

先進医療合同会議(令和3年3月4日)
(第97回先進医療会議、第114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)
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	条件付き 適	別紙資料

- 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。

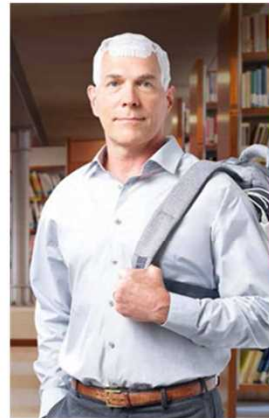
評価者 構成員：新井 一 先生 技術委員：_____

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;"> 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。 </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。

NovoTTF-100Aシステムによる腫瘍治療電場療法の概要

novocure™

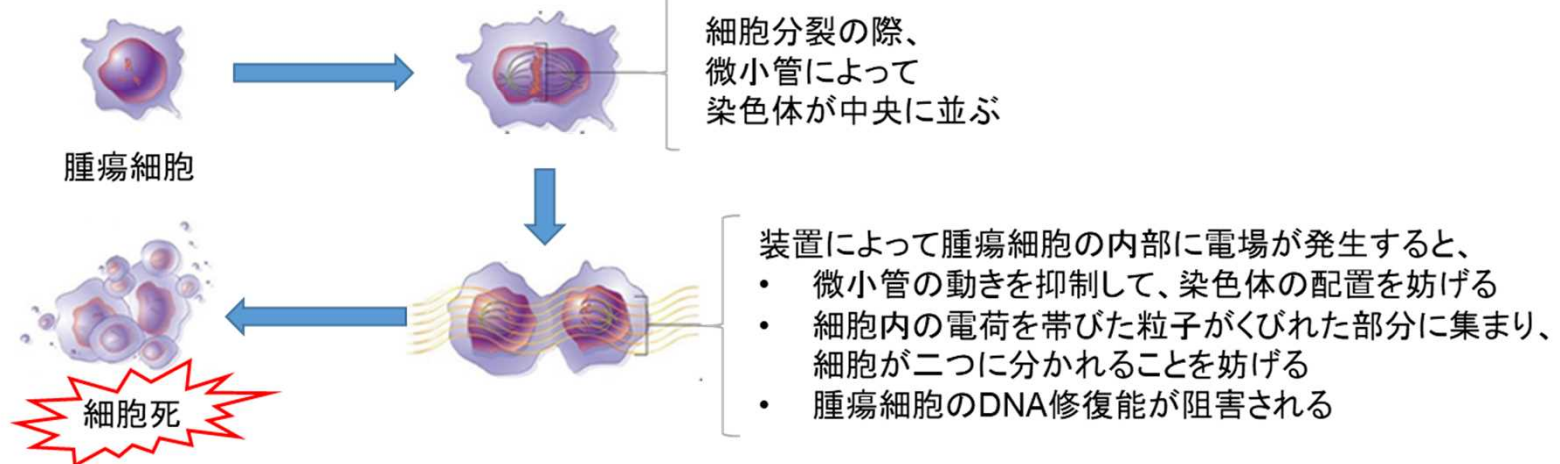
OPTUNE® (NovoTTF-100Aシステム)



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

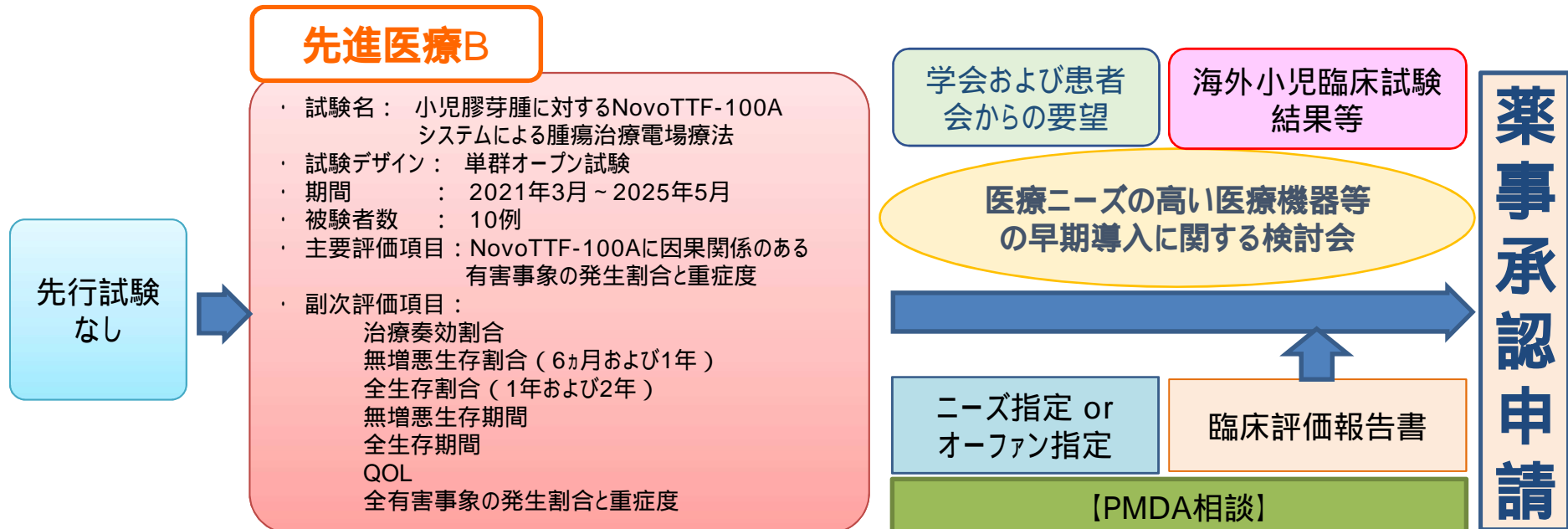
腫瘍治療電場(TTF)療法の原理



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)