

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

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	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他(事務的対応等)	
								審査担当構成員(敬称略)				総評	事前評価		総評
								主担当	副担当	副担当	技術委員				
148	小児膠芽腫に対するNovoTTF-100Aシステムによる腫瘍治療電場療法	テント上膠芽腫と診断された小児患者	・NovoTTF-100Aシステム (ノボキユア株式会社)	東京都立小児総合医療センター (国家戦略特区)	3764万8千円 (研究費よりNovoTTF-100Aシステムの費用は賄われるため、患者負担は12万5千円)	63万4千円	27万2千円	山口	飛田	佐藤	塩川	条件付き適	新井	条件付き適	別紙1

※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、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B116)

評価委員 主担当： 山口
副担当： 佐藤 副担当： 飛田 技術専門委員： 塩川

先進医療の名称	小児膠芽腫に対するNovoTTF-100Aシステムによる腫瘍治療 電場療法
申請医療機関の名称	東京都立小児総合医療センター
医療技術の概要	<p>小児の膠芽腫は、成人患者と同様に悪性腫瘍の中でも予後不良で、有効性が確認されている薬剤も少なく、新たな治療法の開発が強く望まれてきた。</p> <p>NovoTTF-100A システムは、非侵襲的な Insulated electrode (INE)トランスデューサーアレイを用いて、脳内で腫瘍治療電場 (Tumor Treating Fields、TT フィールド) と呼ばれる交流電場を形成することを目的とした医療機器である。腫瘍治療電場療法では、電荷を帯びた腫瘍成分に物理的影響を及ぼす低強度の交流電場を脳内で発生させ、腫瘍細胞にみられる急速な細胞分裂を阻害して細胞死を誘導することで、腫瘍細胞の成長を抑制する。</p> <p>本試験では、成人膠芽腫に対して適応を有する NovoTTF-100A について、小児患者における安全性及び有効性を評価し、同機器の適応年齢の拡大に資することを目的とする。</p> <p>主要評価項目：NovoTTF-100A に因果関係のある有害事象/不具合の発生割合と重症度</p> <p>副次評価項目：1) 治療奏効割合、2) 臨床的有效割合、3) 無増悪生存割合(6ヵ月及び1年)、4) 全生存割合(1年及び2年)、5) 無増悪生存期間、6) 全生存期間、7) QOL (PedsQL™ Core scale & brain tumor module)、8) 全有害事象/不具合の発生割合と重症度</p> <p>予定試験期間：5年間(登録期間：jRCT 公開～2023年9月あるいは目標症例数達成まで、観察期間：2年間(最長～2025年9月) 解析期間：～2025年3月(暫定解析)～2026年3月(最終解析))</p> <p>目標症例数：10例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 山口

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
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 小児における有用性は不明であるが、成人のデータからある程度期待できるので適とした。	
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。)	

【実施体制の評価】 評価者： 塩川

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
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 安全性確認試験の実施計画書 p.14 最下部には頭蓋のサイズや小児例の治療コンプライアンスについて問題ない旨の記載があります。成人と同じ大きさのアレイを正確かつ長期間にわたって小児患者の頭部に貼り続ける困難さ(皮膚の強度・耐性や、限定された面積のため毎回のアレイの貼り付け位置の移動など、成人では少しずつ位置を変えた貼付を行っている現状があります)について照会事項に対して得られた回答を踏まえて「適」と判断しました。	
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。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

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
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 当然に未成年者を対象とせざるを得ない試験であるが、16歳以上の場合には(代諾者の同意に併せて)本人同意を必須としており、16歳未満であっても適宜アセントを求めることになっていて、同意取得手続きは適切である。補償についても、臨床研究法が求める内容を具備している。	
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： 飛田

6 . 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7 . 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8 . 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9 . 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10 . 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11 . モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 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	・ 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
<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>本医療技術の小児適応を目的とし、PMDA 相談も受けられて計画された臨床試験ですが、計画書内の有効性・安全性評価に対する一部の記載で不適当な表現に対する照会事項の回答において計画書の修正が行われたことから、いずれも「適」といたしました。</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> <p>小児における装着時間と安全性及び有効性との関係について評価できるように計画しておくことが望ましいと考えます。</p> <p>また、有効性評価では登録症例 1 例 1 例の臨床的背景と臨床経過を含めた詳細な検討を行う計画ですが、将来的な開発戦略として、成人で得られている有効性との類似性を評価することも想定されているため、臨床的な観点から、何らかの成人と小児の効果に対する類似性が客観的に評価できる基準を設けられることが望ましいと考えます。</p>		

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	10 例		予定試験期間	5 年間（登録期間：jRCT 公開～2023 年 9 月あるいは目標症例数達成まで、観察期間：2 年間（最長～2025 年 9 月）、解析期間：～2025 年 3 月（暫定解析）～2026 年 3 月（最終解析））

実施条件：

東京都立小児総合医療センターで実施する予定の最初の3症例について、安全性と共に実行可能性が評価され、その結果が部会に報告されるという条件付きで適とした。

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。）

小児に於いて1日18時間装着可能か懸念されるので、最初の3例で実行可能性などを評価し、部会に報告する条件付きで適とした。

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：小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

2021年2月18日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本医療機器の開発プロセスとしては企業治験あるいは医師主導治験が考えられると思いますが、今回、治験ではなく先進医療として申請に至った経緯について説明してください。

【回答】

本医療機器の製造販売元であるノボキア株式会社(日本)は研究開発部門を有しておらず、医師主導治験を含めて、企業が関与する研究開発はグローバル本社の意向に沿う必要があります。当該臨床試験を計画するに当たり、治験の可能性を含めてグローバル本社と協議して参りましたが、現在のところ小児膠芽腫は企業として意図する開発対象(パイプライン)に含まれておらず、開発のための予算付けができないという回答がございました。そのため、第一段階として研究者主導にて AMED 研究費を獲得して臨床試験を行い、第二段階としてその結果をもってノボキア株式会社(日本)およびグローバル本社と協議し、第三段階として適応拡大のための承認申請を行う、という道筋が唯一の選択肢となりました。この道筋に最も適合するのが先進医療として申請することと考え、この度の申請に至りました。

なお、資料として提出致しました「薬事承認申請までのロードマップ」は、PMDA 医療機器審査第二部との複数回の協議の上で PMDA による内容確認がなされております。先進医療 B のデータを申請資料として使用するための信頼性確保についても、PMDA 医療機器調査・基準部 医療機器信頼性保証課と既に相談を行っており、本先進医療 B のデータを用いて承認申請を行う方針については PMDA も合意の上で進めている事を申し添えます。

2. 試験実施計画書 12.6 章では安全性及び有効性の評価が PMDA によって総合判定されるとの記載がありますが、本試験の評価については、設定した試験目的に対して研究者が適切に本医療機器に対する評価を行うべきかと思っておりますので、下記の照会事項について説明するとともに、必要に応じて計画書の修正を検討してください。

本試験では、小児における安全性を評価する目的に対して、予定登録症例 10 例のうち、「重篤な副作用の発生が 0 例である場合に、試験機器の小児膠芽腫への使用は安全であったと結論する(12.6.1)」と計画されていますが、仮に効果・安全性評価委員会で検討された上で、重篤な副作用の発生が 1 例以上だった場合には、どのような評価を行う予定であるか説明してください。

【回答】

研究者としての安全性評価については、上記に引用いただいた通り、「重篤な副作用の発生が 0 例である場合に、試験機器の小児膠芽腫への使用は安全であったと結論する」と取り決めております。現在

引用可能な小児の安全性データは、症例報告と調査研究を合わせ全世界で約 60 症例(文献情報 2-5, 2-6, 2-7)ですが、小児症例における重篤な副作用(因果関係のある有害事象)は報告されていないため、1 例でも重篤な副作用が発生した場合には、本医療機器の小児への応用において、重要な懸念材料になると考えております。このため、計画変更を含め、PMDA との早期の協議が必要となります。

重篤な副作用が発生した場合には、安全性情報管理として緊急報告の対象であるため、研究事務局が早期に情報を補足することが可能です。その際には、効果・安全性評価委員会での検討を経て認定臨床研究審査委員会および厚生労働省へ速やかに報告致しますが、この手続きと並行して PMDA にも相談を行い、症例追加などの計画変更の必要性について検討すべきと考えております。

〔参考〕 PMDA 対面助言(令和 2 年 9 月 16 日実施)の相談記録(資料 12)の記載(3 ページ)

「<安全性評価について>(中略)機構は、小児膠芽腫が予後不良の非常に重篤な疾患であり、患者数が極めて少ないことを考慮すると、実施可能な範囲で臨床試験を行い、その試験成績及び承認申請までに得られる小児患者に対する本品の海外臨床成績等を総合的に評価することが現状では最善の方法と考える。その上で、リスク・ベネフィットバランスを考慮し、本品の使用により発現した有害事象が臨床上許容可能であるか判断する必要があると考える。」

この助言内容に基づき、探索的試験である本臨床試験の結果のみで適応拡大申請の可否を判断するのではなく、承認申請までに得られるあらゆるデータを総合的に評価することが重要であると考え、現在の試験実施計画書の記述を行った次第です。なお、本試験実施計画書には、あくまで研究者による評価について記載すべきとのご意見であると理解致しましたので、それに該当しない記載は削除と致しました。

3. 有効性評価に関して成人データの外挿可能性を 12.6.2 で説明されていますが、探索的であることは理解できるものの、本試験で成人患者の有効性データと大きく乖離しないと考えられる基準等を設ける必要はないかについて説明してください。

【回答】

非常に的確なご意見をありがとうございます。研究者側も有効性の判断基準を設ける可能性については事前に検討致しました。その結果、試験実施計画書の 46 ページ「表 12-1 成人の新規診断膠芽腫および再発膠芽腫における有効性データ」として成人の各有効性エンドポイントの推定値を記載し、比較判断の一助とすることに致しました。

本来であれば、この推定値に許容される誤差を加え、非劣性試験のように明確な判断ができるような基準を記載するのが望ましいことは理解しております。ただ、ご理解いただいている通り、本試験が 10 症例という少数例の探索的試験であり、第一種過誤および第二種過誤ともに極めて大きいことから、いずれのエンドポイントを主たる判断基準にしたとしても、科学的に妥当な判断基準を設けることは極めて困難であると考えました。また、臨床的に非常に進行が早く予後不良な疾患を対象としているため、1 例の対象選択バイアスが極めて大きく、原疾患による早期死亡例が 1 例でも発生した場合には、他の症例で得られた上乘せ効果を打ち消してしまう可能性もございます。そのため、登録症例 1 例 1 例の臨床的背景と臨床経過を含めた詳細な検討の上で、本医療機器の臨床的有効性を評価していく事が重要であ

ると考えております。その上で、比較に使用すると考えられる数値等を追記致しましたが、科学的かつ統計学的に有意な結論を得る事は難しいと考え、探索的評価とする方針は変更しておりません。

上記の照会事項2への回答とも重複致しますが、PMDA 対面助言の内容から、探索的試験である本臨床試験の結果のみで適応拡大申請の可否を判断するのではなく、既存の成人データを含めて承認申請までに得られるあらゆるデータを総合的に評価することが重要であると理解し、「成人患者の有効性データと大きく乖離しないと考えられる基準」を前もって規定するのではなく、承認申請時に得られているデータを総合的に勘案して判断することが、本医療機器のより科学的な評価につながると考えております。

なお、本試験実施計画書には、あくまで研究者による評価について記載すべきとのご意見であると理解致しましたので、それに該当しない記載は削除と致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

2021年2月22日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 成人の再発神経膠芽腫の試験では、装着時間が長くないと効果が無いと報告されていますが、小児に1日18時間装着可能か疑問です。装着時間が現実的なものか評価することは重要だと考えますので、日々の装着時間を評価する必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、装着時間(治療時間)の評価は必須と考えております。実施計画書上、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」の章、「8.4. 各治療コース毎に必要な評価項目」の 4. 治療状況(実際の治療時間、不具合の有無:試験機器のログから転記)、および「8.7. プロトコル治療完了時/中止時の評価項目」の 6. 治療状況(実際の治療時間、不具合の有無:試験機器のログから転記)(完了または中止、中止の場合はその理由)として記載しております。

2. 同意説明文書12ページの「14. 研究資金と利益相反について」に、「上記の研究費で消耗品である INE トランスデューサーアレイを購入するとともに、治療機器のレンタルおよび機器使用支援サービスを有償にて受けます。」と記載されています。上記研究費とは AMED からの研究資金のことだと理解されますが、

これらの経費を十分カバーできる研究費の確保ができているのか、
研究費が不足した場合の対応はどうか、
についてご説明ください。

【回答】

試験治療の実施症例が成人データと同様の治療経過をとるという前提で、実施計画書上の研究実施に要する経費を AMED 研究費でカバーすることは可能と考えております。ただし、長期生存症例が相次ぐという特殊な状況が生じた場合には、研究費が不足する可能性は否定できません。

上記の特殊な状況が生じ、研究費が不足することが判明した場合には、AMED と相談の上、翌年度からの増額申請を行う事を考えております。

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：小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

2021年2月22日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 同意説明文書の 1/14 ページに、先進医療は製造販売承認に続くものとしての図があります。確かに本研究ではそうなのですが、一般的には治験・承認プロセスと先進医療は別であり(先進医療は、適応外のものだけでなく、未承認のものについても使われることがあり得る)、この説明が一般論として書かれているために誤解が生じえること、また、この説明では、適応外である(つまり小児では有効性・安全性のデータが検証されていないこと)がわかりにくいことが懸念されます。先進医療について、治験・承認プロセスと切り離して説明されることをご検討ください。

【回答】

重要なお指摘をありがとうございました。当該被験医療機器が小児では適応外であること、および、先進医療について、治験承認プロセスとは切り離して誤解のないような説明に修正致しました。修正文書についてご確認いただけましたら幸いに存じます。

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：小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

2021年2月26日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 自覚症状や皮膚刺激反応は成人と比較して小児でも(報告例は極めて少ないものの)有意差が無かった旨が記載されています。しかしながら治療期間は文献6では13か月、文献7の5例では1から6か月と成人のプロトコール(26コースで24か月)と比較して短期間です。その理由は小児例の悪性の高さ、治療完遂の難しさ(下記)などに由来するのでしょうか？

【回答】

文献6, 文献7ともに、実地診療での使用であり、厳密な適格規準をクリアした症例ではなく、継続・中止規準を遵守した治療ではありません。膠芽腫に限らず、新規治療法を試したいと考える臨床的状況は、診断や経過から予後不良が予想される場合が多いと考えます。ご照会を受け、改めて文献を読み直してみましたが、これらの症例のほとんどがそのいずれかであった可能性が高いと考えます。

文献6は1回目の再発の後に腫瘍治療電場療法を使用した例であり、再発症例での13か月の治療期間は短いとは言い難いと評価します。文献7の5例のうち、2例(case 1, 2)は2回目の再発の後に腫瘍治療電場療法を開始した例で、これらの治療期間が短いのは成人と同様と考えます。新規発症時からの治療例が2例(case 3, 5)あり、治療期間はそれぞれ6か月と5か月(論文発表時継続中)です。診断がそれぞれ大脳膠腫症、視床原発びまん性正中膠腫と、膠芽腫の垂型かつ予後不良を思わせる表現型であるため、当初から新規治療を組み込んだのではないかと推察されます。残りの1例(case 4)は1回目の再発後の治療で治療期間が6か月でした。

これらの症例で、明らかな有害事象の記載があるのは文献7のcase 5のみで、2日間の治療休止を要した頭皮障害を来したと記載されています。ご指摘の治療完遂の難しさについては、読み取ることができませんでした。

2. 安全性確認試験の実施計画書 p.14 最下部には頭蓋のサイズや小児例の治療コンプライアンスについて問題ない旨の記載があります。成人と同じ大きさのアレイを正確かつ長期間にわたって小児患者の頭部に貼り続ける困難さ(皮膚の強度・耐性や、限定された面積のため毎回のアレイの貼り付け位置の移動など)は治療効果に影響を与えないと言えるのでしょうか？

【回答】

ご指摘の通り、アレイサイズは成人の頭蓋サイズを基に設計されておりますが、頭蓋サイズ(限定された面積)との関連において、小児例で貼付することが困難であるとは考えておりません。アレイの貼り付け位置の移動については、頭皮障害の危険性を下げるために積極的に行うべき、と製造販売業者によ

る認定講習において指導されており、定められた移動によって腫瘍治療電場の効果が減衰するという医学的根拠はありません。

皮膚の強度・耐性、特に腫瘍治療電場療法のアレイ貼付に伴う皮膚障害について、5歳以上の小児の皮膚が、成人の皮膚に比べて強いのか弱いのか、を論じ得る科学的根拠はございません。小児の皮膚は、含有水分量が多く、細胞のターンオーバーも早いいため、必ずしも強度・耐性が弱いとは考えておりません。実際に、腫瘍治療電場療法の治療経験が豊富な複数の医師に尋ねたところ、膠芽腫が好発する60歳代以上の皮膚の方が、若い方の皮膚に比べて、治療関連の皮膚障害を起こしやすい印象があると聞いております。

また、コンプライアンスに影響すると考えられる副作用の発現頻度について、11,029例を対象とした日米欧の国際調査研究に含まれる18歳未満の小児症例52例のデータをみると、1事象以上の有害事象を来した患者の割合は、成人(18-64歳;n=8,090)63%、高齢者(65歳以上;n=2,887)66%に比べ、小児では58%で少なくとも成人を上回ることはなく、トランスデューサーアレイによる自覚症状(電気刺激症状、倦怠感、熱感、痛み)を含むすべての事象において、その割合は小児と成人でほぼ同じであり、小児例での重篤な有害事象の報告はございませんでした(文献5)。

このような事実から小児への治療実施については問題ないと考えていますが、実際に治療効果に影響を与えないかどうかは、様々な因子を含むために、臨床試験を実施しなければ明言できず、それ故に小児での臨床試験を実施する必要があると考えております。

3. 適格基準を満たす小児テント上膠芽腫を登録期間(2023年9月まで)内に10例集めることは可能なのでしょうか。全国脳腫瘍統計第14版による2005-2008の4年間における5-19歳の(テント下を含む)全GBMは58例とありました。

【回答】

本臨床試験の参加施設4施設は、いずれも小児がん拠点病院(全国15施設)で、小児脳腫瘍の治療体制が整備された施設です。計画前に実施した実績調査アンケートでは、4施設で年間4-5例のテント上膠芽腫を診療しているとの結果でした。

これに加え、全国多施設共同研究グループである日本小児がん研究グループ(JCCG)などの臨床試験グループや地域診療ネットワーク、小児血液・がん学会などの関連学会を通じた広報により、小児がん治療医の間でも広く情報共有を行い、参加施設外からの被験者候補の紹介をお願いして参ります。

また、小児膠芽腫に対する有効性は不明であるものの、成人膠芽腫では標準治療への上乗せ効果が示されている治療法ですので、希少な対象ではあるものの新規治療の治療機会を提供することは患者さんやご家族への希望になると考えております。この点、先進医療実施を承認いただいた暁には、必要な患者さんに参加いただけるよう、関連患者会を通じて広く情報共有を行う事を考えております。

これらの方策を積極的に行い、登録期間内に10症例を登録することを考えております。

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： 小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

2021年3月1日

所属・氏名： 東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本治療法の効果を期待するためには、十分な装着時間が必須だと考えます。そのためにも、装着時間をどのように測定し、どのような書式で記録するのか明確にしてください。

【回答】

本試験で用いる医療機器 NovoTTF-100A は、装着時間を自動的に記録し、ログとして取り出せるようになっております。このログは製造販売業者から派遣されるデバイス・サポート・スペシャリスト(DSS)が定期的に回収(PCヘダウンロード)し、「使用時間(率)報告書」として担当医師へフィードバックされません。本臨床試験では、この報告書内容を症例報告用紙に転記するとともに、報告書そのものを原資料として残します。なお、ご照会に従い、本報告書の1例を参考資料として添付致しますのでご確認ください。

これらの内容は、実施計画書「4.5.2. 試験機器の管理」の10行目に、「治療開始以降、原則として月に1回患者が本治療を継続していることを確認するとともに、試験機器からログを取り出し、月に1回担当医師に試験機器のコンプライアンス・データに係る報告を送付する。」と記載するとともに、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」の章に、「8.4. 各治療コース毎に必要な評価項目」の4. 治療状況(実際の治療時間、不具合の有無:試験機器のログから転記)、および「8.7. プロトコール治療完了時/中止時の評価項目」の6. 治療状況(実際の治療時間、不具合の有無:試験機器のログから転記)(完了または中止、中止の場合はその理由)として記載しております。

2. 装着時間が測定されたとして、それを評価するためにも、装着時間に逸脱基準を設定すべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘をいただき、ありがとうございました。

逸脱基準を設ける意義として、逸脱症例としてラベルを付けた上で「試験実施計画書に適合した解析集団(PPS)」として取り扱うかどうかの判断、が最重要事項であると考えます。本臨床試験の登録症例は、事後に不適格例である事が判明したり、臨床研究法上の「重大な不適合」に相当したりしない限りは「最大の解析集団(FAS)」として取り扱い、FASの中には(逸脱症例の一部が該当する可能性がある)非PPS症例も含まれます(試験実施計画書「11.2.2.解析対象集団の定義」をご参照下さい)。

本臨床試験も、他の多くの臨床試験と同様にFASを分母として有効性エンドポイントを評価することとしており、(逸脱症例の一部が該当する可能性がある)非PPS症例を含めて有効性を判断します。装着

時間の評価方法については、この有効性解析対象の中で、装着時間をひとつの因子としてサブグループ解析するのが適切な手法であると考えております。

希少疾患を対象とする臨床試験において、逸脱症例のプロトコール治療を即中止することは倫理的とは思えませんし、有効性解析対象に含めないということはむしろ第一種過誤の方向へ誘導する危険性があり、科学的ではないと考えております。ご理解いただけましたら幸いに存じます。

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：小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

2021年3月1日

所属・氏名：東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本治療法における装着時間は、薬剤でいえば投与量に匹敵する重要なものだと思います。装着時間が効果を期待できるほど確保できない場合には、小児に対しては実行不可能な治療法になると考えられます。小児の場合何時間装着されたら効果が期待できるのか、推定しておく必要がありますが、今のところ根拠とする臨床データが乏しいので、成人で推奨される 18 時間/日が一つの目安になると考えられます。したがって、1 日平均 18 時間以上の装着がどれくらいの割合で可能か、研究の早期の段階で検証しておく必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

重要なお指摘をいただき、ありがとうございます。ご指摘の点は、研究者側としても重要であると認識しており、装着時間(治療時間)を評価項目に入れております。試験実施計画書上は、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」の章に、「8.4. 各治療コース毎に必要な評価項目」の 4. 治療状況(実際の治療時間、不具合の有無:試験機器のログから転記)、および「8.7. プロトコル治療完了時/中止時の評価項目」の 6. 治療状況(実際の治療時間、不具合の有無:試験機器のログから転記)(完了または中止、中止の場合はその理由)として記載しております。

なお、本試験で用いる医療機器 NovoTTF-100A は、装着時間を自動的に記録し、ログとして取り出せるようになっております。このログは製造販売業者から派遣されるデバイス・サポート・スペシャリストが定期的に回収(PCヘダウンロード)し、「使用時間(率)報告書」として担当医師へフィードバックされます。本臨床試験では、この報告書内容を症例報告用紙に転記するとともに、報告書そのものを原資料として残します。

ご理解いただいております通り、根拠とする臨床データが乏しいので、18 時間/日はひとつの目安と考え、エンドポイントや逸脱基準等の厳格な判断基準として扱うのは控えさせていただきます。しかし、ご指摘の通り、先進医療の実行可能性を評価するための重要な因子であることは認識しておりますので、まずは東京都立小児総合医療センターで治療される最初の 3 症例において、実際の装着時間(治療時間)について得られるデータを含め、効果・安全性評価委員会とともに実行可能性の十分な評価を行い、試験継続の可否を検討する予定であります。

以上

評価者 構成員：新井 一 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法
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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>小児膠芽腫に対して本技術(NovoTTF-100A)を使用することにより、成人と同等の治療効果がもたらされることの検証が必須となる。さらに、推奨治療時間についても明示する必要がある。</p> </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： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント： 1. 全国脳腫瘍統計などを見る限り、小児の膠芽腫の発生頻度は極めて低い。届出申請書には集積したデータを成人臨床試験データと比較するとあるが、果たして比較するに足る十分な症例数を確保できるのか疑問が残る。症例数獲得のための具体的方策を講じることを望む。 2. 成人例のデータからは1日18時間以上の治療が望ましいとされているが、届出申請では治療時間について特段の逸脱基準を設けていない。逸脱基準を設けないことが妥当かどうか、最初の3例でしっかりと評価することを望む。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名:小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

令和3年2月16日

所属・氏名: 東京都立小児総合医療センター

湯坐 有希

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 全国脳腫瘍統計などを見る限り、小児の膠芽腫の発生頻度は極めて低い。届出申請書には集積したデータを成人臨床試験データあるいは小児の歴史的対照データと比較するとありますが、果たして比較するに足る十分な症例数を確保できるのか疑問が残ります。どのようにして症例数を確保する見込みであるのか、説明してください。

【回答】

歴史対照群は、日本全国の小児がん治療施設(183施設)が参加している日本小児がん研究グループ(JCCG)が管理する「小児固形腫瘍観察研究データベース」から抽出することを予定しております。このデータベースの登録は、脳腫瘍病理診断の専門家による中央病理診断と連動しており、上記183施設で新規診断される膠芽腫のほぼ全例を網羅すると考えられます。

臨床試験症例については、関東および大阪の大規模施設4施設による多施設共同試験で、過去の実績調査では年間4~5例の集積が可能と試算されます。それに加え、上記JCCGや小児血液・がん学会等の全国ネットワーク、および、東京都小児がん診療病院や東京小児がん研究グループなどの関東地域のネットワークを十分活用し、被験者候補の紹介を積極的にお願いと共、小児脳腫瘍の会などの患者団体とも連携して当該先進医療を必要な患者さんへ届けられるよう尽力する所存です。

ご指摘の通り、小児の膠芽腫は非常に希少な腫瘍であり、歴史対照と比較しても統計学的に意義のある解析は極めて困難と考えております。それでも、同時期における日本全国のテント上膠芽腫症例の大多数のデータが集積可能と見込んでおり、臨床的に極めて重要なデータになると期待しております。

なお、臨床試験プロトコルの規定上、本比較結果はエンドポイントに含まれるものではなく、有効性データをいくらかでも科学的に支持するためのad-hoc的な解析の位置付けであるにご理解いただければ幸いです。

2. 試験実施計画書に「治療時間は全体の75%(1日当たり18時間以上、1週間当たり126時間以上)を確保すべきである。ただし、本試験においては実際の治療時間について逸脱規準は定めず、試験機器から取り出されるログに従い、実際の治療時間を正確に記録して報告、解析する。」との記載があります。

小児例では治療に対するコンプライアンスの問題から治療時間にばらつきが生じる可能性が高く、正確な評価ができないといったことはないでしょうか。逆に、治療時間にばらつきが生じることを前提とした場合、正確な評価のために目標としてかかげる10症例で果たして充分なのでしょうか。

治療時間にばらつきが生じる可能性について、説明してください。

治療時間にばらつきが生じることを前提とした場合、10症例で正確な評価が行えるとする根拠について説明してください。

【回答】

過去に海外からの小児例を含む使用経験の報告がいくつかございますが、小児例で特にコンプライアンスが大きく問題になるという客観的報告はございません。

コンプライアンスに影響すると考えられる副作用の発現頻度について、11,029例を対象とした日米欧の国際調査研究に含まれる18歳未満の小児症例52例のデータをみると、1事象以上の有害事象を来した患者の割合は、成人(18-64歳; n=8,090)63%、高齢者(65歳以上; n=2,887)66%に比べ、小児では58%と少ない傾向にあり、トランスデューサーアレイによる自覚症状(電気刺激症状、倦怠感、熱感、痛み)を含むすべての事象において、その割合は小児と成人でほぼ同じであり、小児例での重篤な有害事象の報告はございませんでした(文献情報2-5)。

小児の症例報告として2報の文献(文献情報2-6, 2-7)があり、合計6症例の治療経過が報告されておりますが、1例において皮膚障害で治療休止が必要だったという記載があるのみです。皮膚障害については、ステロイド軟膏の局所治療とアレイ貼付部位の調整によって治療継続可能であり、本事象の重症度は治療経過が進む毎に軽減すること、が報告されており、十分に制御可能と考えております。また、具体的対処法については、製造販売業者によるトレーニングコースにて詳細に指導されております。

また、学会における症例報告ではありますが、小児膠芽腫3症例のコンプライアンスデータを提示した報告があり、すべての症例において18時間以上の治療を4ヵ月以上実施可能であり、有害事象はみられなかったと報告されています。

出典: Crawford J, et al. Clinical experiences of tumor treating fields (TTFields) in pediatric GBM patients. Neuro-Oncol. 2016, 18 (suppl 6), vi139. Poster presented at the Society for Neuro-Oncology, November 17-20, 2016, Scottsdale, AZ, USA.(本回答書に抄録を添付)

これらの状況から、本先進医療技術を用いた治療手技において、そのコンプライアンスを含む実行可能性は成人と異なるものではなく、治療時間のばらつきが生じる可能性は成人同様極めて低いと考えております。よって、臨床試験プロトコールに記載した予定通りの解析が実施可能と考えております。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名:小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法

令和 3 年 2 月 2 4 日

所属・氏名: 東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

以下の点について検討し, 必要に応じて関連書類についても修正してください.

1. 「全国脳腫瘍統計などを見る限り、小児の膠芽腫の発生頻度は極めて低い。届出申請書には集積したデータを成人臨床試験データあるいは小児の歴史的対照データと比較するとありますが、果たして比較するに足る十分な症例数を確保できるのか疑問が残ります。どのようにして症例数を確保する見込みであるのか、説明してください。」という指摘事項に対するご回答の中で、「なお、臨床試験プロトコルの規定上、本比較結果はエンドポイントに含まれるものではなく、有効性データをいくらかでも科学的に支持するための ad-hoc 的な解析の位置付けであるのご理解いただければ幸いに存じます。」とご説明いただいております。

一方で、先進医療実施届出書の様式第 3 号「7 - 1 . 有効性及び安全性の評価」における記載では、「これらの結果について、成人臨床試験データ、および、小児の歴史対照データと比較して総合的に有効性と安全性を判断する。」とご記載されております。

具体的に本技術の有効性と安全性を判断するために成人臨床試験データ及び小児の歴史対照データとの比較を行うのであれば、本試験のエンドポイントの中に、成人臨床試験データ及び小児の歴史対照データとの比較エンドポイントを含めるべきではないでしょうか。

【回答】

重要なお指摘をいただき、ありがとうございます。

本臨床試験においては、有効性エンドポイントとして 治療奏効割合、 臨床的有效割合、 無増悪生存割合 (6 ヶ月および 1 年)、 全生存割合 (1 年および 2 年)、 無増悪生存期間、 全生存期間を定めており、実施計画書「12.6.2. 有効性に関する主たる判断規準」に記載の通り、それぞれの項目において成人膠芽腫におけるデータ (表 12-1) と探索的な比較を行う事を明示しております。なお、他の照会事項に基づき、一部、本項目の記載修正も行っております。この事から、エンドポイントの中に「比較」を含める必要はないと考えておりました。

一方で、小児の歴史対照データとの比較につきましては、現在歴史対照データが非公表である事から、歴史対照データの情報収集を含めて実際に行う際には本臨床試験の枠組みの外側の ad hoc 的な研究になると考えておりましたので、本実施計画書の中には詳細を記載致しませんでした。

先進医療実施届出書様式第 3 号の「7 - 1 . 有効性及び安全性の評価」の記載につい

ではご指摘の通りでございます。実際に本臨床試験で行う内容とその評価方法が、本様式第3号の記載において一致すべきであるという認識が甘かったと反省致しました。ad hoc的な研究結果を含めた有効性評価について、本様式第3号に記載するのは不適切と考えますので、「小児の歴史対照データ」についての記載を削除させていただきます。

2. 「治療時間にばらつきが生じる可能性について、説明してください。」という指摘事項のご回答の中で、「また、学会における症例報告ではありますが、小児膠芽腫3症例のコンプライアンスデータを提示した報告があり、すべての症例において18時間以上の治療を4ヵ月以上実施可能であり、有害事象はみられなかったと報告されています。」、「これらの状況から、本先進医療技術を用いた治療手技において、そのコンプライアンスを含む実行可能性は成人と異なるものではなく、治療時間のばらつきが生じる可能性は成人同様極めて低いと考えております。よって、臨床試験プロトコルに記載した予定通りの解析が実施可能と考えております。」とご説明いただいております。

ご説明を踏まえると、小児例においても成人と同様に18時間以上の治療が可能であると解しますが、そうであれば18時間未満の症例は逸脱とする逸脱基準を設けるべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。本治療機器の作用機序から、効果と治療時間には一定の線形関係があり、可能な限り長時間治療することが望ましいと製造販売業者が提供する認定講習にて指導されております。成人臨床試験の後付け解析の結果、有意差が示された18時間という数字は、長期間にわたる治療における1つの目安と理解しており、本試験実施計画書には現状、試験治療として18時間以上の治療を「確保すべきである」と記載をしております。

小児例でも成人例と同様に18時間以上の治療が可能であると考えているのは事実ですが、海外での症例報告のデータはあるものの、完了した臨床試験はまだなく、臨床試験という設定において実際にどのような事が生じるかについては、研究者側にも100%の確信はない現状でございます。今回、先進医療として実施するにあたり、特に最初の3症例においては、安全性と共に実行可能性をみる事が非常に重要になると考えており、その段階で逸脱基準として設けるべきかどうか、については議論のあるところかと理解致します。我々としては、東京都立小児総合医療センターで実施する予定の最初の3症例について、安全性と共に実行可能性が評価された後に、治療品質を縛るための逸脱の基準とする事の是非を再度検討したいと考えております。

また、逸脱基準を設ける意義として、逸脱症例としてラベルを付けた上で「試験実施計画書に適合した解析集団(PPS)」として取り扱うかどうかの判断、が最重要事項であると考えます。登録症例は、事後に不適格例である事が判明したり、臨床研究法上の「重大な不適合」に相当したりしない限りは「最大の解析集団(FAS)」として取り扱い、FASの中には非PPS症例(すなわち逸脱症例)も含まれます(試験実施計画書「11.2.2.解析対象集団の定義」をご参照下さい)。本臨床試験も、他の多くの臨床試験と同様に

FAS を分母として有効性エンドポイントを評価することとしており、この取り決めに基づき、登録症例を可能な限り解析対象に含め、その中で治療時間をひとつの因子としてサブグループ解析するのが適切な手法であると考えております。

希少疾患を対象とする臨床試験において、逸脱症例のプロトコール治療を即中止することは倫理的とは思えませんし、有効性解析対象に含めないということはむしろ第一種過誤の方向へ誘導する危険性があり、科学的ではないと考えております。ご理解いただけましたら幸いに存じます。

以上

先進医療の内容（概要）

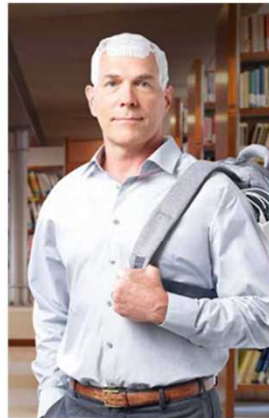
<p>先進医療の名称：小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法</p>
<p>適応症： テント上膠芽腫と診断された小児患者。</p> <p>効能・効果： 全ての可能な外科手術及び放射線治療施行後に当該機器を用いて治療することにより、腫瘍縮小効果を持続し、腫瘍の再発または進行を抑制する。</p>
<p>内容：</p> <p>（先進性） 小児の膠芽腫は、成人患者と同様に、悪性腫瘍の中でも最も予後が不良といわれる重篤な疾患で、有効性が確認されている薬剤も少なく、新たな治療開発が強く望まれている。腫瘍治療電場療法は、従来の治療とは全く異なる作用機序を有する新規治療手技であり、他の治療法に比較して患者の負担が少なく、治療中の QOL 向上に寄与する低侵襲な医療技術であり、患者に優しい治療法であるといえる。</p> <p>小児に対する適用例は世界的にみてもまだ数は少なく、小児への保険適応拡大を目指した当該先進医療の臨床試験は世界に先駆けた先進的な試みであると考えている。</p> <p>（概要） 腫瘍治療電場療法は、電荷を帯びた腫瘍成分に物理的影響を及ぼす低強度の交流電場を脳内で発生させ、腫瘍細胞にみられる急速な細胞分裂を阻害し、細胞死を誘導することで、腫瘍細胞の成長を抑制する治療方法である。NovoTTF-100A を使用した治療の実際は、セラミックディスクを配列した「INE トランスデューサーアレイ」と呼ばれる粘着性シートを剃毛した頭皮に前後・左右 4 枚貼付し、腫瘍磁場産生装置と接続し、脳内に 200kHz の交流電場を形成して行う。NovoTTF-100A を用いて機器取扱説明書に従って治療を実施する。28 日間を 1 コースとして繰り返す。26 コース（約 24 ヶ月）完了時、またはプロトコル治療中止規準に抵触する日のいずれか早い日までプロトコル治療を継続する。</p> <p>（効果） 成人の新規発症膠芽腫では標準治療に腫瘍治療電場療法を加えた新規治療群は、標準治療群に比べて全生存期間・無増悪生存期間ともに約 3 ヶ月の延長が得られ、統計学的にも有意な差をもって利益が証明されている。また、再発膠芽腫においても、少なくとも化学療法と同様に有効な治療であると結論されている。</p> <p>小児発症の膠芽腫においても、その腫瘍生物学的振る舞いは成人膠芽腫と同じであることから、腫瘍治療電場療法による生存期間の延長や腫瘍縮小効果を含め、成人と同様の効果を得られることが十分に期待できる。</p> <p>（先進医療にかかる費用） 本技術に係る 1 回あたりの総費用は、1,482,810 円である。先進医療に係る費用は 1,458,443 円で、このうち NovoTTF-100A システムの費用は、研究費により賄われるため、患者負担額は、15,243 円である。なお、治療完了に要する合計 26 コースの総費用は、38,553,060 円である。先進医療に係る費用は 37,919,518 円で、このうち NovoTTF-</p>

100A システムの費用は、研究費により賄われるため、患者負担額は、396,318 円である。

NovoTTF-100Aシステムによる腫瘍治療電場療法の概要

novocure™

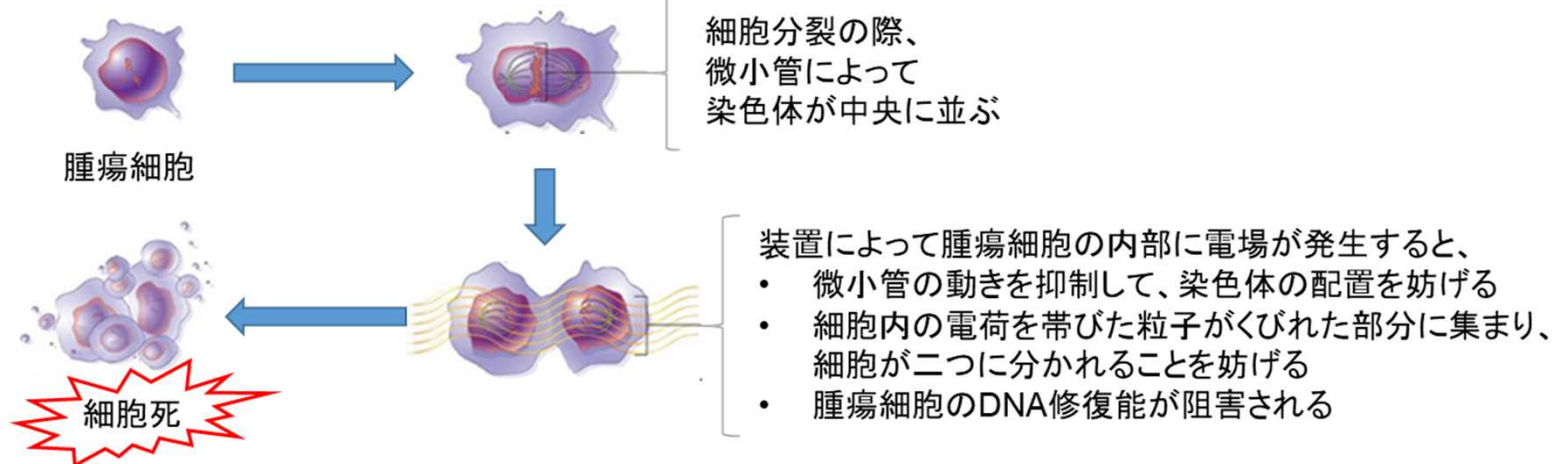
OPTUNE® (NovoTTF-100Aシステム)



主な副作用:
皮膚障害

- セラミックディスクを配列した粘着性シート「アレイ」を剃毛した頭皮に前後・左右4枚貼付
- アレイの装着は、1日18時間以上行う

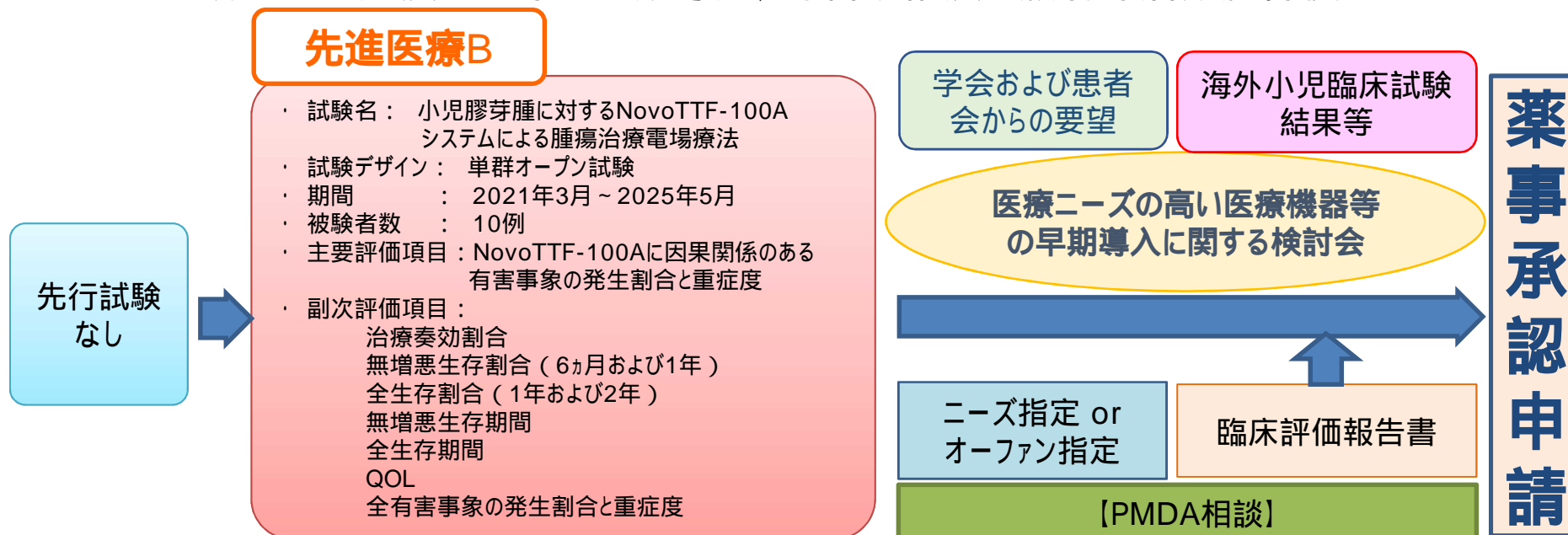
腫瘍治療電場(TTF)療法の原理



薬事承認申請までのロードマップ（先進 承認申請）

試験機器：NovoTTF-100A（製品名：オプチューン®）

先進医療での適応疾患：小児の膠芽腫、外科手術及び放射線治療施行後



当該先進医療における
 選択基準：小児膠芽腫、5歳以上18歳未満、PS 60
 テント上病変、外科手術および放射線治療後
 除外基準：急速な進行、重篤合併症、試験的治療併用等
 予想される有害事象：
 頭皮の皮膚刺激反応、軽微な神経・精神症状
 その他：ゼロ例申請、AMED医療機器開発推進事業

欧米での現状
 薬事承認：米国（有：成人） 欧州（有：成人）
 ガイドライン記載：（無）
 進行中の臨床試験（有）
 概要：再発小児脳腫瘍に対するfeasibility試験
 （n=25）(NCT03033992)

【別添 1】「小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1．申請医療機関

- ・東京都立小児総合医療センター

2．協力医療機関

- ・なし

3．予定協力医療機関

- ・国立成育医療研究センター
- ・埼玉県立小児医療センター
- ・大阪市立総合医療センター

【別添 2】「小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法」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：

テント上膠芽腫と診断された小児患者。

効能・効果：

全ての可能な外科手術及び放射線治療施行後に当該機器を用いて治療することにより、腫瘍縮小効果を持続し、腫瘍の再発または進行を抑制する。

【別添3】「小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法」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

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも当てはまらない患者を対象とする。

適格規準

- (1) 病理学的に膠芽腫と確定診断された患者
- (2) テント上に主病変を有する患者
- (3) 診断時年齢が年齢 5 歳以上、18 歳未満の患者
- (4) 新規診断または第一再発の状況である患者
- (5) 臨床上必要な外科手術を完了している患者
- (6) 臨床上必要な放射線治療を完了している患者、または放射線治療実施中で症例登録予定日から 14 日以内に放射線治療終了予定である患者
- (7) Karnofsky/Lansky performance status (PS)スコアが 70 以上の患者
- (8) 代諾者と 16 歳以上の本人から書面による同意が得られている患者

除外規準

- (1) 膠芽腫の急速な進行や増悪を認め、予後が 3 ヶ月未満と予想される患者
- (2) 制御不能な重篤な感染症や臓器合併症を有している患者
- (3) 確定診断日（第一再発の場合は再発の確定診断日）から 100 日以上経過している患者
- (4) 埋め込み型心臓ペースメーカーや脳深部刺激機器等の植込み型電子機器を使用している患者
- (5) 水頭症治療用シャントを留置している患者
- (6) 脳腫瘍の治療を目的とした試験的治療（治験、その他の臨床試験を含む）や未承認薬・未承認医療機器を用いた治療を行っている患者
- (7) 妊娠している、または妊娠の可能性のある患者
- (8) 担当医により当該臨床試験への参加が不適當であると判断された患者

【別添 4】「小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法」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

腫瘍縮小効果判定は、登録時に測定可能病変を有する症例でのみ実施する。判定規準は Macdonald 規準および Response Assessment in Neuro-oncology (RANO) 規準の 2 つの規準により、それぞれ判定する。CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合、CR, PR に SD を含めた患者の割合を臨床的有效割合とする。全生存期間、全生存割合、無増悪生存期間、無増悪生存割合については、カプラン・マイヤー法によって算出する。また、QOL について、PedsQL™ Core scale & brain tumor module を用いて評価する。

有害事象 / 不具合の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG) を用いる。安全性解析集団を分母にして「NovoTTF-100A に因果関係のある有害事象の発生割合」と「全有害事象の発生割合」を算出する。有害事象について種類、頻度、発現時期および転帰の一覧表を作成し、因果関係については効果・安全性評価委員会の判断を採用する。

これらの結果について、成人臨床試験データ、および、小児の歴史対照データと比較して総合的に有効性と安全性を判断する。

【別添5】「小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法」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：

登録期間 2021年3月から2023年9月の31ヶ月あるいは目標症例数達成まで

観察期間 最終症例登録後2年間（最長2025年9月まで）

解析期間 2024年10月から2025年3月（暫定解析）

2025年10月から2026年3月（最終解析）

予定症例数： 10例

既実績のある症例数：0

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

我が国の15歳未満の膠芽腫の発生数はテント上とテント下を合わせて年間約30例と極めて少ない。本試験の参加予定4施設に対する症例数アンケートでも、平均1施設年間1例程度であった。一方、腫瘍治療電場療法は成人膠芽腫で標準治療のひとつに数えられる有望な治療であるため、本試験参加により治療機会が与えられる事になれば、周辺医療機関からの紹介患者が見込める可能性があり、約3年間で10例の登録と設定した。

【別添 6】「小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

試験機器 NovoTTF-100A を用いて、機器取扱説明書に従って治療を実施する。28 日間を 1 コースとして繰り返し、26 コース（728 日＝約 24 ヶ月）実施できた場合をプロトコール治療完了と定義する。26 コース完了時、または以下の「プロトコール治療中止規準」に抵触する日のいずれか早い日までプロトコール治療を継続する。

〔プロトコール中止規準〕

1. 増悪／再発：原病の増悪／再発による治療中止
2. 有害事象：担当医がプロトコール治療継続を困難と判断した場合
3. 拒否（有害事象）：有害事象に関連する患者拒否による治療中止
4. 拒否（その他）：有害事象に関連しない患者拒否による治療中止
5. 死亡：プロトコール治療中に患者が死亡した場合
6. その他：

【別添7】「小児膠芽腫に対するNovoTTF-100Aシステムによる腫瘍治療電場療法」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： 小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A システムによる腫瘍治療電場療法	
・実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要 小児科又は脳神経外科
資格	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要 日本小児血液・がん学会小児血液・がん専門医又は日本脳神経外科学会脳神経外科専門医
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要 6 年以上
当該技術の経験年数	要 <input type="radio"/> 不要 <input checked="" type="radio"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として <input type="radio"/> 例以上 <input checked="" type="radio"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として <input type="radio"/> 例以上 <input checked="" type="radio"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	ノボキア社が行う NovoTTF-100A 認定講習会を受講すること
・医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要 小児科及び脳神経外科
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要 具体的内容：小児科は、日本小児血液・がん学会小児血液・がん専門医が1名以上、脳神経外科は、日本脳神経外科学会脳神経外科専門医が1名以上
他診療科の医師数 注2)	要 <input checked="" type="radio"/> 不要 <input type="radio"/> 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）	要 <input type="radio"/> 不要 <input checked="" type="radio"/>
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要 200 床以上
看護配置	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要 7 対 1 看護以上
当直体制	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要
緊急手術の実施体制	要 <input checked="" type="radio"/> 不要 <input type="radio"/>
院内検査（24 時間実施体制）	要 <input checked="" type="radio"/> 不要 <input type="radio"/>
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要 <input checked="" type="radio"/> 不要 <input type="radio"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： （再生医療等安全確保法及び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 checked="" type="radio"/> 要 <input type="radio"/> 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 <input type="radio"/> 不要 <input checked="" type="radio"/> 症例以上
その他（上記以外の要件、例；遺伝子）	

ツリガの実施体制が必要 等)	
. 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) ・ (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○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。

先進医療合同会議からの指摘事項

先進医療技術名： 小児膠芽腫に対する Novo-TTF-100A システムによる
腫瘍治療電場療法

2021年3月5日

所属・氏名： 東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科
湯坐 有希

1. 小児において1日18時間の装着が可能か懸念されることから、東京都立小児総合医療センターで実施する予定の最初の3症例について、安全性と共に実行可能性が評価され、その結果が先進医療技術審査部会に報告されるよう、試験実施計画書等に追記してください。

【回答】

ご評価とご指摘を賜り、ありがとうございました。実施計画書「12.4 中間解析」に、安全性と共に実行可能性を評価し、その結果を先進医療技術審査部会に報告する旨を追加記載致しました。ご確認と再度のご評価をいただきたく、よろしくお願い申し上げます。

以上