

先進医療合同会議(令和4年3月3日)  
(第108回先進医療会議、第129回先進医療技術審査部会)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 ※1	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 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
156	ラメルテオンを用いた せん妄発症抑制療法	せん妄ハイリスク患者	・ロゼレム錠8mg (武田薬品工業株式会社)	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 (国家戦略特区)	千円(13回投与した場合) 800円(9回投与した場合) (全額研究費負担)	500円	200円	適	別紙資料2
157	重症未熟児網膜症に対する 抗VEGF(血管内皮増殖因子)薬の 硝子体注射療法	重症未熟児網膜症	・アバスタチン (中外製薬株式会社)	神戸大学医学部附属病院 (認定臨床研究審査委員会)	4万6千円 (全額研究費負担)	360万千円	154万7千円	適	別紙資料3
158	反復経頭蓋磁気刺激による 治療抵抗性うつ病の維持療法	薬物療法に反応しない 治療抵抗性うつ病を対 象 とし、反復経頭蓋磁気刺 激の急性期療法により 反 応あるいは寛解した患者	・NeuroStar TMS治療装置 (ヴォーバル・テクノロジーズ株 式会社)	国立精神・神経医療研究 センター病院 (認定臨床研究審査委員会)	117万5千円 (一部実施施設負担のため、 患者負担は68万円)	7万5千円	3万2千円	適	別紙資料4

※1 医療機関は患者に自己負担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、その実施による人体への影響が極めて小さいもの(4に掲げるものを除く。)
- (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
  - (3)未承認等の医療機器の使用又は医療機器の適応外使用を伴う医療技術であって、検査を目的とするもの

○ 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 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。

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B122)**

評価委員 主担当：伊藤（澄）  
副担当：田島 副担当：上村（夕） 技術専門委員：一

先進医療の名称	ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
申請医療機関	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>せん妄は、手術成績など、治療成績に影響する他、医療経済的な負担も大きい。しかし、せん妄の発症抑制に対して有効性・安全性等のエビデンスを確立、保険診療で使用可能であることが明示されている薬剤はない。</p> <p>本試験では、高齢がん患者の術後せん妄の発症抑制を目的としたラメルテオン内服の有効性と安全性について、プラセボを対照とする二重盲検ランダム化比較試験にて検証する。</p> <p>○主要評価項目： 75歳以上の、DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) を用いて精神腫瘍医により診断される手術後5日間のせん妄の出現割合</p> <p>○副次評価項目： 1) DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後5日間のせん妄の出現割合 &lt;75歳以上の主要解析対象集団、および全例における以下の項目&gt; 2) Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale) を用いて看護師により評価される手術後5日間のせん妄の出現割合 3) DRS-R-98 (Delirium Rating Scale-R-98) と Nu-DESC により評価される手術後5日間のせん妄重症度 4) DSM-5 と DRS-R-98 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後5日間の重症せん妄の出現割合 5) DSM-5 によるせん妄の診断から消失までの日数 6) 術後から退院までの直接医療費 7) 術後入院日数 8) 術後5日間の抗精神病薬の使用割合 9) 術前日におけるベンゾジアゼピン系睡眠薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用中止・休薬の割合 10) 術後5日間の転倒転落・点滴および気管挿管の自己抜去・身体拘束の発生割合 11) 術後1日目朝の血清中の C-reactive protein 濃度</p>

	<p>12) 術後 5 日間の術後合併症 (CD 分類 grade2 以上) の出現割合</p> <p>13) 術後 90 日以内の術後合併症 (CD 分類 grade2 以上) の出現割合</p> <p>14) 術後 30 日以内の生存期間</p> <p>15) 術後 90 日以内の生存期間</p> <p>16) 術後 90 日以内の無再発生存期間</p> <p>17) 術後 5 日目の試験参加に対する患者満足度と自覚症状 (エドモントン症状評価システム改良版日本語版)</p> <p>18) 家庭へ退院出来できない割合</p> <p>19) 登録時の PSQI 6 以上および PSQI 5 以下の、DSM-5 を用いて精神腫瘍医により診断される手術後 5 日間のせん妄の出現割合</p> <p>○ 予定試験期間： 先進医療告示日～4 年 2 か月間 (登録期間：～2 年間、追跡期間：12 週間)</p> <p>○ 目標症例数： 766 例 (75 歳以上 678 例：プラセボ群 339 例／ラメルテオン群 339 例、 65 歳以上 766 例：プラセボ群 383 例／ラメルテオン群 383 例)</p>
--	--

【実施体制の評価】 評価者： 伊藤 (澄)

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" 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。)		
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： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" 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。)		
説明文書中に認められた不明瞭な点について、何れも事前の照会に対し適切に対応され、問題が解消したので適としました。		
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： 上村（夕）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）  一部、データの取り扱いについて不明瞭な箇所がありましたが、事前に提出した照会事項に適切にご回答いただき、修正・追記がなされたことから、いずれも「適」と判断いたしました。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
<p>予定症例数</p>	<p>766 例            (75 歳以上 678 例：プラセボ群 339 例／ラメルテオン群 339 例、            65 歳以上 766 例：プラセボ群 383 例／ラメルテオン群 383 例)</p>	<p>予定試験期間</p>		<p>先進医療告示日            ～4 年 2 か月間            (登録期間：～2 年間、追跡期間：12 週間)</p>
<p>実施条件：</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）            （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）            せん妄は入院中の事故につながり、せん妄を起こす本人だけでなく、介護者の負担も大きく、発症抑制法の開発が期待される。がん手術後せん妄発症リスクは年齢と手術時間であり、手術部位や術式等はせん妄の発症割合に影響は少ないと申請者からは回答されている。本試験の主な選択基準は悪性腫瘍が確認あるいは強く疑われる 65 歳以上で、全身麻酔下手術を受け、術後 5 日間以上の入院予定の経口あるいは経鼻胃管で術後 2 日以内に薬剤投与可能な患者というだけの実施可能性を重視した計画である。層別因子は、術後 6 時間以上の高侵襲手術と、ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のみが規定されている。パイロット研究で術式などは影響しないとされているが、目標症例数 766 例と多いこともあるので、試験終了後に解析ができるようにしていただきたい。</p>				

評価者 構成員：山口 俊晴 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
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	<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 type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" 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-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">           本剤の有用性が示された場合、どのような術式に適応されるべきか            検討の上、保険収載される必要がある。         </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： 本剤の有用性がしめされた場合でも、手術時間は必ずしも手術侵襲の大きさに比例しないこと、手術時間は術者の技術により変化することなどを勘案した上で、保険収載する必要がある。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
適応症：せん妄ハイリスク患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>せん妄は、手術成績など、治療成績に影響する他、医療経済的な負担も大きく、ラメルテオンによるせん妄発症抑制を新しい標準医療として普及することは、手術などの治療成績向上や医療負担の軽減に寄与すると期待される。このため、せん妄の発症抑制を目的としたラメルテオンの投与について有効性・安全性等のエビデンスを確立し、将来的に標準医療として普及することが望ましい。</p> <p>現在、国内外のガイドライン等では、せん妄の発症抑制として有効性・安全性等のエビデンスを確立されている薬剤は無く、先進性がある。また、せん妄医療で治療として使用されている、抗精神病薬は、ドパミン受容体拮抗薬だが、ラメルテオンはメラトニン受容体 1 とメラトニン受容体 2 を介して作用する薬剤であり、不眠症の改善だけでなく、抗炎症作用が期待される。薬理的機序は、抗精神病薬とは大きく異なり新規性がある。</p> <p>(概要)</p> <p>高齢がん患者の術後せん妄の発症抑制に対するラメルテオンの内服の有効性と安全性について、プラセボを対照とする二重盲検ランダム化比較試験にて検証する。</p> <p>試験薬(被験薬もしくは対照薬)を 1 日 1 回 1 錠(8mg)、手術 4-8 日前から術後 4 日目まで就寝前に経口もしくは経鼻胃管から投与する。手術後 1 日目から 5 日目まで毎日、精神腫瘍医が DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5)を用いてせん妄の有無を評価する。</p> <p>(効果)</p> <p>手術または重症疾患によりせん妄発症リスクが高い 65 歳以上の高齢患者において、せん妄発現割合の減少が期待される。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本研究に係る総費用はラメルテオンを 13 回投与する場合は 1,861 円、9 回投与する場合は 1,516 円である。このうち先進医療に係る費用はラメルテオンを 13 回投与する場合は 1,121 円、9 回投与する場合は 776 円で、すべて研究費で負担する。よって患者負担費用額は 222 円である(3 割負担の場合)。</p>

## ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法 (多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験)

65歳以上のがん患者  
全身麻酔手術と  
術後5日間以上の入院予定

インフォームドコンセント

登録 (層別因子: 予定手術時間・  
年齢・施設・Bz<sup>\*4</sup>/非Bz使用)

ランダム  
割り付け

**Arm1**  
プラセボ群

**Arm2**  
ラメルテオン群

### 実施施設

- ・ 国立がん研究センター 中央病院
- ・ 国立がん研究センター 東病院
- ・ 近畿中央呼吸器センター

**P: 65歳以上のがん患者<sup>\*1</sup>**

**I: ラメルテオン8mg<sup>\*2</sup>周術期<sup>\*3</sup>内服**

**C: プラセボ<sup>\*3</sup>**

**O: 術後5日間のせん妄出現割合**

\*1: 全身麻酔下に手術を受け、術後5日間以上入院予定のがん患者

\*2: メラトニン受容体作動薬であり、安全性が高いラメルテオンを用いたせん妄予防は、重症急性疾患に伴うせん妄に対してエビデンスが豊富にあり、術後せん妄に対しても発症抑制効果が期待される。

\*3: 術前4-8日～術後4日目、全介入例へせん妄予防の複合介入を実施する

\*4: ベンゾジアゼピン系薬剤

# 薬事承認申請までのロードマップ

\*1: 日本サイコオンコロジー学会等  
\*2: 武田薬品工業株式会社

試験薬：ラメルテオン（製品名：ロゼレム）

先進医療での適応疾患：せん妄ハイリスク患者

## 臨床研究

ランダム化比較試験5本  
（本邦3本）、  
第II相試験1本、  
観察研究4本

### ・ 結果の概要:

- 1) 急性疾患に伴うせん妄  
有効性と安全性あり  
（ランダム化比較試験2本）
- 2) 術後せん妄  
安全性あり、有効性は  
controversial\*

\*: 国外2試験はnegativeも、国内P2および全観察研究が有効性示唆、国内RCT  
1本は結果未公表

## 先進医療

- ・ 医療技術名：  
ラメルテオンを用いたせん妄発症抑制療法
- ・ 試験デザイン：  
多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
- ・ 期間（患者登録期間）：jRCT公表から4年2か月
- ・ 被験者数：766名
- ・ 主要評価項目：75歳以上の、DSM-5を用いて精神腫瘍医により診断される手術後5日間のせん妄の出現割合
- ・ 副次評価項目：DSM-5を用いて精神腫瘍医により診断される手術後5日間のせん妄の出現割合など

学会\*1

学会\*1  
企業\*2

ガイドライン収載

薬事承認申請

当該先進医療における

**選択基準**：全身麻酔下の手術と術後5日間以上の入院を予定する65歳以上のがん患者

**除外基準**：試験薬のアレルギーなど

**予想される有害事象**：0.1%以上の頻度が想定される症状として、傾眠、浮動性めまい、倦怠感、頭痛、便秘、悪心、発疹（蕁麻疹）

9

## 欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（有）

概要：有望な薬剤として開発を推奨

（ESMO clinical guideline/ がん患者におけるせん妄ガイドライン）

進行中の臨床試験（有）

概要：多施設ランダム化比較試験

（n=210, 静岡がんセンター, jRCTs041200062）など

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B123)

評価委員 主担当：一色  
副担当：後藤 副担当：柴田 技術専門委員：一

先進医療の名称	重症未熟児網膜症に対する抗VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法
申請医療機関	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>重症未熟児網膜症は未熟児網膜症の1割程度に発生し、国内で年間200例以下の発生数で希少疾患といえる。従来は網膜光凝固が唯一の治療法であったが、近年は抗VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法が普及しつつある。ラニビズマブが本技術の対象症例についても薬事承認を受けているが、ベバシズマブは抗VEGF薬としてfirst in classの薬剤であり、既に世界的に普及している。ベバシズマブはラニビズマブと比較し半減期が長く、治療効果が持続するため単回治療で臨床所見の改善が期待できる。</p> <p>本試験では、1眼につき1回、ベバシズマブまたは対照薬としてラニビズマブを硝子体注射として投与し、24週まで経過観察を行う。病状の悪化ないし再燃を認める場合は網膜光凝固を追加する。両群においてプロトコル治療後24週目までに眼底所見が第三者判定により、ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する所見となった割合について、単施設で実施する実薬対照非盲検無作為化比較試験により比較する。</p> <p>○主要評価項目： 各治療眼においてプロトコル治療後24週目までに眼底所見が第三者判定により、ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する所見となった割合</p> <p>○副次評価項目： ・有効性評価項目</p> <p>(1) プロトコル治療後、治療対象眼に追加治療を要するまでの期間</p> <p>(2) プロトコル治療後4, 10, 24週目の各時点で、その時点までに各治療対象眼に追加レーザー治療を要した割合</p> <p>(3) プロトコル治療後4, 10, 24週目の各時点で、その時点までに各治療対象眼にラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要した割合</p>

	<p>(4)両眼に対してプロトコル治療後 4, 10, 24 週の各時点で、その時点までに両眼ともに追加レーザー加療を要した割合</p> <p>(5)両眼に対してプロトコル治療後 4, 10, 24 週の各時点で、その時点までに両眼ともにラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要した割合</p> <p>・安全性評価項目</p> <p>(1)観察期間中の疾病等の発生の割合</p> <p>(2)眼内炎の発症の割合</p> <p>(3)水晶体損傷の発症の割合</p> <p>(4)注射針穿刺による網膜剥離、眼底出血の発症の割合</p> <p>(5)循環器疾患の発症ないし悪化の割合</p> <p>○予定試験期間：先進医療告示日～ 2027 年 3 月 31 日 (登録期間：～2025 年 9 月 30 日、追跡期間：最終登録日より 6 か月)</p> <p>○目標症例数：68 例 (ただし、最終登録前に奇数例眼 67 眼の登録があり、最後の対象者が両眼の治療である場合、最大 1 眼の超過を許容する。)</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者： 一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 一部に記載内容の統一されていない部分等が存在したが、適切に修正されたため、「適」とした。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 一部説明が十分ではない記述もあったが、やり取りをする中で適切に修正されたため、適とした。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>上記10は「適」としているが、以下の検討が必要であり、適切に計画に反映されるのであれば適としようという意図である。</p> <p>ラニビズマブと「同様の効果であってもより『低侵襲な』治療を提供できるか否かにつき、検討する」という申請医療機関の考え方とその必要性は一定の理解が可能である一方、ラニビズマブに加えアフリベルセプトが実用化されつつある状況において、①対照群はラニビズマブで良いのか、あるいは、②新たに評価を行う候補としてベバシズマブが適切なものであるのか、③治療に伴う副作用等の増加と副作用以外の低侵襲性の度合いのトレードオフに見合った試験デザインになっているか否かの検討も必要と考える。この検討のためには、現時点で得られる情報・知見に基づき、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ベバシズマブの有効性の違い、顕在化しているリスク・潜在的なリスクの違い、及び、治療に伴う副作用等と期待される副作用以外の低侵襲性の度合いとのトレードオフについての論点整理と医学的な妥当性の評価・価値判断が重要であり、かつ、それ無しには、有効性及び安全性の評価方法が適切なものであるかの判断は困難である。</p> <p>現時点で明確な関係性を特定できないようであれば、アフリベルセプトが仮に今後本邦で薬事承認されるようならば、その際に、現在の試験計画のまま変更無しで新規患者の登録を継続して良いか否かの検討を少なくとも効果・安全性評価委員会で確認する設定とすることが必要と考える。</p> <p>なお、その他の部分については、当初提示されていた試験実施計画書は不十分な点も散見されたが、照会事項への回答を通して、総論としては、科学性・倫理性を担保するために検討を加え適切に改訂をしていただいたものとする。</p>		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	68例		予定試験期間	先進医療告示日～2027年3月31日 (登録期間：～2025年9月30日、追跡期間：最終登録日より6か月)
<p>実施条件：</p> <p>アフリベルセプトが薬事承認された場合、現在の試験計画のまま変更無しで新規患者の登録を継続して良いか否かの検討を効果・安全性評価委員会で確認する設定とすること。</p>				
<p>コメント欄：</p> <p>申請医療機関側が了解すれば適とする。</p>				

評価者 構成員：五十嵐 隆 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体 注射療法
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。 <input checked="" 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。 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 checked="" 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 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。  〔  〕  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：既に重症未熟児網膜症に対する治療薬として薬事承認されている抗血 管内皮増殖因子薬ラニズマブは半減期が短いために治療後に重症 未熟児網膜症が再燃し、再投与が必要となる場合がある。今回申請さ れた抗血管内皮増殖因子薬ベバシズマブはラニズマブよりも半減期 が長く、低出生体重児に病的網膜血管が新生しうる修正 44 週までの期 間を 1 回の治療でカバーできる可能性が期待される。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法

適応症：重症未熟児網膜症

内容：

(先進性)

本技術が対象とする重症未熟児網膜症は未熟児網膜症の 1 割程度に発生し、国内で年間 200 例以下の発生数で希少疾患といえる。従来は網膜光凝固が唯一の治療法であったが、近年は抗 VEGF 薬の硝子体注射療法が普及しつつある。日本をはじめ各国でラニビズマブが本技術の対象症例についても薬事承認を受けているが、ベバシズマブは抗 VEGF 薬として first in class の薬剤であり、既に世界的に普及している。ベバシズマブはラニビズマブと比較し半減期が長く、治療効果が持続するため単回治療で臨床所見の改善が期待でき、よって本技術の先進性は高いといえる。

(概要)

- ① 治療開始前にフルオレサイトによる蛍光眼底造影検査を行う。
- ② 1 眼につき 1 回、ベバシズマブ 0.01ml (0.25mg) または対照薬としてラニビズマブ 0.02ml (0.2mg) を硝子体注射として投与する。
- ③ 24 週まで経過観察を行う。病状の悪化ないし再燃を認める場合は網膜光凝固を追加する。
- ④ 両群においてプロトコル治療後 24 週目までに眼底所見が第三者判定により、ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する所見となった割合を比較する。

(効果)

本治療により重症未熟児網膜症の stage、病変の範囲、plus disease の重症度及び範囲などの臨床所見の改善が期待できる。未熟児網膜症の治療は修正 30 週台に行われるのが通例で、ベバシズマブを単回投与した際の再燃時期は治療後 16 週がピークと報告されているが、血管の伸長の完了は平均 43 週であるため、単回治療で臨床所見の改善が期待できる。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 5,193,790 円である。先進医療に係る費用は 45,900 円で、このうち全額が研究者負担（病院会計から支給される研究奨励費）となるため、患者負担額は 1,546,779 円である。企業等からの資金提供や薬剤提供はない。

# 研究概要

## 重症未熟児網膜症(ROP)症例

- ①zone I , any stage ROP with plus disease    ②zone I , stage3 ROP without plus disease  
③zone II , stage2 or 3 ROP with plus disease    ④APROP

同意取得・適格性判定

登録

ランダム割付

保険収載済

**Ranibizumab**

用法用量：0.02ml (0.2mg)/回  
(1眼あたり) 単回投与

先進医療 B

**Bevacizumab**

用法用量：0.01ml (0.25mg)/回  
(1眼あたり) 単回投与

プロトコル治療

主要評価項目 (追加治療の有無)

各治療眼においてプロトコル治療後、  
24週までに第三者評価で何らかの追加治療を要する所見と判定された割合

追跡調査(治療後24週まで)

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ベバスズマブ（製品名：アバスチン®）（中外製薬）

先進医療での適応疾患：重症未熟児網膜症

## 先行臨床研究

**試験名：**  
重症未熟児網膜症に対する抗VEGF薬単独効果に関する後ろ向き比較研究  
**試験デザイン：**  
単施設、後ろ向き、2群間比較研究  
**期間：**  
2018年10月1日～2021年6月30日  
**被験数：**  
Bevacizumab 15眼、Ranibizumab 23眼  
Becavizumab 1眼、Ranibizumab 14眼  
**結果の概要：**追加治療の必要性について、群間差47.5% (95%信頼区間 17.3 -77.6; p=0.0010)であった。

### 当該先進医療における

**選択基準：**ETROP studyに基づき、重症未熟児網膜症として治療介入を要すると判断される児

**除外基準：**親権者から本研究に不参加の申し出があった児

**予想される有害事象：**硝子体注射手技ならびに抗VEGF薬に伴う循環障害

## 先進医療

**試験名：**  
重症未熟児網膜症に対する抗VEGF薬の硝子体注射療法  
**試験デザイン：**  
単施設、実薬対照非盲検無作為化比較試験  
**期間：**  
登録期間 3年間、  
追跡期間 最終登録日より6か月間  
**被験数：**  
60眼（Ranibizumab 30眼、  
Becavizumab 30眼）を予定  
**主要評価項目：**  
各治療眼においてプロトコル治療後、24週までに第三者評価で何らかの追加治療を要する所見と判定された割合  
**副次評価項目：**  
**有効性評価項目：**治療後4,10,24週目までに追加加療を要した眼数  
**安全性評価項目：**眼内炎/水晶体損傷/穿刺による網膜剥離/眼底出血の割合/循環器疾患の発症ないし悪化の割合

## 公知申請の検討

薬事承認を目指し  
関連企業と交渉中

### 海外での現状

薬事承認：なし  
薬事承認に向けた取り組みもなし

薬事承認申請に  
至らなければ

## 薬事承認申請

新しいデザインの  
試験の実施を検討

## 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B121）

評価委員 主担当：坂井  
副担当：掛江 副担当：飛田 技術専門委員：－

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

【実施体制の評価】 評価者： 坂井

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

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

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

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

本試験は実施可能性の問題から盲検化されないこと、ランダム化もされず対象患者の希望に応じて維持治療あり、あるいはなしを選択できる試験デザインとなっています。維持治療あり群となし群の比較に関しては、観測されるベースライン因子の一部を共変量とした解析が計画されていますが、観測されない要因の他にも様々なバイアスが強く影響し、rTMS 維持治療の効果を過大に評価するデザインであることから有効性の評価方法については不適としていました。

その後、研究者から現在 NeuroStar TMS で行われている使用成績調査（300例）の12ヶ月後の再燃・再発率もヒストリカルコントロールとし、本試験のrTMS 維持治療群の再燃・再発率が維持治療なし群及びヒストリカルコントロールよりも下回ることで、有用性を判断する計画に修正されたことから、rTMS 維持治療効果が過大評価される懸念は残るものの実施可能性等を考慮し、可といたしました。

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。）

本試験は Richieri et al 2013 の試験デザインと類似した試験デザインであり、本文献でもバイアスの問題などの limitation が述べられ、維持効果を証明するためには RCT が必要であると結論されています。

エンドポイントや治療期間、症例数が異なるものの本試験計画では、群間比較に生じるバイアスの影響を除くことにも限界があるため、本試験で観察される維持治療の治療効果は過大評価されることを十分に考慮する必要があります。

また、NeuroStar TMS の使用成績調査をヒストリカルコントロールとして利用することに関しては、その成績が得られ次第、プロトコルを改訂する必要があると考えます。

【1～16の総評】

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

評価者 構成員：新井 一 先生

先進技術としての適格性

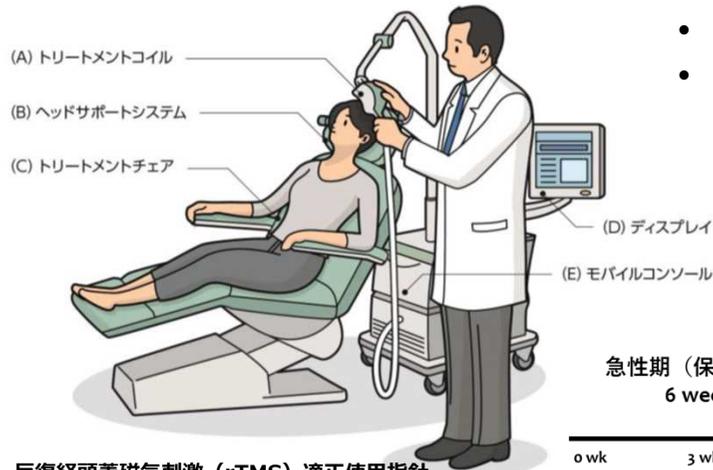
先進医療 の名称	反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普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

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：反復経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の維持療法
適応症：薬物療法に反応しない治療抵抗性うつ病を対象とし、反復経頭蓋磁気刺激の急性期療法により反応あるいは寛解した患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>治療抵抗性うつ病に対して、反復経頭蓋磁気刺激による急性期療法が保険診療として導入されている。一方、治療抵抗性うつ病は再燃・再発しやすい。このようなうつ病の再燃・再発を抑制する/うつ症状の増悪を抑制することを目的とした維持療法への医療ニーズは大きい。反復経頭蓋磁気刺激は、既存の薬物療法とは作用機序が異なるため、薬物療法に反応しない患者に対しても、その有効性が期待できる。</p> <p>(概要)</p> <p>反復経頭蓋磁気刺激は、左前頭前野に連続した高頻度刺激を行うことで、背外側前頭前野、前部帯状回などの領域の機能を是正し、うつ症状を改善させる。わが国でも、2017年9月に承認、2019年6月から保険診療となった。薬物療法に反応しない中等症以上の成人うつ病患者に対して、反復経頭蓋磁気刺激による急性期療法が行われる。一方、治療抵抗性うつ病は再燃・再発しやすいことが知られているが、現時点では、保険収載されている治療抵抗性うつ病の維持療法はない。本先進医療では、急性期の反復経頭蓋磁気刺激療法に引き続き、反応あるいは寛解した患者に対して、維持療法として、週1回(前半6か月間)または隔週1回(後半6か月間)の反復経頭蓋磁気刺激療法を継続する。試験デザインは、多施設共同、前向き、縦断研究とし、うつ病の再燃・再発の抑制/うつ症状の増悪の抑制をアウトカムとする。対照は、急性期の反復経頭蓋磁気刺激療法により、反応あるいは寛解した患者のうち、維持療法を受けない患者である。維持期3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月、12ヵ月を評価時期とし、主要評価項目は、維持期12ヵ月の再燃・再発率である。</p> <p>(効果)</p> <p>反復経頭蓋磁気刺激療法後の治療反応性に関する最新のメタ解析 (Senova et al., 2019) では、維持療法あり群の3か月後、6か月後の反応率 (95%CI) は、それぞれ 76.2% (63-85.8%) 61.1% (49.8-71.3%) であり、維持療法なし群の3か月、6か月の反応率は、それぞれ 56.1% (43.6-67.8%)、38.5% (21.9-58.3%) であった。3か月および6か月の維持療法の効果量 (95%CI) は、それぞれ 0.91 (0.088-1.74)、0.96 (0.12-1.79) であり、維持療法が有効であることが示された。鬼頭らは、反復経頭蓋磁気刺激療法による維持療法の有効性を予備的に評価するために、6週間の急性期療法により寛解に至った患者に対して、12か月間の維持療法を導入し、再燃・再発の有無を調べた。維持療法では、前半6か月間は1週間に1回、後半6か月間は2週間に1回の反復経頭蓋磁気刺激療法を行った。維持療法を導入した2名の患者は、引き続き12か月間、再燃・再発は認めず、寛解を維持した。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>先進医療にかかる費用は1,175,000円である。うち、実施施設負担は495,000円、患者負担額は680,000円である(計40回)。</p>

# 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による 治療抵抗性うつ病の維持療法

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



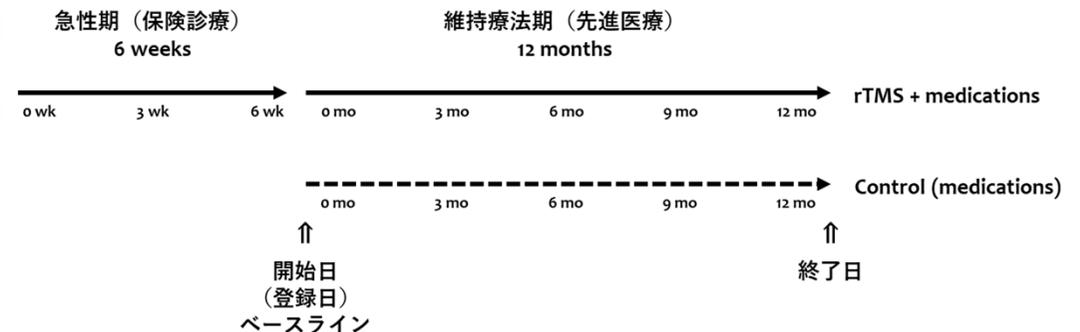
反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 適正使用指針  
(日本精神神経学会 2018年)

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

## 先進医療技術の概要

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

## 多施設、前向き、非無作為化縦断研究



# 保険収載までのロードマップ

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

先進医療での適応疾患：うつ病

## 臨床研究

試験名： rTMS-MPS

試験デザイン：

前向き観察研究

期間： 2018年9月3日 ~ 現在

被験者数： 2名

結果の概要：

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

## 先進医療

試験名： mTMS-D

試験デザイン：

多施設、前向き、非無作為化縦断研究

期間： 2022年4月～2026年3月

被験者数：

維持あり群150名/維持なし群150名

主要評価項目：

12か月後の再燃・再発率

副次評価項目：うつ病評価尺度

学会要望

保険収載

当該先進医療における

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

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

予想される有害事象：刺激部位の疼痛および不快感など

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

## 欧米での現状

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

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