障害の治療に用いる。」として 510 (k) を取得した。欧州連合では、2012 年 5 月に、使用目的を「抗うつ剤では十分な改善が得られなかった成人患者の大うつ病性障害の治療に用いる。」として、CE マークを取得した。その後、米国で新たに実施された臨床試験のデータを利用し、2014 年 3 月に、使用目的を「抗うつ剤では十分な改善が得られなかった成人患者の大うつ病性障害の治療に用いる。」として 510 (k) を取得した。その他、サウジアラビア (2013 年 5 月)、韓国 (2013 年 8 月)、アラブ首長国連邦 (2014 年 1 月)、シンガポール (2014 年 5 月) タイ (2014 年 5 月) 及びオーストラリア (2014 年 12 月) においても同一の使用目的で認可を得ている。

販売が開始された 2008 年 10 月 7 日から 2016 年 12 月 31 日までの海外における販売状況は、■■■ 台であった。米国にて販売開始から 2013 年 10 月までに医療機器報告制度 (Medical Device Reporting。以下「MDR」という。) として報告された情報を表 2 に、また、本品に関連する事象について医療機器不具合データベース (Manufacturer and User Facility Device Experience。以下「MAUDE」という。) のデータベースを検索した結果を表 3 に示す。

表 2 本品の MDR 報告 (2008 年 10 月～2017 年 5 月)

発生日	事象 (MDR 報告番号)	機器との関連性
2009 年 10 月 2 日	自殺念慮 MDR #3004824012-2009-00001	関連なしと判断した。
2009 年 12 月 16 日	間代強直性発作 MDR #3004824012-2009-00002	コイルを運動皮質上に配置したことが関与した可能性があるため、関連ありと判断した。

発生日	事象 (MDR 報告番号)	機器との関連性
2010年4月29日	網膜剥離 MDR #3004824012-2010-00001	網膜裂孔を説明できる可能性のある危険因子（未治療の高血圧など）が病歴に認められたが、本品との関連性も否定できなかった。
2011年3月10日	非てんかん性発作 MDR #3004824012-2011-00001	記述は危険因子も含めて失神と一致するため、関連性ありと判断した。
2011年3月28日	間代強直性発作 MDR #3004824012-2011-00002	発作の既往と併用薬がこの事象に関与した可能性があるため、関連ありと判断した。
2011年6月1日	間代強直性発作 MDR #3004824012-2011-00003	高用量のウェルプトリン（塩酸ビュープロピオン）使用のため、本品との関連性は不明確であるが、可能性が排除できないため関連ありと判断した。
2011年6月24日	間代強直性発作 MDR #3004824012-2011-00004	睡眠不足と併用薬が事象に関与した可能性があるが、本品の使用と関連する可能性が排除できないため、関連ありと判断した。
2011年7月1日	間代強直性発作 MDR #3004824012-2011-00005	併用薬及びコイル配置ミスの可能性が事象に関与した可能性があるため、関連ありと判断した。
2012年2月17日	間代強直性発作 MDR #3004824012-2012-00001	発作の既往及びクロナゼパムの急性離脱が事象に関与した可能性がある。また、安全使用のためのガイドラインを外れた装置操作のために発生した可能性があるため、関連なしと判断した。
2012年8月17日	網膜剥離 MDR #3004824012-2012-00002	網膜剥離を説明できる可能性のある危険因子（高血圧、年齢など）が病歴に認められるが、本品の使用と関連する可能性が排除できないため、関連ありと判断した。
2015年1月2日	自殺念慮 MDR #3004824012-2015-00001	現うつ病エピソードと一致する；これ以前の自殺念慮の既往と、現うつ病エピソード及び過去のうつ病エピソードに対し薬物療法が奏功していないことによる可能性があるため、関連なしと判断した。
2016年12月22日	治療一躁状態出現 MDR #3004824012-2017-00001	双極性障害、II型の病歴のリスクファクターが、治療一躁状態出現の主要因である可能性があり、関連ありと判断した。

表 3 本品に関連する事象の MAUDE データベース検索結果

発生日	事象	事象の詳細	申請者による評価
2009年10月2日	傷害	女性患者が本品による治療を受けた後、自殺念慮を経験し、入院。報告者の記憶では、本品の使用は抗うつ剤による治療失敗を複数経験した患者に実施されていた。	申請者は MDR #3004824012-2009-00001 を提出。TMS Therapy の既知のリスク。
2009年10月2日	傷害	うつ病の患者が自殺念慮のため入院に至った。最初の報告者は申請者へは報告せず、申請者は FDA から MedWatch による報告を受けた。	さらなる対応はとらなかった。本品の既知のリスク。
2009年12月16日	その他	患者は間代強直性発作を経験し、救急治療室に搬送された。入院することなく回復。この患者は発作閾値を低下させることが知られる複数の薬剤（パメロール、ブリスティアク、ロキシタン、エビリファイ、クロノピン）を使用していた。ユーザーによって記録されたコイル位置から、コイルが治療のための正しい位置に配置されていなかったことが示唆された。	申請者は、MDR #3004824012-2009-00002 として報告。本品の既知のリスク。

発生日	事象	事象の詳細	申請者による評価
2011年4月13日	傷害	うつ病の既往を持つとされた女性。複数の抗うつ剤が効果不十分なため、本品によるTMS治療を受けていたが、症候性の躁病を発症し、強い自殺願望にとりつかれる。	さらなる情報なし。本品の既知のリスク。
2011年4月11日	躁病エピソード	2010年、うつ病とされた患者が本品による治療を受けた。報告記載の治療パラメータは、1回1時間のセッションを週5回、6週間。1年後の2011年、躁病エピソードを発症。発症時、新たな治療薬は使用しておらず、生活様式の変化もなかった。	さらなる対応はとらなかった。報告には患者と医師のいずれの情報も記載なし。治療日と躁病事象発現日の暦年異なる。追跡調査の情報もないなど、情報不足のため、本品との関連性は判定できなかった。
2011年4月21日	誤動作	コイルを適切な場所に配置するのに必要なタッチスクリーンがフリーズしたため、治療の中断と治療計画の組み直しを余儀なくされた。故障したタッチスクリーンは交換されたが、フリーズ再発。携帯型コンソールとの有線接続に問題があることが示唆された。	タッチスクリーンと接続コードを交換。この顧客からさらなる連絡なし。交換の結果、根本原因は携帯型コンソールとタッチスクリーンにあることが判明し、問題は修正された。安全上の問題なし。
2015年8月31日	傷害	患者はうつ病のために2015年に本品で治療された。報告書に記載されている治療パラメータは、週5回、6週間であった。6週間後に治療を中止した後、耳鳴りの症状が悪化した。	TMS治療が耳鳴りや聴覚の変化を引き起こすことはありえるが、報告書から、TMS治療に関連する耳鳴りかどうか評価するには、情報が不十分で交絡要因があるため、本品との関連性は判定できなかった。
2016年6月17日	傷害	患者は本品で治療され、20回のセッションの後、うつ病の悪化を認めため治療を中止した。	さらなる患者とコミュニケーションが取られたが、これ以上の患者又は医師からの情報提供がなかった。事象の関連性を判断するために必要な情報及び追跡調査の情報がなく、本品との関連性は判定できなかった。
不明 (FDAからの連絡：2016年11月29日)	傷害	患者は本品で治療され、18回のセッションの後、うつ病の悪化を認めため治療を中止した。	患者からの連絡はなく、事象の関連性を判断するために必要な情報及び追跡調査の情報がなく、本品との関連性は判定できなかった。
2016年2月24日	傷害	患者は、本品による治療を受けてから11ヶ月後に、うつ病及び不眠症が悪化したと報告した。	さらなる患者とコミュニケーションが取られたが、これ以上の患者又は医師からの情報提供がなかった。事象の関連性を判断するために必要な情報及び追跡調査の情報がなく、本品との関連性は判定できなかった。
2016年5月27日	傷害	患者は本品による治療を、5又は6回のセッションを受けた後、長期記憶再生及び発語に問題を認めため治療を中止した。患者は11ヶ月後に記憶再生の問題は持続していると報告している。	事象の関連性を判断するために必要な情報及び追跡調査の情報がなく、本品との関連性は判定できなかった。報告書に記載されていた併用薬は記載された症状を引き起こすことが知られているものであった。
2016年11月14日	誤作動	患者は、本品のTMS治療を受けてから2時間持続する頭痛があったと報告した。3回のセッションの後、新しい装置で治療しても、終日続く頭痛があった。	事象がTMS治療に関連する判断するためのフォローアップに十分な情報が提供されなかった。誤動作ではないと判断された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

表 2 及び表 3 で報告された不具合は、モバイルコンソールとディスプレイの接続ケーブルにおける問題が 1 件報告されたのみであった。

有害事象について、3 件の障害及び 1 件の自殺念慮、1 件の躁病エピソードが報告されたが、いずれもうつ病の経過に関連するものと考えられる。間代強直性発作が計 7 件報告されている。申請者は、痙攣発作は rTMS 治療における既知の有害事象として挙げられているが、一般に rTMS 治療における痙攣発作の発生率は 1 回の治療期間あたり 0.1%、一回の rTMS 治療実施あたり 0.003% と低い発生率であることを説明した。

総合機構は、痙攣発作がいずれも重篤な結果に結びついていないことを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

#### ロ. 仕様の設定に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

本品の磁気刺激の性能に関する項目として、治療パラメータを設定できること、パルスの種類、パルス幅、任意のポイントに誘導される誘導電場及び 1 回の治療セッションあたりの最大パルス数が設定された。安全装置に関する項目として、アラームの内容をディスプレイに表示し規定した通りに作動することが設定された。ヘッドサポートシステムのレーザーの性能に関する項目として、波長、出力及びレーザークラスが設定された。

安全性に関する項目に、本品の本体の電気的安全性に関する規格として、IEC 60601-1: 2005、電磁両立性に関する規格として、IEC 60601-1-2: 2007 が設定された。また、レーザーの安全性に関する規格として、IEC 60825-1: 2007 が設定された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」における審査の結果、磁気刺激の性能に関する項目として「誘導電場」、「磁束密度の時間変化率」、「刺激パルス幅」、「刺激繰り返し周期（周波数）」及び「刺激時間及び非刺激時間」、ヘッドサポートシステムに関する項目として「トリートメントコイル位置の再現性の精度」、コイルカバー（センスター）に関する項目として「トリートメントコイルから出力される磁場を検出する精度（磁場検出センサー）」及び「トリートメントコイルのディスプレイ表示位置精度（接触センサー）」が設定された。また、安全性に関する項目としてヘッドサポートシステムに関する電磁両立性及びトリートメントチェアに関する電気的安全性及び電磁両立性を追加することで、当該規格の設定項目及び規格値について特段の問題はないと判断した。

#### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

本品は、材質劣化等に関する安定性が性能に大きな影響を及ぼす医療機器ではなく、嚴重

な保管条件、有効期間を設定する必要がないものであることから本項は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略することについて、特段の問題はないと判断した。

### ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

#### ＜提出された資料の概略＞

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### ホ. 性能に関する資料

#### 【物理的、化学的特性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品が物理的、化学的特性を有する機器ではないことから、物理的、化学的特性に関する評価資料は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料を省略することについて、特段の問題はないと判断した。

#### 【電気的安全性及び電磁両立性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の構成品のうち、本体に関する品目仕様として設定された電気的安全性及び電磁両立性に関する規格（IEC 60601-1: 2005 及び IEC 60601-1-2: 2007）に適合することを示す資料が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の構成品であるヘッドサポートシステムについての電磁両立性及びトリートメントチェアについての電気的安全性及び電磁両立性の評価が必要であると判断し、申請者へ評価資料の提出を求め、併せてヘッドサポートシステム及びトリートメントチェア

アに関する品目仕様として設定するよう指示した。

申請者は、トリートメントチェアの電気的安全性及び電磁両立性に関する評価資料として、IEC 60601-1: 2005 及び IEC 60601-1-2: 2007 に適合することを示す資料をそれぞれ提出し、それらの規格を品目仕様へ設定する旨を回答した。

総合機構は、提出された資料について審査した結果、本品の電気的安全性及び電磁両立性に特段の問題はないと判断した。

### 【生物学的安全性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の構成品のうちコイルカバー（センスター）、治療用パックに含まれる耳栓等は健全皮膚に接触するが、医療現場で広く一般に使用されている原材料を使用している。そのため、当該構成品の生物学的安全性は既知である旨を考察し、生物学的安全性に関する試験成績の添付は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【機械的安全性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性に関しては、電気的安全性及び電磁両立性に関する規格（IEC 60601-1: 2005 及び IEC 60601-1-2: 2007）への適合を示す資料において機械的安全性に関する項目が併せて評価されている。また、品目仕様に設定されたレーザー製品の安全基準に関する規格（IEC 60825-1: 2007）及び NINDS ガイドライン<sup>iii</sup>の安全基準に関する検証試験に適合することを示す資料が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機械的安全性に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【性能を裏付ける試験】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、品目仕様に設定された項目について検証した自社の出力制御単位<sup>iv</sup>（Standard Motor Threshold。以下「SMT」という。）を用いた 1.0 SMT に対する

<sup>iii</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke（アメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所）のワークショップにより策定されたガイドライン。（Wassermann, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998, **108** (1), 1-16.）

<sup>iv</sup> 頭皮表面から大脳皮質へのコイル中心軸に沿って 2 cm に位置する測定点で、135 V/m の電場を誘導する本品の出力設定。

コイルの中心から 2 cm の位置に誘導される電場及び 1.8 SMT に対するパルス幅を規定する試験成績が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、承認申請時に提出された資料においては以下の事項について評価が不足していると判断した。

- (1) 治験機器と本品の差分に関する評価について
- (2) 本品が出力する磁気刺激の性能について
- (3) MT Assist モード機能の性能について
- (4) コイル設置位置の再現性精度について
- (5) アラーム機能について

- (1) 治験機器と本品の差分に関する評価について

総合機構は、本品の原理は上述のとおり「ファラデーの電磁誘導の法則」に基づいているため、磁気刺激を与える治療ターゲットにおいて本品により生成される磁場及び誘導される電場が、治験機器により生成、誘導されるものと同等であれば、本品は治験機器と同等の有効性が得られると考える。表 1（8 ページを参照）に示す治験機器と本品の差分のうち、コイル及びコイルカバーの変更は、磁気刺激を与える治療ターゲットにおいて生成される磁場及び誘導される電場の強さに影響を及ぼす可能性がある。そのため、本品及び治験機器により生成される磁場及び誘導される電場を比較して、それらが実質的に同等であることを確認できる資料の提出を申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。治験機器と本品の磁場の性能を直接的に比較する資料はないが、治験機器と NeuroStar 1.0 システムの磁場の性能を比較した試験成績及び NeuroStar 1.0 システムと本品の磁場の性能を比較した試験成績を提出し、試験成績から治験機器と本品の磁場の性能を評価する。

治験機器と NeuroStar 1.0 システムの磁場性能の比較及び NeuroStar 1.0 システムと本品の磁場性能の比較として、①測定位置 A、B 及び C における誘導電圧並びに刺激パルス幅を用いた刺激パルス形状（図 5、図 6 及び表 4）の同等性の評価、②治療ターゲットを想定した測定位置 A における誘導電場の同等性の評価（図 5 及び表 4）、及び③磁場の空間分布の同等性の評価を行った。その結果、治験機器と本品が生成する磁場は実質的に同等であり、コイルが患者の頭部の同じ位置に配置されていれば、治療効果も同等であると判断した。

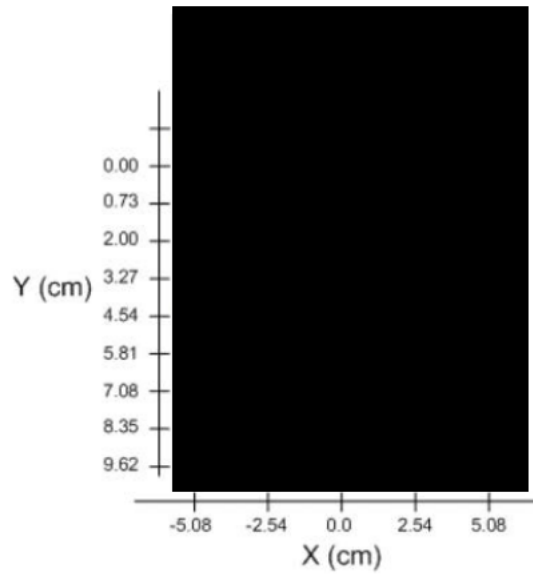
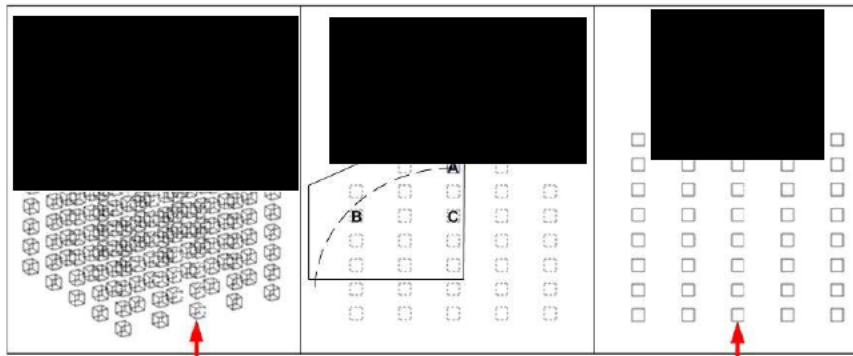


図 5 測定位置

表 4 測定結果

		規格値	Model 2100	NeuroStar 1.0	NeuroStar 1.5 NeuroStar 2.0
1 SMT 設定時の 誘導電圧 (Peak2 を測定)	測定位置 A	■	■	■	■
	測定位置 B	■	■	■	■
	測定位置 C	■	■	■	■
	測定位置 A の ピーク RMS 比	■	■	■	■
	測定位置 A の ダイオードピーク	■	適合	適合	適合
パルス幅	1.82 SMT	■	■	■	■
	1.80 SMT	■	■	■	■
	0.55 SMT	■	■	■	■
	1.0 SMT	■	■	■	■
1 SMT 設定時の 誘導電場	測定位置 A	134 V/m ■	■	■	■



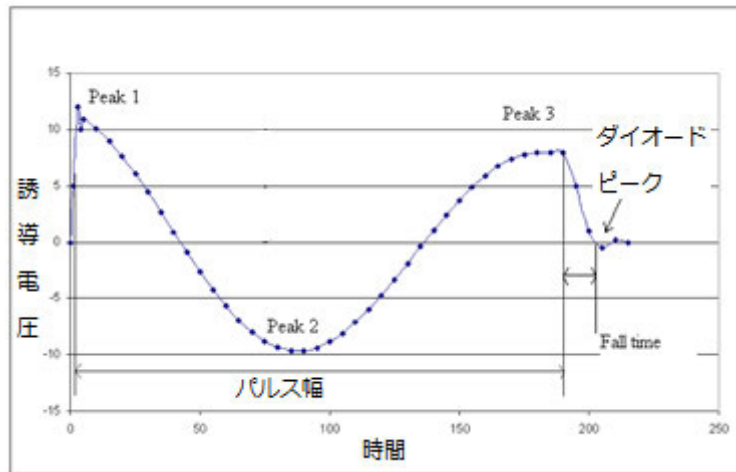


図 6 刺激パルス形状

総合機構は、以下のとおり判断した。本品により生成される磁場と治験機器により生成される磁場が実質的に同等であることを、パルス形状、誘導電場及び磁場の空間分布の比較から評価できるとする申請者の見解は妥当だと考える。提出された評価資料から、本品と治験機器との同等性が確認できたため、特段の問題はないと判断した。

(2) 本品が出力する磁気刺激の性能について

総合機構は、磁気刺激の性能に関する評価は、意図したとおりに磁気刺激を出力できること及びその出力を制御できることを確認する必要があると考え、本品の磁気刺激に関する以下の仕様を確認できる評価資料の提出を申請者に求め、併せて品目仕様に設定することを指示した。

- 本品が出力できる最大磁束密度
- 磁場の最大時間変化率
- 刺激パルス幅
- 刺激パルスの繰り返し周波数
- 刺激時間
- 出力値を設定どおりに変更できること

申請者は、以下のとおり回答した。本品が出力する磁気刺激の性能に関する試験成績として、①図 5 に示す測定ポイント A における最小出力時、1.0 SMT 設定時及び最大出力時の誘導電場、②刺激パルス幅、③刺激パルスの繰り返し周波数、④出力値を設定どおりに変更できることとして、図 5 に示す測定ポイント A における最小出力から最大出力までの磁束密度の時間変化率、並びに⑤刺激時間の制御に関する資料を提出し、各項目を本品の品目仕様へ設定する。

本品のコイルによって生じたパルス磁場は、経時的に変化しながら電場を誘導する。そのため、本品の性能を最大磁束密度ではなく最大出力時の誘導電場で担保することは妥当だと判断している。

総合機構は、以下のとおり判断した。本品が出力する磁気刺激の性能を担保する項目についての申請者の見解は特段の問題はないと考える。しかしながら、誘導電場を制御する SMT は国際単位系等で規定されている一般的な単位ではないことから、添付文書にて当該単位に関する情報提供を行うことを申請者へ指示した。申請者はこれに対応したため、総合機構は本品が出力する磁気刺激の性能について特段の問題はないと判断した。

### (3) MT Assist モード機能の性能について

総合機構は、治療効果を得るために頭部に配置するコイルの位置及び磁気刺激強度は患者ごとに異なり、それらを適切に設定できるよう補助する機能は重要であると考え、当該機能に関する評価資料の提出を申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。MT Assist モード機能は、患者のコイルの設置位置の検出及び治療の磁気刺激強度の検出を補助し、使用者の利便性を高める機能である。また、当該機能の目的は、使用者が一人で患者のコイルの設置位置の検出及び治療の磁気刺激強度の検出を可能にすることである。したがって、当該機能に求められる評価は、患者のコイルの設置位置の検出及び治療の磁気刺激強度の検出時に適切に磁場を出力できること並びに使用者が一人で操作をできることと考え、当該機能を用いた際の誘導電圧を評価した試験成績及び当該機能の一連の工程を確認する試験成績に関する資料を提出する。しかしながら、本機能はあくまで補助的な機能であり、本機能を使用せずとも患者のコイルの設置位置の検出及び治療の磁気刺激強度の検出は可能であり、検出方法を使用 방법에規定していることから品目仕様への設定は不要と判断している。

総合機構は、以下のとおり判断した。本品による治療効果は、患者ごとに異なるコイルの設定位置及び磁気刺激強度の決定が影響を及ぼすため、適切に設定できることは重要だと考えるが、本機能は使用者の操作性の向上を目的とする補助的な機能であることから品目仕様に設定しないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。ただし、本品による治療効果を確保するため、コイルの設定位置及び磁気刺激強度を適切に設定できるよう使用者に対しトレーニングを実施することを申請者へ指示した。申請者はこれに対応したため、総合機構は MT Assist モード機能の性能について特段の問題はないと判断した。

### (4) コイル設置位置の再現性精度について

ヘッドサポートシステムは、患者ごとに異なる治療時のコイル設置位置を記録し、複数回にわたる治療の開始時に患者の MT 位置の検出を行わなくとも頭部の適切な位置にコイルを再設置できる機能であることから、総合機構は本品の有効性及び安全性を確保するためには当該システムのコイルの設置位置の再現性が重要であると考え。したがって、ヘッドサポートシステムのコイルの設置位置の再現性に関する評価資料の提出を申請者に求め、併せて品目仕様に設定することを指示した。

申請者は、以下のとおり回答した。総合機構の指摘のとおり、コイルを記憶した位置へ再現性をもって設置できることは重要である。当該機能によりコイルを記憶した設定位置から±5 mm の精度で再現できることを評価した試験成績書を提出し、ヘッドサポートシステムを用いることで記憶した設定位置へコイルを±5 mm の精度で設置できることを品目仕様へ設定する。

総合機構は、提出された試験成績について、ヘッドサポートシステムのコイル設置位置の再現性の精度として±5 mm の誤差の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。大脳皮質の治療ターゲットの成人の一般的な大きさは、約 10 cm×6～8 cm である。一方、本品の刺激領域は楕円形状で、磁場強度により若干の変化はあるが、図 7 に示すとおり頭皮表面から皮質内に 2 cm の深度における刺激領域は長軸方向に約 6 cm、短軸方向に約 4 cm である。本品のコイルは、親指の攣縮目視確認により特定された運動前野から 5.5 cm 前方にずらして設置した際に刺激領域が左背外側前頭前野の中心部にくると考えられる。そのため、頭部に設置するコイルの位置が±5 mm ずれたとしても治療ターゲットを刺激し得ることから、当該誤差は許容範囲内であると判断する。

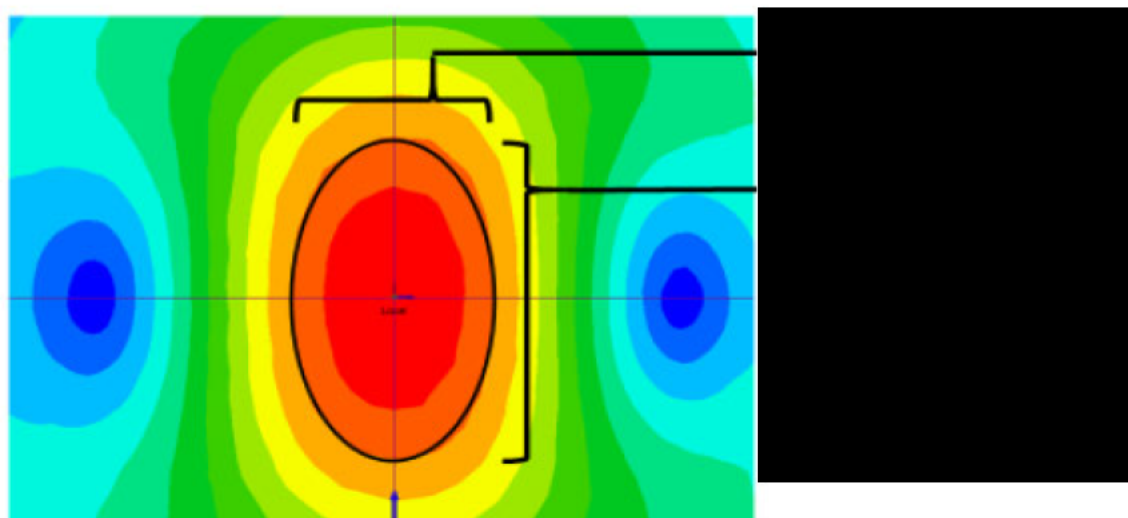


図 7 1.2 SMT 設定時の頭皮から 2 cm 地点における誘導電場 (V/m)

総合機構は、頭部へコイルを設置する使用方法について適切に情報提供を行うことでコイル設置位置の再現性の精度は臨床上許容できると考えるが、後述の臨床試験のコイル設置位置に関する審査を踏まえ、総合的に検討することが必要と考えた。

#### (5) アラーム機能について

総合機構は、NINDS ガイドラインの安全基準に関するアラーム以外に本品が有するアラーム機能とその評価方法を申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。本品は主に以下のアラーム機能を有している。

- コイルと頭部の接触状態に関するアラーム

本品のコイルは頭部とコイルが接触した状態で治療ターゲットへ想定した磁気刺激をあたえられるように設計されている。そのため、治療のための磁気刺激強度の決定時及び治療中はコイルカバー（センスター）に装備されている接触センサーにより、治療中にコイルと頭部の接触状態がモニタリングされ、コイルと頭部の接触状態が確認できない場合は、ディスプレイに警告文が表示されアラーム音の警告で警告される。さらに治療中に磁場を発生している場合は、磁気刺激が一時停止される。

- コイル過熱に関するアラーム

治療中のコイルの過熱によるやけどを防ぐために、頭部に接触するコイル表面が41℃に達した場合にディスプレイに警告文が表示されアラーム音で警告される。さらに、44℃に達した場合はアラーム音の警告とともに磁気刺激が一時停止される。

- 磁気刺激強度の検出に関するアラーム

コイルカバー（センスター）がコイルに正しく取り付けられていない場合、意図したとおりの磁気刺激を出力できないことがあるため、治療開始時に磁場の出力が確認される。コイルカバー（センスター）に装備されている磁場検出センサーにより想定される磁気刺激の範囲外の刺激強度を検出した場合は、ディスプレイに警告文が表示されアラーム音で警告される。

以上のアラーム機能について評価した試験成績に関する資料を提出する。

総合機構は、以下のとおり判断した。提出された評価資料から、治療時の基本的な安全性を担保するためのアラーム機能は担保されており特段の問題はないと考える。しかしながら、コイルカバー（センスター）の取付け状態が磁気刺激強度へ影響を及ぼすことから、治療を開始する前に磁気刺激強度を確認する工程が重要と考える。したがって、本品を適切に使用できるよう使用者に対しトレーニングを実施することを申請者へ指示した。申請者はこれに対応したため、総合機構はアラーム機能について特段の問題はないと判断した。

### 【効能を裏付ける試験】

#### <提出された資料の概略>

本品の効能は臨床試験で評価したことを理由に評価資料は提出されなかった。

#### <総合機構における審査の概要>

本品は、経頭蓋から大脳皮質の局所へ磁気刺激を行うことでうつ病を治療する医療機器である。そのため、総合機構は、動物モデルを用いた試験成績から効能を評価することが困難であることは理解する。しかしながら、rTMSを用いたうつ病治療の作用機序を確認できる資料を参考資料として提出するよう申請者へ求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

- 経頭蓋的に磁気刺激を与えることで大脳皮質に誘導電流を発生させることについて

経頭蓋的に磁気刺激を与えた大脳皮質に電流が発生することは、1985年に Baker らによって経頭蓋磁気刺激と筋肉の反応をみることによって示唆された<sup>8</sup>。その後、Lisanby らによる研究では、アカゲザルを用いた実験で、経頭蓋磁気刺激によって前頭前野皮質に誘導された電圧を、脳内電極を用いて測定したものが報告されている<sup>9</sup>。

- 誘導電流によりシナプス間隙の神経伝達物質が増加する現象について

神経伝達物質を放出するニューロンは、電気化学的活性を示す細胞であるため、経頭蓋磁気刺激のような電氣的刺激によって活性化されると考えられる。

Kim らの研究では、動物モデルを用いて、経頭蓋磁気刺激がニューロンの生理学的応答を変化させる機序について報告しており、経頭蓋磁気刺激への反復暴露は、抗うつ薬様効果を有し、損傷したシナプスの有効性を回復することが示唆された<sup>10</sup>。また、Lisanby らの動物モデルを用いた実験で、経頭蓋磁気刺激はドーパミン及びセロトニンの含有量並びにこれらの代謝回転速度を急激に調節することが報告されている<sup>9</sup>。また、長期的に経頭蓋磁気刺激を行うことで、大脳皮質βアドレナリン受容体を調節し、前頭皮質セロトニン (5-HT<sub>2</sub>) 受容体を減少させ、前頭前皮質及び帯状体におけるセロトニン (5-HT<sub>1A</sub>) 受容体を増加させ、腹内側視床下部、側底扁桃核及び頭頂皮質における N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体を増加させることも報告されている。

- 経頭蓋磁気刺激の抗うつ薬様効果について

2006年の Kim らによる研究では、強制水泳試験によるラットのうつ病モデルを用いて、経頭蓋磁気刺激の抗うつ薬様効果が報告されている<sup>10</sup>。この研究は経頭蓋磁気刺激によるニューロンの生理学的応答の変化の機序に関するもので、経頭蓋磁気刺激の反復暴露がシナプスの損傷回復に寄与し、これによって挙動に抗うつ効果をもたらすことが示されている。

総合機構は、現在、一般的名称「磁気刺激装置」の医療機器が中枢神経又は末梢神経に対して磁気刺激を与えることで生体の誘発反応の検査に用いられており、経頭蓋的に磁気刺激を与えることで誘導電流を発生させることは既知であること、及び申請者が提出した資料からある程度の作用機序は確認できると考える。ただし、動物モデルの論文から本品の効能を評価するには限界があることから、本品の有効性及び安全性については臨床試験成績の結果から総合的に判断することとした。

### 【使用方法を裏付ける試験】

#### <提出された資料の概略>

本品の治療パラメータが、NINDS ガイドライン及び FDA の rTMS に関するガイダンス<sup>1</sup>の範囲内であることを理由に、使用方法を裏付ける試験は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、表 1 に示す臨床試験で使用した治験機器と本品の差分のうち、ヘッドサポートシステムの変更はコイルの設置位置の決定に係る可能性があるため、治療効果への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。ヘッドサポートシステムは患者の左外眼角の位置とコイル設置位置の関係を記憶することで、患者の頭部の同じ位置へコイルを設置できる仕様である。治験機器では、患者の左外眼角の位置を計測するためにポインタを用いていたが、操作性の向上を目的に本品はレーザー光へ変更した。当該変更による使用方法の実質的な変更はない。また、治験時に使用したヘッドサポートシステムと本品のヘッドサポートシステムのコイルの再設置位置の精度を検証するために、ダミーを用いて比較検証を実施した。その結果、本品のヘッドサポートシステムが、治験時に使用したヘッドサポートシステムと比較して繰り返し測定した際の平均誤差が小さいことを確認している。したがって、治療効果への影響はないと判断する。以上について、評価した試験成績に関する資料を提出する。

総合機構は、以下のとおり判断した。臨床試験で使用した治験機器から本品への変更による使用方法の変更はないとする申請者の説明は妥当だと考える。また、本品の治療パラメータ、コイルの設置位置及び治療の磁気刺激強度の設定方法は有効性及び安全性に係る重要な要素であると考えますが、適切な非臨床モデルがないことから、臨床試験の結果を踏まえ、設定されている使用方法の妥当性を判断することとした。

#### へ. リスク分析に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

ISO 14971: 2007「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い規定され、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### ト. 製造方法に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料並びに品質管理に関する資料が提出された。

## ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## チ. 臨床試験成績に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本品の臨床試験成績に関する資料として、海外において実施された OPT-TMS 試験第 I 期（以下「主要臨床試験」という。）及び 44-01101 試験（以下「101 試験」という。）が提出された。主要臨床試験の登録患者の一部を対象として、その後 OPT-TMS 試験第 II 期及び第 III 期が実施されたが、これらの試験結果は参考資料として提出された。また、101 試験は信頼性調査に必要な原資料へのアクセスが制限されていたため、参考資料として提出された。

### (1) OPT-TMS 試験第 I 期（添付資料チ-1 実施時期：2004 年 10 月～2009 年 5 月）

#### 1) 試験方法

主要臨床試験は、本品の前世代品（Model 2100）を使用した rTMS 治療の有効性及び安全性をシャム群<sup>v</sup>と比較することを目的に、十分な効果が認められなかった抗うつ剤治療の施行回数が 1～4 回のうつ病患者を対象に、多施設共同の無作為化比較対照試験として、米国の 4 施設で実施された（表 5）。

本試験における主要評価項目は「寛解率<sup>vi</sup>」と設定され、本試験の一次仮説は主要評価項目についてシャム群に対して優越性を示すこととされた。Intention-To-Treat（以下「ITT」という。）集団が、主要評価項目の主解析対象集団とされた。本試験の症例数は、一次仮説に基づいて、オッズ比 2 を臨床的な意義がある数値として、オッズ比 2 を検出力 80%で検出できる症例数として 240 例の症例数が見積もられた。259 例から同意取得されたが、60 例が適格基準を満たさず、199 例がランダム化の対象となった。このうち 2 例が治療開始前に中止となり、7 例はシャム群の治療方法が決定される前に試験治療が実施されたため、評価不能と判定された。この結果、ITT 集団は 190 例（本品群 92 例、シャム群 98 例）となった。

被験者は、2 週間の導入期において全ての抗うつ剤を中止し、うつ病のスコアの悪化がないことが確認された。また、導入期の 2 週目に本品群又はシャム群のいずれかに 1 : 1 の比率で無作為に割り付けられた。なお、割付は実施医療機関ごとに十分な効果が認められなかった抗うつ剤治療の施行回数について、1 回と 2～4 回の 2 群に分けて層別割付けが実施された。被験者のフローチャートを図 8 に示す。

<sup>v</sup> シャム群はシャム治療用のコイルを使用する。シャム治療用のコイルは治療中には磁気を 10%以下に低減し、本品を模した音及び振動が発生する。

<sup>vi</sup> HAMD24 スコアが治療期間最終 2 週間で 10 未満又は最終評価時に 3 以下であることを「寛解」と定義。

除外理由	症例数
適格性基準不適合	56
Visit 2 で HAMD24<20	2
同意撤回	1
禁止薬の使用	1

除外理由	症例数
シヤム設定が不適切	7
TMS 開始前に中止	2

中止理由	全体	本品群	シヤム群
同意撤回	5	4	1
追跡不能	1	-	1

中止理由	全体	本品群	シヤム群
同意撤回	2	1	1
追跡不能	1	-	1

中止理由	全体	本品群	シヤム群
同意撤回	3	1	2
その他	1	1	-
打ち切り	1	-	1

中止理由	全体	本品群	シヤム群
同意撤回	2	2	-
打ち切り	2	1	1

中止理由	全体	本品群	シヤム群
同意撤回	3	3	-
打ち切り	3	2	1
その他	1	1	-

中止理由	全体	本品群	シヤム群
同意撤回	3	2	1
その他	3	-	3

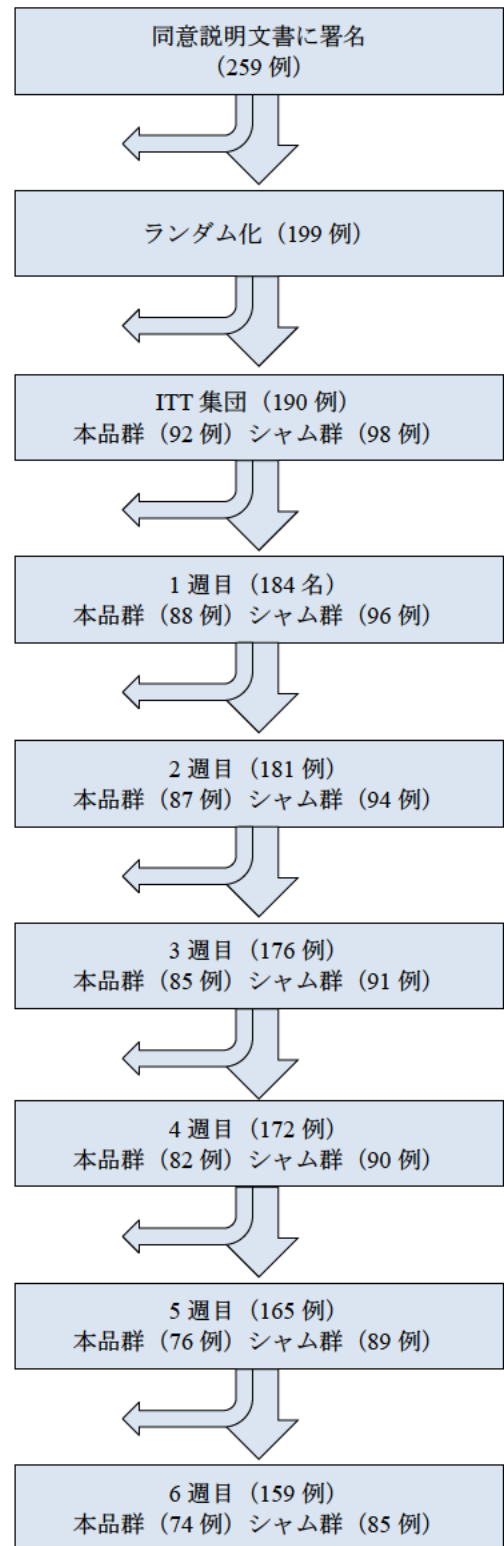


図 8 主要臨床試験のフローチャート



表 5 主要臨床試験 (OPT-TMS 試験 第 I 期) の概要

試験の目的	本品の有効性及び安全性を確認すること											
試験の種類	多施設共同ランダム化二重盲検シヤム対照試験											
被験者数	同意取得時：259 例 割付時：199 例 ITT 集団：190 例 (実治療群：92 例、シヤム群：98 例)											
対象	うつ病の初発又は再発エピソードがあり、精神病性の特徴がなく、十分な効果が認められなかった抗うつ剤の治療回数が 1~4 回の患者											
試験期間	2004 年 10 月~2009 年 5 月											
主要評価項目	寛解率 (寛解は HAMD24 合計スコアが 2 連続で 9 以下又は最終評価時に 3 以下と定義)											
副次評価項目	① MADRS：寛解率 (寛解は MADRS 合計スコアが 10 未満と定義) ② IDS-SR：寛解率 (寛解は IDS-SR 合計スコアが 15 未満) ③ HAMD24：反応有無 (合計スコアがベースラインより 50%以上低下) ④ MADRS：反応有無 (合計スコアがベースラインより 50%以上低下) ⑤ IDS-SR：反応有無 (合計スコアがベースラインより 50%以上低下) ⑥ HAMD24：合計スコア (合計スコアのベースラインからの変化) ⑦ MADRS：合計スコア (合計スコアのベースラインからの変化) ⑧ CGI-S：合計スコア (合計スコアのベースラインからの変化) ⑨ IDS-SR：合計スコア (合計スコアのベースラインからの変化) ⑩ Q-LES-Q：合計スコア (合計スコアのベースラインからの変化) ⑪ MOS SF-36 (下位尺度及びコンポーネントスコア)：(補正スコアのベースラインからの変化)											
安全性に関する項目	有害事象により評価											
施設及び 試験責任医師	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験責任医師</th> <th>実施施設</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ziad Nahas, MD</td> <td>サウスカロライナ医科大学</td> </tr> <tr> <td>Sara H. Lisanby, MD</td> <td>コロンビア大学ニューヨーク州精神神経科</td> </tr> <tr> <td>David Avery, MD</td> <td>ワシントン大学</td> </tr> <tr> <td>William M. McDonald, MD</td> <td>エモリー大学</td> </tr> </tbody> </table>	試験責任医師	実施施設	Ziad Nahas, MD	サウスカロライナ医科大学	Sara H. Lisanby, MD	コロンビア大学ニューヨーク州精神神経科	David Avery, MD	ワシントン大学	William M. McDonald, MD	エモリー大学	
試験責任医師	実施施設											
Ziad Nahas, MD	サウスカロライナ医科大学											
Sara H. Lisanby, MD	コロンビア大学ニューヨーク州精神神経科											
David Avery, MD	ワシントン大学											
William M. McDonald, MD	エモリー大学											
使用方法	2 週間の無治療の導入期、3 週間固定の治療期及び最長 3 週間の追加治療期 (臨床的改善を示した被験者対象) を実施した。  実治療群：120%MT、10 Hz、刺激時間：4 秒間、非刺激時間：26 秒間で左前頭前野に TMS (1 セッションにつき 3,000 パルス) を 37.5 分適用した。 シヤム群：磁界を遮断する金属製インサートを備えた類似コイルと、実治療と同じ体性感覚刺激を送出する頭皮電極を使用した。											
併用療法	全ての被験者は、ベースライン評価前の 2 週間 (フルオキセチンについては 5 週間) 及び治療期間中は抗うつ剤、抗精神病薬及び抗けいれん薬は使用しなかった。鎮静薬及び睡眠薬の限定的使用又は抗不安薬の限定的使用は認められた。											
選択基準	① DSM-IV 分類 <sup>vii</sup> での大うつ病性障害と診断され、初発又は再発エピソードがあり、現エピソード期間が 5 年以下 ② HAMD24 合計スコアが 20 以上 ③ 十分な効果が認められなかった抗うつ剤治療の施行回数が 1~4 回、又は 3 回以上の十分な薬物療法で不耐の患者 ④ 抗うつ剤治療中でない外来患者 ⑤ 18~70 歳 ⑥ 薬物を使用しない 2 週間の導入期で安定											
除外基準	① DSM-IV 分類での第 I 軸の障害の合併 (単純な恐怖症やニコチン中毒を除く) ② 過去に十分な ECT での治療に対して無効 ③ TMS 又は VNS を用いた治療歴 ④ 発作性疾患の既往歴又は近親の家族歴											

<sup>vii</sup> The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (アメリカ精神医学会で定義している精神疾患の分類と診断のマニュアルと基準) の第 4 版。最新版である DSM-IV-TR が 2000 年に改訂された。

	⑤ 神経障害 ⑥ 強磁性物質が体内又は頭部近くにある ⑦ 妊娠中 ⑧ 痙攣発作の閾値を下げる薬剤を内服中
--	---

## 2) 患者背景

主要臨床試験における本品群及びシヤム群の患者背景は、表 6 に示すとおりであった。

表 6 主要臨床試験の患者背景 (ITT 集団)

項目	本品群 (92 例)	シヤム群 (98 例)	p 値* <sup>1</sup>
年齢 (平均値 ± SD)	46.5 ± 12.3	47.7 ± 9.0	0.4761
<b>性別</b>			
女性	58 (63.0%)	50 (51.0%)	0.0945
男性	34 (37.0%)	48 (49.0%)	
<b>抗うつ剤による治療歴</b>			
十分な効果が認められなかった抗うつ剤治療の施行回数 (現在のエピソード) <sup>a)</sup>	1.6 ± 1.4	1.4 ± 1.0	0.2183
十分な効果が認められなかった抗うつ剤治療の施行回数 (全ての既往) <sup>a)</sup>	3.3 ± 2.7	3.3 ± 2.1	0.8525
<b>ベースラインでの症状スコア</b>			
HAMD24	26.3 ± 5.0	26.5 ± 4.8	0.7258
MADRS	29.5 ± 6.9	29.8 ± 6.4	0.7350
IDS-SR	41.0 ± 9.3	40.1 ± 9.8	0.5276
CGI-S	4.6 ± 0.7	4.6 ± 0.7	0.9183

a) 各薬剤において、ATHF スコア<sup>viii</sup>が 3 以上となる用量及び期間の投与を行っても無効と判断された薬剤の数。現在エピソードは、現在の抑うつエピソード中の薬剤数。全ての既往は、組入れまでに投与された全ての薬剤を対象として、無効とされた薬剤数。

## 3) 試験結果

### ① コイルの設置位置及び安静時 MT の決定

主要臨床試験における磁気刺激を与える部位は左前頭前野とされ、コイルの設置位置は次の手順で決定された。まず、コイルを患者の左耳上部に当て、指全体が動くことを確認した後に、コイルの位置を調整し、親指のみが動く位置を探索し MT 位置を特定した。次に、本品の出力を調整し、親指が動く最小の出力を検出することで、安静時 MT を決定した。MT 位置から脳表面で前方 5 cm までコイルを移動させた位置をコイルの設置位置とした。なお、頭部構造や脳の構造には個人差があると推測されることから、ITT 集団 190 例のうち 185 例の被験者には治療開始前に頭部 MRI が施行された。頭部 MRI の検査結果において、頭部に装着したマーカーが側頭葉の前方先端部よりも後方に位置していた場合は、親指のみが動く位置から前方 5 cm の移動ではコイルの設置位置が前運動野に位置している可能性を考慮し、さらに前方 1 cm (合計 6 cm) 移動させた位置をコイルの設置位置とした。

<sup>viii</sup> Antidepressant Treatment History Form。うつ病の治療抵抗性の目安となるスコアで、用量及び使用期間に基づき薬剤毎に 1~4 点のスコアが設定されている。

## ② 治療プロトコル

ガイドライン<sup>11</sup>において、うつ病に対する rTMS の刺激パラメータは一律ではないとされているが、高頻度刺激では 10~20 Hz、安静時 MT の 80~120% の磁場強度の報告が多く、パルスの総数が 1,200 以上の場合に反応が良いとの報告もある<sup>12,13</sup>。これらの知見及び先に実施された 101 試験における設定を踏まえ、今回の主要臨床試験における rTMS 治療については、磁場強度は安静時 MT の 120% とされた。1 秒間当たりの磁気パルスは 10 回 (10 Hz) とし、磁気刺激を与える時間を 4 秒間、非刺激時間を 26 秒間とし、この治療サイクルを 75 サイクル (37.5 分間に相当) 実施することを 1 セッションの治療とした。患者は、週に 5 セッション (通常は月曜から金曜までの連日) の治療を受けた。

治療開始後 3 週間は固定の治療期間と位置づけ、全ての患者に治療を実施した。4 週目以降の治療については、効果が認められない患者に漫然と治療が継続されることを回避するために、「アダプティブデザイン」と呼ばれる治療期間の選択が実施された (図 9)。アダプティブデザインにおいて、3 週間の固定の治療期間、追加治療期間、及び第 II 期に寛解に達した患者については、4 週目以降は長期継続試験である OPT-TMS 試験第 III 期に組み入れられた。臨床的改善 (HAMD24 スコアの 30% 以上の低下と定義された。) を認めるが、寛解に達しない患者は最大 3 週間の追加治療が実施された。追加治療期間を通じて臨床的改善が得られない患者は非盲検の単群試験である OPT-TMS 試験第 II 期に組み込まれ、追加の治療が実施された。OPT-TMS 試験第 I 期及び第 II 期を通じて寛解に達しなかった患者は治療中止となった。

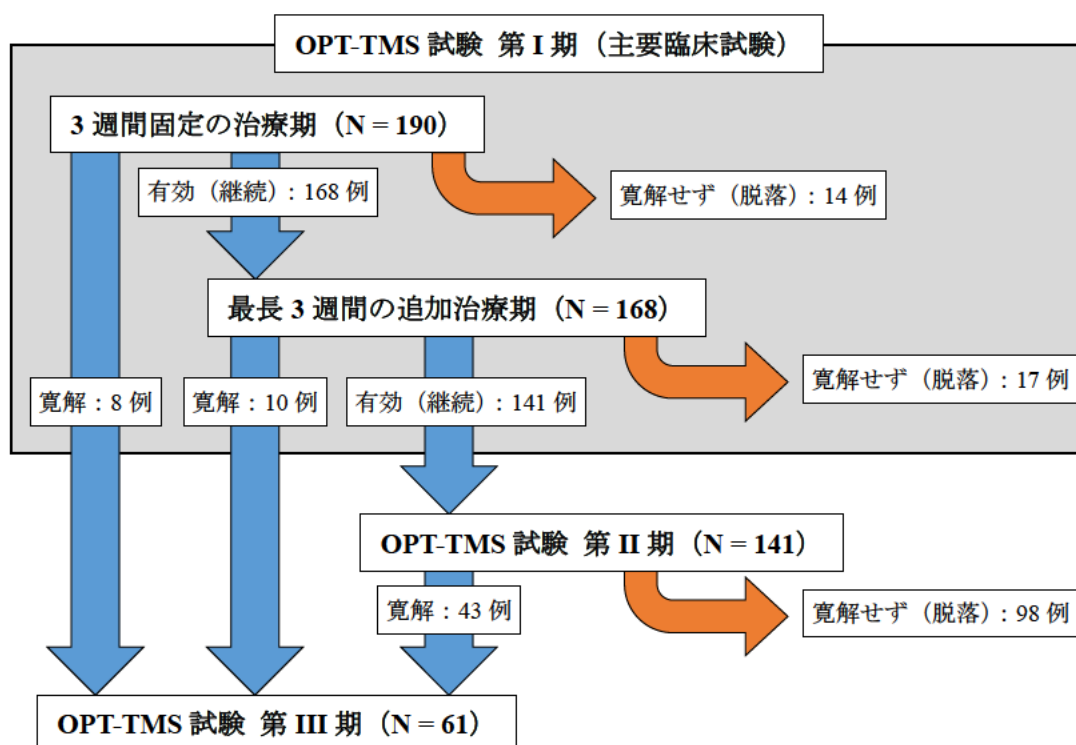


図 9 アダプティブデザインの概要

### ③ 主要評価項目

主要評価項目については、本品群 14.1% (13/92 例) はシヤム群 5.1% (5/98 例) と比較して統計学的に有意に高く、シヤム群に対する本品群の優越性が示された ( $p = 0.0149$ )。

### ④ 副次的評価項目

副次的評価項目の結果は、IDS-SR：寛解、HAMD24 合計スコア及び MOS SF-36 を除き、いずれの評価項目ともシヤム群に対する本品群の優越性が示された (表 7)。

表 7 副次的有効性評価項目の結果

副次的評価項目	本品群	シヤム群	p 値
① MADRS：寛解	13.0%	5.1%	0.0181
② IDS-SR：寛解	13.0%	7.1%	0.0724
③ HAMD24：反応有無	15.2%	5.1%	0.0087
④ MADRS：反応有無	16.3%	6.1%	0.0068
⑤ IDS-SR：反応有無	17.4%	8.2%	0.0157
⑥ HAMD24：合計スコア	26.3→21.6	26.5→23.4	0.0598
⑦ MADRS：合計スコア	29.5→24.6	29.8→27.7	0.0132
⑧ CGI-S：合計スコア	4.6→4.0	4.6→4.3	0.0144
⑨ IDS-SR：合計スコア	41.0→32.6	40.1→36.7	0.0009
⑩ Q-LES-Q：合計スコア	34.55→41.71	40.62→39.75	0.0011
⑪ MOS SF-36：(下位尺度及びコンポーネントスコア)	統計的優位性なし		

### ⑤ 安全性評価項目

主な有害事象を表 8 に示す。最も多かった有害事象は、頭痛 (本品群 30.4%/シヤム群 23.5%)、次いで適用部位疼痛 (本品群 18.5%/シヤム群 10.2%) で、いずれも本品群における発生率が高いが、頭痛を重度と分類した被験者の数は実治療群とシヤム群で同程度であった (本品群 3.3%/シヤム群 4.1%)。また、適用部位疼痛を重度と分類した被験者は本品群が 4 例 (4.3%) で、シヤム群は 0 例であった。

表 8 主な有害事象

有害事象	本品群 N (%)	シヤム群 N (%)
頭痛	28 (30.4)	23 (23.5)
適用部位疼痛	17 (18.5)	10 (10.2)
不眠症	7 (7.6)	10 (10.2)
うつ病又は不安の悪化	6 (6.5)	8 (8.2)
胃腸関連	6 (6.5)	3 (3.1)
疲労	5 (5.4)	4 (4.1)
筋肉痛	4 (4.3)	4 (4.1)
回転性めまい	2 (2.2)	2 (2.0)
皮膚痛	1 (1.1)	1 (1.0)
顔面筋委縮	0 (0)	1 (1.0)
その他	19 (20.7)	14 (14.3)

### ⑥ 長期成績

OPT-TMS 試験第 I 期及び第 II 期における寛解に至った 61 例を適格症例として OPT-TMS 試験第 III 期が実施された (参考資料、図 9 参照)。61 例のうち 6 例からは同意が得られず、

5例は自然経過でのフォローアップを希望したため、試験参加者は50例となった。OPT-TMS試験第III期では6ヶ月の長期フォローアップが実施されたが、6ヶ月間のフォローアップを完了した症例は20例と限定的であり、3ヶ月のフォローアップを完了した32例についての結果が主に報告された。rTMS治療について開始2週間は週に3日、続く2週間で週に2日実施され、5週目以降はrTMS治療は中止としてフォローアップが継続された。上述した32例のうち29例が寛解を維持し、1例が再発、2例が有効性を示す結果であった。寛解を維持した29例のうち11例は抗うつ剤を併用していた。重篤な有害事象は報告されなかった。

## (2) 101試験 (参考資料 実施時期：2013年12月～2006年1月)

101試験は、米国、オーストラリア及びカナダで325例の十分な効果が認められなかった抗うつ剤治療の施行回数が1～4回のうつ病患者を対象に実施された多施設共同の無作為化並行群シャム対照試験である。患者の主な選択基準は、18～70歳のうつ病の外来患者で、HAM-D17スコア20点以上、CGI-S合計スコア4点以上、抗うつ剤による治療を適切な方法で1回以上4回以下試みたが効果が認められなかった等とされた。

本試験では薬物治療を中止する1週間のスクリーニング期間に続いて、6週間のrTMSによる治療期間が設けられ、その後3週間かけrTMSによる治療が漸減された。治療期間においては週に5日の治療が実施された。1セッションの治療は、主要臨床試験と同一であった。漸減期間において1セッションの治療スケジュールは治療期間と同内容とし、1週目は週に3セッション、2週目は週に2セッション、3週目は週に1セッションの治療が実施された。

主要評価項目は、治療期間4週目時点におけるベースラインからのMADRSスコアの変化量が設定された。副次評価項目は、HAM-D24及びHAM-D17の治療期間4週目及び6週目におけるベースラインからの変化量、治療期4週目及び6週目におけるHAM-D24、HAM-D17及びMADRSのそれぞれに基づく寛解率等が設定された。試験の結果、主要評価項目及び副次評価項目の結果は、表9のとおりであった。主要評価項目について、本品群とシャム群を比較し、統計学的な有意差は認められなかった ( $p=0.058$ 、表9)。

表9 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (101試験)

主要評価項目	本品群	シャム群	p値
MADRS:4週目におけるベースラインからの変化量	5.8 (32.8→27)	4.1 (33.9→29.8)	0.058
副次的評価項目	本品群	シャム群	p値
HAM-D24:4週目における変化量	6.7 (30.1→23.4)	4.6 (30.5→25.9)	0.012
HAM-D17:4週目における変化量	5.2 (22.6→17.4)	3.4 (22.9→19.4)	0.006
MADRS:4週目における寛解率	7.1% (11/155)	6.2% (9/146)	0.633
MADRS:6週目における寛解率	14.2% (22/155)	5.5% (8/146)	0.011
HAM-D24:4週目における寛解率	9.0% (14/155)	8.2% (12/146)	0.644
HAM-D24:6週目における寛解率	17.4% (27/155)	8.2% (12/146)	0.012
HAM-D17:4週目における寛解率	7.1% (11/155)	6.2% (9/146)	0.705
HAM-D17:6週目における寛解率	15.5% (24/155)	8.9% (13/146)	0.065

## ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は以下の点を中心に審査を行った。

- (1) 臨床的位置づけについて
- (2) 海外臨床試験成績の外挿性について
- (3) 主要臨床試験の評価項目について
- (4) 刺激部位及び刺激条件について
- (5) 有効性について
- (6) 安全性について
- (7) 本品の使用目的、効能又は効果について
- (8) 製造販売後安全対策について

### (1) 臨床的位置づけについて

申請者は本品の位置づけについて、以下のように説明した。

本品の臨床的な位置づけは、既存の抗うつ剤を適切な用量で十分な期間投与したが、十分な効果が認められなかったうつ病患者の治療の第 2 選択となることを想定している。本品は副作用が少なく、忍容性の高い治療法であることから、多剤併用療法又は増強療法<sup>14</sup>や ECT を行う前段階の選択肢になり得ると考えている。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように考える。

既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められないうつ病患者は一定数存在しており<sup>4</sup>、現状の治療選択肢としては増強療法及び ECT が挙げられるが、それぞれに課題が存在する。増強療法については複数の薬剤を同時に投与するため、副作用の発現の可能性が高くなり、副作用により治療を継続できなくなる可能性がある。ECT については、緊急の治療を要する重症例に適応が限られており、通常は入院及び全身麻酔を要することから、実施可能な医療機関が限られており、全身麻酔に伴う各種合併症のリスクを伴う。本品は侵襲度の低い治療であり、増強療法において生じ得るような忍容困難な副作用の発現の可能性は少ないと考えられ（「(6) 安全性について」参照）、ECT の現在推奨される実施方法と比較して、全身麻酔は不要である。また、本品の治療は外来通院が可能ではあるが、一日 1 時間前後、週に 5 日の通院頻度を 3～6 週と頻回の外来通院又は一定期間の入院が必要であり、時間的な制約から実施可能な患者が限られる。また、有効性については、ECT と比較すると劣る可能性があり<sup>15</sup>、増強療法と比較しても同等以上であることを示す結果は提示されていない（「(5) 有効性について」参照）。また、抗うつ剤との併用治療について、抗うつ剤のみの治療より有効であることを示す結果も提示されていない。OPT-TMS 試験第 I 期において、本品群の寛解率はシャム群に対して有意に高かったが、寛解に至った集団は一部に限られており、臨床的改善の乏しい患者は第 I 期を中断し、次の第 II 期への移行を同意するか選択する「アダプティブデザイン」が採用されていた。

本品には全身性の副作用の発現の可能性が低いなど、限定的ではあるが、増強療法及び

ECT に比較して利点もある。一方、上述したように、本品の治療にあたっては時間的な制約という課題があり、頻回な外来通院又は一定期間の入院が必要にも関わらず、増強療法と比較し治療効果が高いとはいえない点がある。このため、主要臨床試験で採用された「アダプティブデザイン」のように治療期間中に治療効果を評価し、本品の有効性が乏しいと考えられる患者にはリスク・ベネフィットバランスを考慮して治療継続の可否を判断する必要があると考える。以上より、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない場合に限り、成人のうつ病患者における治療の選択肢の一つとして本品を医療現場へ提供することは、臨床的意義が認められると判断した。

## (2) 海外臨床試験成績の外挿性について

### 1) 主要臨床試験をピボタル試験として本邦へ外挿することの妥当性について

申請者は、国内で治験を実施せず、米国にて実施した主要臨床試験の成績を用いて本品を評価する妥当性について、以下のように説明した。

日本のガイドラインである日本うつ病学会治療ガイドライン（2012）<sup>16</sup>の記載は国際的な治療エビデンスに基づいて記載されている。一部、国内未承認の薬剤はあるが、抗うつ剤の選択についても国内外の差はなく、うつ病の治療に関する医療環境については国内外の差はない。うつ病の診断基準について、主要臨床試験では DSM-IV-TR における大うつ病性障害が採用されている。本邦においても主要臨床試験が実施された時点では精神疾患の診断基準として DSM-IV-TR が用いられており、診断基準における国内外の差はない。本品は磁気刺激という物理的な刺激に基づく治療装置であり、有効性に対する人種差が存在するとは考えにくい。また、刺激部位の選択については一次運動野の MT の反応性を基準に決定していること、頭蓋骨の形状に明らかな人種差の指摘がないことから、rTMS 治療への反応性について、国内外の差はないと考えられる。よって、主要臨床試験の結果の評価から、本品の本邦における有効性及び安全性を評価できると考える。

総合機構は、申請者が説明する磁気刺激、頭蓋骨の形状、及び医療環境に関する国内外差についての説明は受入れ可能と判断した。以上より、人種差による本品の有効性及び安全性への影響は少なく、米国にて実施した主要臨床試験の成績を用いて本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

### 2) 前世代品を使用した試験成績の外挿性について

主要臨床試験において、治験機器としては本品の前世代品が使われたが、上述の「【性能を裏付ける試験】(1) 治験機器と本品の差分に関する評価について」において、本品と前世代品との磁場の同等性は確認された。本品の有効性及び安全性はコイルから発生する磁場に基づいており、磁場の同等性が確認されたことで有効性、安全性に関する評価は外挿可能であることから、前世代品を用いた試験成績を本品の有効性及び安全性の評価に外挿することには特段の問題はないと判断した。

### (3) 主要臨床試験の評価項目について

主要臨床試験において、主要評価項目として寛解率が採用された。一方、抗うつ剤の治験においては、主要評価項目としては HAMD 又は MADRS の変化量が推奨されている<sup>17</sup>ことから、本品の有効性の評価において寛解率が主要評価項目とされたことの妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。寛解率は、FDA の rTMS に関するガイダンス<sup>1</sup>において主要評価項目の一つとして位置づけられている。また、寛解とするカットオフ値について、HAMD17 スコアが 7 以下とすることが一般的であるが<sup>18</sup>、HAMD17 スコアの 7 点は HAMD24 スコアの 8~9 点に相当することが示されており<sup>19</sup>、妥当であると判断した。

総合機構は、以下のように考えた。うつ病における寛解という概念は以前から提唱されてきたが<sup>20</sup>、寛解の定義は比較的最近定まってきた<sup>21</sup>。FDA の rTMS に関するガイダンス<sup>1</sup>においては、寛解率は主要又は副次的評価項目の一つとして推奨されており、米国の rTMS の審査においては寛解率が受け入れられている。本邦においては「日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害」の 2012 年の改定において、うつ病における寛解の臨床的な位置づけが記載された。抗うつ剤の治験においても、副次評価項目の一つとして寛解率は推奨されている。

なお、寛解とみなす HAMD 及び MADRS のスコアのカットオフ値は試験ごとに異なるため、設定されたカットオフ値の妥当性は評価する必要があることから、主要臨床試験における寛解のカットオフ値の妥当性について検討した。主要評価項目の寛解率について、寛解の定義は HAMD24 スコアが 2 時点連続で 9 以下の場合又は最終評価時に 3 以下の場合とされた。また、副次評価項目の一つとして MADRS スコアが 9 以下を寛解と定義した寛解率が採用されている。寛解の定義は HAMD17 スコアが 7 以下又は MADRS スコア 10 以下とすることが一般的である<sup>18</sup>。HAMD17 スコアの 7 点は HAMD24 スコアの 8~9 点に相当する<sup>21</sup>ことを踏まえると、主要臨床試験における寛解のカットオフ値は妥当であると判断した。

以上より、HAMD 及び MADRS スコアの変化量についても併せて評価することで、寛解率を本品の有効性を評価する主要評価項目として取り扱うことは妥当であると判断した。

### (4) 刺激部位及び刺激条件について

申請者は、本品の適切な刺激部位について、以下のように説明した。

主要臨床試験で用いられたコイルの位置合わせの方法は「5 cm ルール」と呼ばれる従来用いられている手法<sup>22</sup>を採用した。また、頭部 MRI 撮像の結果、5 cm ルールではコイルの設置位置が後方に位置すると考えられた 33.2% の患者ではコイルをさらに 1 cm 前方に移動する調整を行った。ただし、図 7 に示す本品のコイルにおいて 1.0 SMT を達成できる磁場の範囲は長軸 ■■■■ cm、短軸 ■■■■ cm と調整距離の 1 cm よりも大きい。OPT-TMS 試験に用いられたコイルの磁場範囲は本品と実質的に同等であることから、1 cm の位置調整による影響は限定的と考えられる。



総合機構は以下のように考えた。5 cm ルールは rTMS 治療において従来用いられている位置調整手法ではあるが、頭部構造の個人差や脳構造の個人差を考慮すると適切な治療位置へのコイルの配置の正確性には限界があると指摘されている<sup>23</sup>。rTMS 治療の治療成績の向上のためにはコイルの位置調整手法の改善が将来的な課題として挙げられており、MRI による位置調整手法やナビゲーションシステムなどの新たなコイル位置の調整手法の開発が試みられている<sup>23,24</sup>が、いずれも確立した技術には至っていない。上述した内容、FDA の rTMS に関するガイダンス<sup>1</sup>やガイドライン<sup>25</sup>においてもコイル位置の調整については明確な規定がなく頭部 MRI 撮像による位置調整を裏付ける根拠に乏しいこと、及び本品のコイルによる適切な磁場の範囲が 1 cm よりも十分大きいことを踏まえると、主要臨床試験における刺激部位の設定方法は受入れ可能と判断した。また、設定された刺激パラメータ及び刺激強度は、「(5) 有効性について」及び「(6) 安全性について」の内容を踏まえ、妥当と判断した。

#### (5) 有効性について

申請者は、本品の有効性について、以下のように説明した。

主要臨床試験において、主要評価項目である HAMD24 スコアに基づく寛解率（HAMD24 スコアが治療期間最終 2 週間で 10 未満又は最終評価時に 3 以下を寛解と定義）について、本品群 14.1%（13/92 例）であり、シヤム群 5.1%（5/98 例）に対する有意差が認められた（ $p = 0.0149$ ）。副次評価項目について、MADRS スコアに基づく寛解率（MADRS スコアが治療期間最終で 10 未満を寛解と定義）について、本品群は 13.0%（12/92 例）であり、シヤム群 5.1%（5/98 例）に対する有意差が認められた（ $p = 0.0181$ ）。HAMD24 スコアの治療前後の変化量について、本品群は 4.7（治療前 26.3、治療期間最終 21.6）であり、シヤム群 3.1（治療前 26.5、治療期間最終 23.4）に対して統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.0598$ ）。MADRS スコアの治療前後の変化量について、本品群は 4.9（29.5→24.6）であり、シヤム群 2.1（29.8→27.7）に対して有意差を認めた（ $p = 0.0132$ ）。この他、CGI-S スコア及び IDS-SR スコアの治療前後の変化量について、それぞれ本品群はシヤム群に対し有意差を認めた（表 7）。

また、主要臨床試験において統計学的に算出された必要症例数は 240 例であったのに対し、ITT 集団が 190 例となったことについて、申請者は以下のように説明した。本試験は政府資金に基づき実施されており、実施期間が限られていた。このため、予定登録症例数に至らなかった。

総合機構は、以下のように考えた。ITT 集団の症例数が事前に算出された必要症例数を下回っており、当初設定された検出力を保てなくなる可能性があることから、本来は行うべきではない実施体制である。一方で、結果的に主要評価項目に有意差を認めていること、副次評価項目のうち、MADRS スコアの変化量及び MADRS スコアに基づく寛解率は主要評価項目の結果を支持する内容となっていることから、本品の有効性について一定の評価は可能

であると判断した。主要評価項目である寛解率について、本品群のシヤム群に対する有意差を認めており、副次評価項目である MADRS スコアの変化量及び MADRS スコアに基づく寛解率について本品群のシヤム群に対する有効性は示されていることから、「(3) 主要臨床試験の評価項目について」にて述べた主要評価項目の妥当性を踏まえると、主要臨床試験において本品の有効性は示されたとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

次に、参考資料として提出された 101 試験について、主要評価項目である MADRS スコアの変化量について統計学的な有意差が認められなかった ( $p=0.058$ ) ことについて申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。101 試験の選択基準において HAMD17 スコアの最低値は規定されたが、主要評価項目に採用された MADRS スコアの最低値は規定されなかった。この結果、MADRS スコアが 20 未満の患者が本品群で 4 例、シヤム群で 2 例登録され、MADRS スコアのベースラインの平均値の不均衡 (本品群 32.8、シヤム群 33.9。  $p=0.036$ ) が生じ、この結果、主要評価項目で統計学的な有意差が認められなかった。

総合機構は、以下のように考えた。101 試験について、主要評価項目に統計学的な有意差が認められなかったが、一部の副次評価項目について、OPT-TMS 試験の結果と同様の傾向を示していることから、有効性の評価は主要臨床試験の結果で行うべきであると判断した。このことを踏まえると、主要臨床試験の結果より本品の有効性は示されたと判断した。

## (6) 安全性について

### 1) 臨床試験における有害事象及び不具合について

申請者は、主要臨床試験における有害事象について以下のように説明した。主要臨床試験において、死亡及び痙攣発作は認められなかった。主要臨床試験における重篤な有害事象としては、3 件の報告があり、導入期のうつ病の増悪、本品群の失神、及びシヤム群の妄想思考がそれぞれ 1 件ずつ認められた。うつ病の悪化については導入期に認められたもので、抗うつ剤を中止したことが原因と考えられた。当該被験者はランダム化されず ITT 集団から除外された。失神について、本品群の症例であったが、治験担当医は本品との因果関係は否定的と判定していた。また、長期に及ぶ後遺症は伴わなかった。妄想思考についてはシヤム群の症例であり、本品との因果関係は可能性ありと評価されたが、長期に及ぶ後遺症は伴わなかった。報告された有害事象の発生頻度は文献報告における有害事象の発生頻度と同程度であった。

総合機構は、死亡及び痙攣発作の発生が認められなかったこと、及び本品との因果関係の可能性があるとされた妄想思考について長期の後遺症は伴わなかったことから、添付文書でこれらの有害事象について情報提供することで臨床的に許容可能であると判断した。

## 2) 頭痛について

申請者は、主要臨床試験で最も多く認められた有害事象である頭痛について、以下のように説明した。頭痛は本品群で 30.4% (28/92 例)、シヤム群で 23.5% (23/98 例) 認められたが、重度と分類された頭痛は本品群 3.3%、シヤム群 4.1%で同程度の頻度であった。また、頭痛のために治療を中止した症例は認められなかった。

総合機構は、頭痛の発生頻度は比較的多いが、重症と分類された頭痛の発生頻度は本品群とシヤム群で同程度であること、頭痛により治療を中止した症例が認められないことから、頭痛の発生リスクについては受入れ可能と判断した。また、実臨床における発現状況について、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行うことを申請者に指示した。

## 3) 適用部位の疼痛について

申請者は、主要臨床試験で頭痛の次に高い頻度で認められた有害事象である適用部位の疼痛について、以下のように説明した。適用部位の疼痛は本品群で 18.5% (17/92 例)、シヤム群で 10.2% (10/98 例) 認められ、重度と分類された疼痛は本品群 4.3%、シヤム群では認められなかった。また、適用部位の疼痛のために治療を中止した症例は認められなかった。

総合機構は、発生頻度は比較的多いが、疼痛により治療を中止した症例が認められないことから、適用部位の疼痛の発生リスクについては受入れ可能と判断した。また、実臨床における発現状況について、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行うことを申請者に指示した。

## 4) 痙攣について

rTMS 治療における既知のリスクとして、痙攣が挙げられる<sup>26</sup>が、主要臨床試験及び 101 試験においては痙攣の発生は認められなかった。本品の米国における市販後臨床試験として実施された 19-50001 試験において 1 例の痙攣（間代強直性発作）が発生したが、一時的な症状であり、合併症なく軽快した。また、米国の MDR に基づく報告では 6 例の痙攣（間代強直性発作）が報告されているが、rTMS 治療における痙攣は 1 回の治療期間あたり 0.1%、一回の rTMS 治療実施あたり 0.003%と低い発生率とされている。

総合機構は、以下のように考えた。痙攣について、主要臨床試験及び 101 試験においては発生が認められず、上述した痙攣についても重篤な有害事象に結びつく症例は認められなかった。しかしながら、痙攣は重篤な転帰につながるリスクと考えられることから、添付文書及び適正使用指針において痙攣発作のリスクが高い症例に本品を使用する際の注意喚起をすることが妥当と判断した。また、実臨床における発現状況について、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行うことを申請者に指示した。

## (7) 本品の使用目的、効能又は効果について

総合機構は、「(1) 臨床的位置づけについて」の議論を踏まえ、本品は成人のうつ病患者（既存の抗うつ剤治療では十分な効果が認められない場合に限る）を対象とすることが適切であると判断した。

総合機構は、「使用目的、効能又は効果」の記載を以下のように修正するよう申請者に求め、申請者はこれに対応した。

### 使用目的

本品はパルス磁場を用いて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（既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない場合に限る）の治療に用いる。

## (8) 製造販売後安全対策について

### 1) 適正使用指針及びトレーニングについて

本品は、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められないうつ病患者に対する他の治療選択肢と比較し、副作用の発現は少ないことが想定されるが、治療の拘束時間が長いため、対象となる患者が限られる。このため、適切な対象患者の選択にあたっては、関連学会で策定する適正使用指針において規定する必要がある。また、本品の治療位置や治療プロトコルの設定には十分な知識を要することから、本品の安全な使用にあたってはうつ病の診療に関する十分な経験がある医師が、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で使用することが重要である。

### 2) 使用成績評価について

総合機構は、主要臨床試験では実施されなかった抗うつ剤と併用した場合の本品の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があること、並びに長期のフォローアップにおける本品の有効性に関する情報を収集する必要があることを踏まえて、使用成績評価における症例数の設定、調査項目等の設定を行うよう申請者に指示した。

申請者は、使用成績等実施計画書（案）を提出した。概要を表 10 に示す。

表 10 使用成績評価実施計画書の概要

目的	臨床に使用した場合の安全性の確認、及び有効性に関するピボタル試験成績との比較
症例数、施設数	300 症例、 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 施設
調査期間	3 年（調査準備期間：1 年間、患者登録・追跡期間：1 年間 9 ヶ月、調査データの固定・解析：3 ヶ月）

主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・併用薬、併用療法</li> <li>・HAMD24, MADRS の治療前後のスコア</li> <li>・TMS の治療期間</li> <li>・有害事象、不具合</li> </ul>
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解率及び変化量 (HAMD24 及び MADRS)</li> <li>・有害事象の治療との関連性、重篤性、転帰等の集計</li> <li>・痙攣の有無</li> </ul>

症例数設定の根拠：

調査症例数を主要臨床試験における本品群の重篤な有害事象の発現率 ■■■% (■■■例) から算出した。発現率 ■■■%の有害事象を ■■■%の検出力で少なくとも ■■■例収集可能な症例数は ■■■例であり、■■■%の脱落を考慮して 300 例を調査予定症例数とした。

総合機構は申請者が提出した使用成績評価の計画について受入れ可能と判断した。

#### 4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

薬事法の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、コイルに流す電流によって形成される磁場変動に伴う誘導電流により、主として大脳皮質の神経軸索を低侵襲的に刺激することで、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない成人のうつ病患者の治療を行う治療装置である。本品の審査における主な論点は、(1) 臨床的位置づけ、(2) 有効性、(3) 安全性、及び (4) 製造販売後の安全対策及び使用成績評価であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

##### (1) 臨床的位置づけ

既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められないうつ病患者は一定数存在しており、現状の治療選択肢としては増強療法及び ECT が挙げられるが、それぞれに課題が存在する。本品には全身性の副作用の発現の可能性が低いなど、限定的ではあるが、増強療法及び ECT に比較して利点もある。一方、本品の治療にあたっては時間的な制約という課題があり、頻回な外来通院又は一定期間の入院が必要にも関わらず、増強療法と比較し治療効果が高いとはいえない点がある。このため、本品の治療期間中には治療効果を評価し、本品の有効性が乏しいと考えられる患者にはリスク・ベネフィットバランスを考慮して治療継続の可否を判断する必要があると考える。以上より、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない場合に限り、成人のうつ病患者における治療の選択肢の一つとして本品を医療現場へ提供することは、臨床的意義が認められると判断した。

## (2) 有効性

主要臨床試験において、主要評価項目である HAMD24 スコアに基づく寛解率について、本品群のシャム群に対する有意差が認められた。主要臨床試験においては、主要評価項目として寛解率が採用された。通常、抗うつ剤の治験における主要評価項目としては HAMD 又は MADRS の変化量が推奨されているが、FDA の rTMS に関するガイダンス<sup>1</sup>において寛解率は、主要評価項目の一つとして位置づけられている。また、寛解とするカットオフ値は、各種文献報告及び治験の基準と比較し妥当と考えられた。以上のことから、副次評価項目の結果を併せて評価することで、寛解率を本品の有効性を評価する主要評価項目として取り扱うことは妥当であると判断した。副次評価項目について、MADRS スコアの変化量及び MADRS スコアに基づく寛解率について本品群のシャム群に対する有意差が認められたことから、主要臨床試験において、本品の有効性は示されたと判断した。

## (3) 安全性

主要臨床試験において、死亡及び痙攣発作は認められず、有害事象により中止となった症例は認められなかった。頭痛及び適用部位の疼痛は比較的高頻度で認められたが、治療中止に至った症例は認められなかった。痙攣は、rTMS 治療における既知のリスクとして報告されているが発生率は低く、主要臨床試験においては痙攣の発生は認められなかった。本品の市販後の安全性情報では 6 例の痙攣の報告があり、いずれも重篤な有害事象に結びつく症例は認められなかった。しかしながら、痙攣は重篤な転帰につながるリスクと考えられることから、添付文書及び適正使用指針において痙攣発作のリスクが高い症例に本品を使用する際の注意喚起をすることが妥当と判断した。また、実臨床における発現状況について、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行う必要があると判断した。

## (4) 製造販売後の安全対策及び使用成績評価

本品は、既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められないうつ病患者に対する他の治療選択肢と比較し、副作用の発現は少ないことが想定されるが、治療の拘束時間が長いため、対象となる患者が限られる。そのため、適切な対象患者の選択が重要であり、関連学会と連携し、症例選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針を策定した上で、製造販売後トレーニング等による、本品の適正使用の周知徹底を行うことが重要であると判断した。以上より、本品を使用する医師が適切な対象患者を選択し治療が行われるよう、必要な措置を講ずる旨を承認条件 2 として付すことが妥当と判断した。

また、rTMS 治療において痙攣の発作が既知のリスクとして報告されており、重篤な転帰につながるリスクと考えられることから、痙攣発作が発生した場合に適切な対処ができる体制の構築が重要である。したがって、痙攣発作に対処できる医療チームを構築した施設又は医療体制を整えた施設において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずる旨を承認条

件 1 として付すことが妥当と判断した。

本品の使用成績評価については、本邦での使用実態の把握を行い、症例選択の適切性、及び適正使用下での本品の使用成績及び安全性を定期的に確認する申請者の製造販売後導入計画について妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

本品はパルス磁場を用いて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（既存の抗うつ剤治療で十分な効果が認められない場合に限る）の治療に用いる。

#### 承認条件

1. うつ病に関する十分な知識・経験を有する医師によって、関連学会が策定した適正使用指針を遵守できる医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品が 1 に掲げる医師により適正に使用されるよう、講習等の必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は 3 年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

## 参考文献

- <sup>1</sup> Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Class II Special Controls Guidance Document: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. July 26, 2011.
- <sup>2</sup> Kessler, R. C. *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003, **289** (23), 3095-105.
- <sup>3</sup> 厚生労働省. “精神疾患のデータ | 専門的な情報 | メンタルヘルス | 厚生労働省” <http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>, (accessed June 19, 2017)
- <sup>4</sup> 中村元昭. 反復性経頭蓋磁気刺激法によるうつ病治療. *精神神経学雑誌*. 2012, **114** (11), 1231-49.
- <sup>5</sup> Carpenter, L. L. *et al.* rTMS with a two-coil array: Safety and efficacy for treatment resistant major depressive disorder. *Brain Stimul*. 2017, **S1935-861X** (17), 30834-3.
- <sup>6</sup> Janicak, P. G. *et al.* Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*. 2008, **69** (2), 222-32.
- <sup>7</sup> Birgit, G. *et al.* Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm*. 2010, **117**, 105-22.
- <sup>8</sup> Barker, A. T. *et al.* Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985, **1** (8437), 1106-7.
- <sup>9</sup> Lisanby, S. H. *et al.* Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety*. 2000, **12** (3), 178-87.
- <sup>10</sup> Kim, E. J. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in an animal model of depression. *Neurosci Lett*. 2006, **405** (1-2), 79-83.
- <sup>11</sup> Lefaucheur, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014, **125** (11), 2150-206.
- <sup>12</sup> Berlim, M. T. *et al.* Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013, **38** (4), 543-51.
- <sup>13</sup> Chen, R. *et al.* Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997, **105** (6), 415-21.
- <sup>14</sup> 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 2016. 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2016.
- <sup>15</sup> Ren, J. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014, **51**, 181-9.
- <sup>16</sup> 日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害 2012. 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2012.
- <sup>17</sup> 平成 22 年 11 月 16 日付 薬食審査発 1116 第 1 号 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について
- <sup>18</sup> Malone, D. C. *et al.* A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. *J Manag Care Pharm*. 2007, **13** (6 Suppl A), S8-18.
- <sup>19</sup> Rush, A. J. *et al.* The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003, **54** (5), 573-83.
- <sup>20</sup> Frank, E. *et al.* Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991, **48** (9), 851-5.
- <sup>21</sup> Rush, A. J. *et al.* Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006, **31** (9), 1841-53.
- <sup>22</sup> Schönfeldt-Lecuona, C. *et al.* The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin*. 2010, **40** (1), 37-43.
- <sup>23</sup> Ahdab, R. *et al.* Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010, **40** (1), 27-36.
- <sup>24</sup> Lefaucheur, J. P. *et al.* The value of navigation-guided rTMS for the treatment of depression: an illustrative case. *Neurophysiol Clin*. 2007, **37** (4), 265-71.
- <sup>25</sup> Rossi, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009, **120** (12), 2008-39.
- <sup>26</sup> Magavi, L. R. *et al.* A review of repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with treatment-resistant depression. *Int Rev Psychiatry*. 2017, **29** (2), 79-88.



審査報告書の訂正

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
13 頁 3 行目	<b>IEC</b> 60601-1: <b>2005</b> 及び <b>IEC</b> 60601-1-2: 2007	<b>EN</b> 60601-1: <b>2007</b> 及び <b>EN</b> 60601-1-2: 2007
25 頁 表 6「本品群」の年齢	<b>46.5 ± 12.3</b>	<b>47.7 ± 10.6</b>
25 頁 表 6「シヤム群」の年齢	<b>47.7 ± 9.0</b>	<b>46.5 ± 12.3</b>
28 頁 25 行目	$p = 0.05\mathbf{8}$	$p = 0.05\mathbf{7}$
28 頁 表 9「MADRS : 4 週目におけるベースラインからの変化量」の $p$ 値	$p = 0.05\mathbf{8}$	$p = 0.05\mathbf{7}$
33 頁 7 行目	$p = 0.05\mathbf{8}$	$p = 0.05\mathbf{7}$

なお、訂正による審査結果の変更はない。