

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	腫瘍治療電場システム
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 再発神経膠芽腫 使用目的： 脳テント上領域に神経膠芽腫の再発が確認された成人患者に対する治療に用いる。外科手術及び局所放射線治療が行われた後の再発に対する標準療法である薬物療法の代替として単独で用いる。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： NovoTTF-100A システム 製造企業名： Novocure Inc. 輸入企業名： ノボキュア株式会社
外国承認状況	<ul style="list-style-type: none"> ●米国:2011年4月18日 PMA 承認 【適応】再発神経膠芽腫 ●欧州:2007年10月26日 CE マーク取得 【適応】再発神経膠芽腫及び初発神経膠芽腫 ●オーストラリア及びイスラエルで初発及び再発神経膠芽腫を適応とした医療機器承認を受けている。
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>◆構成品</p> <p>本体:TT フィールドジェネレーター 電極:トランスデューサーアレイ 付属品:中継ケーブル/接続ボックス、交流電源アダプター、充電式携帯バッテリー オプション品:バッテリー充電器、キャリングバッグ</p> <p>◆動作原理</p> <p>本体より中間周波数(100~300 kHz)を発振し、治療部位に装着した電極を介して腫瘍周囲に交流電場(TTF:Tumor Treatment Field)を形成する。この TTF が、分裂中期の微小管の重合と分裂終期の細胞内高分子及び細胞内小器官の誘電泳動を標的として腫瘍の増殖を阻害することから、継続的に使用することにより腫瘍の治療効果が得られるものと考えられている。この原理は、腫瘍細胞の幾何学的形状と分裂頻度が高く TTF の影響を受けやすいがん細胞の特性を利用したものである。治療に用いられる周波数は、対象となる細胞の種類によって異なり、神経膠芽腫(GBM:glioblastoma multiforme)では 200 kHz 程度とされている。</p>	

【対象疾患について】

◆概要

脳神経細胞は神経膠細胞と呼ばれる細胞により支持されており、神経膠細胞から発生する悪性腫瘍を神経膠腫という。神経膠腫は他のがんのように TNM 分類やステージ分類をせず、悪性度(グレード)により 1~4 に分類される。GBM はグレード 4 の悪性度が最も高い腫瘍であり、一般に、GBM は周囲の正常な脳組織に浸潤し、境界が不鮮明であるため、手術による全摘出が困難なことが多い。

最適な治療を受けた場合でも、生存期間の中央値は診断から 15 か月で、多くの腫瘍が治療後 8 か月以内に再発する。さらに、生存期間の中央値は再発から 6 か月程度である。再発 GBM に対しては治療選択肢が限られており、再発例の 10 %程度で再手術が実施されるが、初発時の治療にて許容線量に達するため追加放射線治療は行われず、ほとんどが化学療法による維持療法となる。腫瘍の進行・再発や化学療法の副作用に伴う苦痛や QOL の低下が著しく、多くの場合は治療の中断せざるを得ない状況となる。

◆疫学調査

本邦における原発性脳腫瘍の頻度は、人口 10 万人あたり 14.1 人(男性 11.6 人、女性 16.4 人)と報告されており、米国の 10 万人あたり 19.3 人とほぼ同じであることが報告されている。その内訳も①髄膜種(36.8 %)、②神経膠腫(19.5 %)、③下垂体腺腫(17.8 %)、④神経鞘腫(9.9 %)、⑤中枢神経系悪性リンパ腫(3.6 %)と、米国と同様である。神経膠腫の年間の発生頻度は国内で約 4,000 人~5,000 人程度であり、そのうち本品の適応である GBM は 1,600 人程度と推定される。この 40 年間に神経膠腫を含む悪性脳腫瘍の予後は改善したものの、依然として GBM の治療成績は 5 年生存率が 10 %以下と、あらゆるがんの中でも最も予後が不良である(成田善孝 脳神経外科ジャーナル 21 (3) 184-91. 2012)。

◆既存の治療方法

初発 GBM に対する標準治療は手術とテモゾロマイド (TMZ)併用局所照射 60 Gy、及び TMZ による維持療法である。TMZ の投与期間は、欧米では 6 サイクルであるが、国内では GBM の生存期間中央値が 1 年半程度であることから、再発まで(12~24 サイクル程度)投与されることが多い。なお、再発 GBM に対する標準療法は確立されていない。

◆予後

GBM では 98 %以上の摘出群では、生存期間中央値が 13 か月であるのに対し、98 %未満の摘出群では 8.8 か月であるという報告等、摘出率が高い症例は予後が良好とされている。GBM は手術摘出度が高いほど予後は良好であり、5 年生存率は、全摘出群(18.3 %)、95 %摘出群(11.3 %)、75~95 %摘出群(6.2 %)、生検術群(3.6 %)と報告されている。(脳腫瘍全国統

【医療上の有用性について】

GBM は最も予後不良の悪性新生物の一つであり、TMZ(テモゾロミド)による化学療法導入後も無増悪生存期間中央値は8か月未満であり、生存期間中央値は、15ヶ月未満である。再発後は標準的な治療が確立されておらず、TMZ 療法等の化学療法や定位放射線治療や再摘出等様々な方法が用いられている。

本品は変動電場を利用した新規のがん治療法であり、外部からの電気刺激で体内のがんを制御するものであり、これまでの治療法とはその機序が全く異なる治療法であるため、早期の医学的評価が求められていた(*Kirson ED, et al. PNAS. 104 (24) 10152-7. 2007*)。

○In Vitro 試験及び In Vivo 試験

約 1 V/cm の低強度の中間周波数を持つ電場が、正常細胞を損傷することなく、培養腫瘍細胞の増殖及びマウスの腫瘍の増殖を抑制することが示された(*Kirson ED, et al. Cancer Res. 64 (9) 3288-95. 2004*)。

○再発 GBM に対するパイロット試験

本品を用いたそれぞれ10症例を対象に前向き単施設単群試験が行われた。再発GBMに対する試験では、患者背景をマッチングさせたヒストリカルデータに対して、本品による治療が無増悪期間を延長させ、治療6ヶ月後における無増悪生存率及び全生存期間を増加させることが示された。関連有害事象は、電極アレイ周辺の皮膚の刺激のみであった。また、初発GBM及び再発GBMのそれぞれ2例は、治療終了から7年後の2011年において生存し、再発していないことが放射線画像により確認された(*Rulseh AM, et al. World J Surg Oncol. 10 220. 2012*)。

○再発 GBM に対する第Ⅲ相ピボタル試験

本品単独使用による治療を受けた再発(再々発を含む)GBM患者(本品)群(120例)と既存の最善治療(BSC:Best Surgeon's Choice)による化学療法(ベバシズマブを含む)を受けた患者(BSC)群(117例)で有効性、安全性の結果を比較した無作為化多施設国際共同試験が行われた。

本品群の全生存期間(主要評価項目)は6.3ヶ月、BSC群は6.4ヶ月であり、本品による治療が、全生存期間においてBSCによる治療と同等であることが示された。

また、副次評価項目に関しては、本品群とBSC群で1年生存率にはほとんど差がなく(本品群

21.9 %、BSC 群 22.1 %)、治療 6 ヶ月後における無増悪生存率は同程度であった。(本品群 21.4 %、BSC 群 15.2 %)。放射線学的評価を受けた患者における放射線学的奏功率は、本品群 14.0 %、BSC 群 9.6 %であった。無増悪期間の中央値は本品群 9.3 週間、BSC 群 9.6 週間であった。

安全性については、本品群では化学療法の典型的な有害事象(胃腸障害、血液系障害、感染症等)のほぼ全てが、BSC 群と比べて有意に低い割合で認められた(本品群と米国で現在利用可能な最善の化学療法を受けた BSC 群とは、全生存期間は同程度であった。また、すべての副次的エンドポイントについても、両群の同等性を示す結果が認められた)。

全般に本品群の方が有害事象の頻度が低く、特に胃腸障害、血液系障害及び感染症の頻度が有意に低かった。治療との因果関係が否定できない有害事象の頻度も有意に低かった。また、QOL の特定の指標は、BSC 群と比較して本品群の方が良好であった。

【諸外国における使用状況について】

米国では 2011 年 10 月に発売され、年間(2012 年 4 月～2013 年 3 月)に 302 名が治療を受けた。その他の地域では発売されていない。2013 年 1 月に発表された NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドラインに、再発 GBM に対する治療法として掲載された。

【我が国における開発状況】

◆我が国において、類似する医療機器は開発されていない。

【検討結果】

対象疾患である再発 GBM の生存期間中央値は再発から 6 か月程度であることから適応疾病の重篤性は A である。再発 GBM に対する第Ⅲ相ピボタル試験の結果によると、化学療法を中心とした既存の最善治療と比較して全生存期間や治療 6 ヶ月後における無増悪生存率が同等であることが示された。また、有害事象は胃腸障害、血液系障害、感染症等で有意に低い割合であることから、極めて厳しい予後の患者に対し低リスクの治療法として選択肢の一つとなりうるものとする。胃腸障害等の有害事象は有意に低いものの、化学療法を中心とした既存の治療法が存在することから、医療上の有用性は B と判断される。

一方、神経系有害事象は全体で対照群と総数で変わらないものの、精神状態変化の数が若干多い傾向にあることから、本品を使用した症例については、注意深い観察が必要であると考えられる。また、長時間(18 時間)の装着が必要であり、発汗等による離脱や発赤等の皮膚トラブルに対する対処法の患者への情報提供等の対応が必要であると考えられる。

適応疾病の重篤性 A B C

医療上の有用性 A B C

