

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療機器開発推進研究事業
(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 「難治性神経障害性疼痛に対する在宅治療用反復経頭蓋磁気刺激装置の医師主導治験」
(英語) Analysis of efficacy and safety of the stimulation of primary motor cortex with rTMS (TEN-P11) in the intractable neuropathic pain

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 特任教授 (常勤) 齋藤 洋一
所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Graduate School of Medicine, Specially Appointed Professor (Full time) Youichi Saitoh

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 「難治性神経障害性疼痛に対する在宅治療用反復経頭蓋磁気刺激装置の医師主導治験」
開発課題名：(英語) Analysis of efficacy and safety of the stimulation of primary motor cortex with rTMS (TEN-P11) in the intractable neuropathic pain

研究開発分担者 (日本語) 近畿大学・医学部 堺病院 教授 中村 雄作
所属 役職 氏名：(英語) Kindai University Sakai Hospital, Professor Yuusaku Nakamura

研究開発分担者 (日本語) 浜松医科大学・医学部 准教授 杉山 憲嗣
所属 役職 氏名：(英語) Hamamatsu University School of Medicine, Associate Professor Kenji Sugiyama

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 特任講師 (常勤) 細見 晃一
所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Graduate School of Medicine, Specially Appointed Associate Professor (Full time) Koichi Hosomi

研究開発分担者 (日本語) 和歌山県立医科大学・臨床研究センター 教授 下川 敏雄

所属 役職 氏名：（英 語）Wakayama Medical University, Clinical Study Support Center
Professor Toshio Shimokawa

研究開発分担者 （日本語） 帝人ファーマ株式会社（大阪大学大学院医学系研究科） 担当課長（招聘
教員）中村 仁志

所属 役職 氏名：（英 語） TEIJIN PHARMA LIMITED (Osaka University Graduate School of
Medicine) Manager (Visiting Researcher) Hitoshi Nakamura

研究開発分担者 （日本語） 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 特任研究員 原田秀明

所属 役職 氏名：（英 語） Medical Center for Translational Research Osaka University
Hospital, Specially Appointed Researcher Hideaki Harada

成果の概要（総括研究報告）

2015年度に被験者登録および介入を開始していた大阪大学医学部附属病院および浜松医科大学医学部附属病院に引き続き、近畿大学医学部附属病院でも2016年4月11日に first patient in となった。被験者募集は順調に行われ、2016年度中予定されていた70例を超えて、2016年度には3施設で95例の被験者登録および介入が行われた。内訳は、大阪大学で69例、浜松医科大学で12例、近畿大学堺病院で14例が登録された。目標症例数144例のうち、2015年度からの実施分を含め109例の登録が完了し、残り35例となった。また、継続試験も27例に実施され、既に継続試験の目標症例数である20例以上を達成している。

治験調整事務局業務、およびCROによるモニタリング、データマネジメント、EDCシステム運用支援、安全性情報管理、監査は、治験の進捗に応じて適切に運営されている。新聞やコミュニティ誌への被験者募集広告、近隣医療機関へのチラシを配布することで、被験者募集の促進を図った。また、治験プロトコル変更、製造販売承認申請に関する事項について、PMDA全般相談で確認を行った。

症例の集積状況が本年度当初の計画より早く進み、研究資金の不足が見込まれたことから、追加助成の是非についてプロジェクトマネージャーはAMEDと交渉を行った。また、治験終了に向けたタイムラインについてCROを含むプロジェクト関係者と協議しながら随時修正した。合意を得た上で遅滞なく事業が進むよう、研究開発代表者のサポートを行っている。

帝人ファーマ株式会社は、治験機器提供者として、治験実施医療機関（大阪大学医学部附属病院、浜松医科大学医学部附属病院、近畿大学医学部堺病院）において、治験機器の使用・取扱い方法の教育訓練補助、不具合対応および計画的な保守点検を、手順に従い迅速かつ適切に対応した。

Patient enrollment has started in Osaka University Hospital and Hamamatsu University Hospital since the FY2015, and in Kinki University Sakai Hospital since April 11, 2016. As previously scheduled patient recruitments, 95 patients in the three hospitals (Osaka University Hospital, 69 patients; Hamamatsu University Hospital, 12 patients; Kinki University Sakai Hospital, 14 patients) were enrolled in the FY2016 beyond the scheduled enrollment of 70 patients. Among the total target sample size of 144, the enrollment of 109 patients had been

completed at the end of the FY2016. 27 patients has been enrolled in the continuation study, and the target number of patients in the continuation study (20 patients or more) has been achieved. According to the progress of the trial, the clinical trial office is properly being operated, and the CRO is handling monitoring, data management, operations support of an EDC system, safety information management, and audits. We actively advanced patient recruitment by advertisements in a newspaper and a community magazine, and leaflets in neighboring hospitals and clinics. We also consulted the PMDA about modifications of the protocol and some issues of an application for the manufacture and sales approval.

The project manager negotiated with AMED to issue an additional grant, because the accumulation of patient enrollment was advanced faster than the scheduled plan and a shortage of research funding was expected. The timeline until the completion of this project was revised with the project stakeholders time to time, and we were able to obtain consensus from CRO. At the end of the FY2016, we had conducted the project as planned without delays.

Teijin Pharma Limited as an investigational device provider, promptly and appropriately conducted training aid for the use of device, action against failure, and periodic inspection according to SOP, at the study institutions.

II. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3 件、国際誌 3 件)

1. 齋藤洋一, 細見晃一, II .痛みと情動 : 臨床医学 反復経頭蓋磁気刺激による痛み情動への影響, ペインクリニック, 2016, 37, 6, 748-56.
2. Hosomi K, Morris S, Sakamoto T, Taguchi J, Maruo T, Kageyama Y, Kinoshita Y, Goto Y, Shimokawa T, Koyama T, Saitoh Y, Daily repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke upper limb paresis in the subacute period, J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25, 7, 1655-64.
3. Yanagisawa T, Fukuma R, Seymour B, Hosomi K, Kishima H, Shimizu T, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, Kamitani Y, Saitoh Y, Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients, Nat Commun, 2016, 7, 13209.
4. 細見晃一, 清水豪士, 後藤雄子, 眞野智生, 角野喜則, 押野悟, 貴島晴彦, 吉峰俊樹, 齋藤洋一, Voxel-based lesion mapping を用いた中枢性脳卒中後疼痛の病態解析, Pain Research, 2016, 31, 4, 228-37.
5. 細見晃一, 貴島晴彦, 押野悟, 平田雅之, 吉田史章, 柳澤琢史, 眞野智生, 枝川光太郎, 後藤雄子, 小林真紀, 田中將貴, 清水豪士, 橋本洋章, 吉峰俊樹, 齋藤洋一, 中枢性脳卒中後疼痛の治療戦略 : 神経刺激療法を中心に, 機能的脳神経外科, 2016, 55, 9-16.
6. Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, Goto Y, Yokoe M, Kageyama Y, Shimokawa T, Yoshimine T, Saitoh Y, Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb; a randomized, double-blinded, crossover, H-coil, figure-8 coil and sham controlled trial, J Neurosurg, 2017, Posted online.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

※発表題目、口頭・ポスター発表の別、発表者氏名、発表した場所、発表した時期、国内・外の別を記載してください。また、研究開発担当者には下線を引いてください。

(記入例) △△について、口頭、栄目戸太郎、栄目戸花子、××フォーラム、2016/11/11、国内。

1. 中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション、口頭、細見晃一、貴島晴彦、押野悟、後藤雄子、清水豪士、角野喜則、吉峰俊樹、齋藤洋一、第 41 回日本脳卒中学会総会、2016/4/14、国内。
2. 回復期脳卒中患者の神経リハビリテーションに対する rTMS の効果、及び DTI 解析による予測、口頭、井間 博之、細見晃一、Shayne Morris、後藤哲、坂本知三郎、田口潤智、吉峰俊樹、齋藤洋一、第 41 回日本脳卒中学会総会、2016/4/15、国内。
3. 難治性神経障害性疼痛に対する脊髄刺激療法と反復経頭蓋磁気刺激の除痛効果の相関、口頭、清水豪士、細見晃一、後藤雄子、下川敏雄、齋藤洋一、第 30 回日本ニューロモデュレーション学会、2016/5/7、国内。
4. 神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激の実臨床へ向けての取り組み、口頭、細見晃一、清水豪士、後藤雄子、平山龍一、眞野智生、中村仁志、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、第 30 回日本ニューロモデュレーション学会、2016/5/7、国内。
5. MEG-BMI による新たなニューロモデュレーション、口頭、柳澤琢史、齋藤洋一、細見晃一、福間良平、清水豪士、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、神谷之康、吉峰俊樹、第 30 回日本ニューロモデュレーション学会、2016/5/7、国内。
6. 除痛用の反復経頭蓋磁気刺激装置の開発とステップ、口頭、齋藤洋一、日本麻酔科学会第 63 回学術集会、2016/5/27、国内。
7. Voxel-based lesion mapping を用いた中枢性脳卒中後疼痛の病態解析、口頭、細見晃一、清水豪士、後藤雄子、眞野智生、角野喜則、押野悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、第 38 回 日本疼痛学会、2016/6/24、国内。
8. 脳神経外科医からみた痛み治療～最新 DecNef まで、口頭、齋藤洋一、細見晃一、柳沢琢史、日本ペインクリニック学会 第 50 回大会、2016/7/9、国内。
9. 引き抜き損傷後疼痛の治療～DREZotomy か、脳刺激か、DecNef か～、口頭、齋藤洋一、一般社団法人 日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会、2016/9/30、国内。
10. 中枢性脳卒中後疼痛へのニューロモデュレーションの挑戦、口頭、細見晃一、貴島晴彦、押野悟、平田雅之、吉田史章、柳澤琢史、眞野智生、枝川光太郎、後藤雄子、小林真紀、田中將貴、清水豪士、橋本洋章、吉峰俊樹、齋藤洋一、一般社団法人 日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会、2016/10/1、国内。
11. 腕神経叢引き抜き損傷後疼痛に対する DREZotomy から DecNef、口頭、柳澤琢史、細見晃一、福間良平、清水豪士、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、一般社団法人 日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会、2016/10/1、国内。
12. 難治性疼痛に対する一次運動野刺激療法、口頭、細見晃一、スモンの集い（平成 28 年度）、2016/10/8、国内。
13. 難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激、口頭、細見晃一、齋藤洋一、第 27 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会、2016/10/27、国内。

14. 幻肢痛に対する MEG-DecNef, 口頭, 柳沢琢史, 福間良平, ベン シーモア, 細見晃一, 清水豪士, 貴島晴彦, 平田雅之, 吉峰俊樹, 齋藤洋一, 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016/10/27, 国内.
15. MEG を用いたネットワーク診断と Decoding による治療, 口頭, 柳沢琢史, 福間良平, 貴島晴彦, 押野 悟, 細見晃一, 平田雅之, 田中将貴, 小林真紀, 清水豪士, 吉峰俊樹, 齋藤洋一, 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016/10/29, 国内.
16. 難治性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法, 口頭, 細見晃一, 清水豪士, 後藤雄子, 眞野智生, 押野 悟, 貴島晴彦, 齋藤洋一, 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016/10/29, 国内.
17. 難治性疼痛に対する脳脊髄刺激療法, 口頭, 細見晃一, 第 56 回日本定位・機能神経外科学会, 2017/1/27, 国内.
18. BMI による幻肢痛の病態解明と新たな治療法開発, 口頭, 柳沢琢史, 福間良平, ベン シーモア, 細見晃一, 清水豪士, 貴島晴彦, 平田雅之, 横井浩史, 吉峰俊樹, 神谷之康, 齋藤洋一, 第 56 回日本定位・機能神経外科学会, 2017/1/27, 国内.
19. パーキンソン病に対する経頭蓋磁気刺激の最適部位の検討, 口頭, 眞野智生, 横江勝, 圓尾知之, 細見晃一, 後藤雄子, 小仲邦, 押野悟, 貴島晴彦, 吉峰俊樹, 小林康, 齋藤洋一, 第 56 回日本定位・機能神経外科学会, 2017/1/28, 国内.
20. 神経障害性疼痛のバイオマーカーの確立を目的とした脳機能的結合の解析, 口頭, 清水豪士, 細見晃一, 後藤雄子, 眞野智生, 齋藤洋一, 第 56 回日本定位・機能神経外科学会, 2017/1/28, 国内.
21. MEG Neurofeedback による幻肢痛治療, 口頭, 柳沢琢史, 福間良平, Ben Seymour, 細見晃一, 清水豪士, 貴島晴彦, 平田雅之, 横井浩史, 吉峰俊樹, 第 19 回日本ヒューマンブレインマッピング学会, 2017/3/10, 国内.
22. rTMS of the primary motor cortex for treating intractable pain, 口頭, Hosomi K, International Symposium on rTMS Treatments, 2016/9/24, 国外.
23. Current Data on the Efficacy of Non-Invasive Cortical Stimulation for Chronic Pain and the Quest of More Efficacious Targets, 口頭, K. Hosomi, D. Ciampi de Andrade, L. Garcia-Larrea, Y. Saitoh, IASP 16th World Congress on Pain, 2016/9/27, 国外.
24. Neuromodulation of Phantom Limb Pain Using MEG-BMI, ポスター発表, T. Yanagisawa, R. Fukuma, B. Seymour, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Yokoi, M. Hirata, T. Yoshimine, Y. Kamitani, Y. Saitoh, IASP 16th World Congress on Pain, 2016/9/27, 国外.
25. Sensorimotor cortical plasticity induced by the brain-machine interface reduces phantom limb pain, ポスター発表, T. Yanagisawa, R. Fukuma, B. Seymour, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Yokoi, M. Hirata, T. Yoshimine, Y. Kamitani, Y. Saitoh, Society for Neuroscience, 2016/11/13, 国外.
26. MEG-DecNef for phantom limb pain, 口頭, T. Yanagisawa, R. Fukuma, B. Seymour, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Yokoi, M. Hirata, T. Yoshimine, Y. Kamitani, Y. Saitoh, ATR DecNef workshop, 2016/12/6, 国外.
27. 本態性振戦の診断と治療, 口頭, 中村 雄作, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016/11/5, 国内
28. Hybrid Assistive Limb(HAL)を用いた、脊髄小脳変性症(SCA)3 例への効果の検討, 口頭, 上野周一, 阪本 光, 平野 牧人, 中村 雄作, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016/11/4, 国内
29. 中間型アレルサイズによる Huntington 病と診断し、tetrabenazine 治療によって舞踏運動が著

- 明に改善した1例, 口頭, 平野 牧人, 上野 周一, 阪本 光, 磯野 千春, 楠 進, 中村 雄作, 第34回日本神経治療学会総会, 2016/11/4, 国内
30. 早期認知症スクリーニング検査における注意欠陥多動性障害 Test Program 「もぐらーず」の有
用性の検討, 口頭, 磯野 千春, 平野 牧人, 阪本 光, 上野 周一, 中村 雄作, 第34回日本神経治
療学会総会, 2016/11/4, 国内
31. Fabry病における疼痛の実態と対策, 口頭, 平野 牧人, 西郷 和真, 中村 雄作, 楠 進, 第27回日
本末梢神経学会学術集会, 2016/8/27, 国内
32. ジストニア診療ガイドライン overview, 口頭, 中村 雄作, 第57回日本神経学会学術集会,
2016/5/19, 国内
33. Novel mutations and genetic counseling in sporadic amyotrophic lateral sclerosis, ポスター,
Makito Hirano, Yusaku Nakamura, Kazumasa Saigoh, Hikaru Sakamoto, Shuichi Ueno,
Hidekazu Suzuki, Susumu Kusunoki, 第57回日本神経学会学術集会, 2016/5/20, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

※発表した演題等、発表者氏名、発表した場所、発表した時期、国内・外の別を記載してください。
また、研究開発担当者には下線を引いてください。

(記入例) △△について, 栄目戸太郎, ××シンポジウム, 2016/11/11, 国内.

1. International Symposium on rTMS Treatments 開催, President: Saitoh Y, Tokyo, 2016/9/24,
国際
- (ア) rTMS of the primary motor cortex for treating intractable pain, Hosomi K, Oral
- (イ) Optimal site of rTMS for Parkinson's disease, Mano T, Oral
- (ウ) Coil design for rTMS treatments, Sekino M, Oral
- (エ) rTMS of the primary motor cortex in sub-acute post-stroke patients, Morris S, Oral
- (オ) Other 10 oral presentations

(4) 特許出願

公開希望の特許出願、該当無し