

平成 27 年 2 月 25 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] 交流電場腫瘍治療システム
[販 売 名] NovoTTF-100A システム
[申 請 者] NovoCure Ltd.
[申 請 日] 平成 26 年 7 月 2 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 27 年 2 月 25 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

使用成績評価の対象に指定し、承認することが適当である。高度管理医療機器及び特定保守管理医療機器に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 3 年とすることが適当とされた。

審査報告書

平成 27 年 2 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [一 般 的 名 称] : 交流電場腫瘍治療システム (新設予定)
- [販 売 名] : NovoTTF-100A システム
- [申 請 者] : NovoCure Ltd.
- [申 請 年 月 日] : 平成 26 年 7 月 2 日
- [特 記 事 項] : 優先審査
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 27 年 2 月 13 日

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [一般的名称] : 交流電場腫瘍治療システム (新設予定)
- [販売名] : NovoTTF-100A システム
- [申請者] : NovoCure Ltd.
- [申請年月日] : 平成 26 年 7 月 2 日

審査結果

「NovoTTF-100A システム」(以下「本品」という。)は、可能な限りの外科手術及び放射線治療を行った後に再発した多形性膠芽腫 (Glioblastoma multiforme : GBM。以下「GBM」という。)に対する治療を目的として、非侵襲的に脳内に交流電場を形成する医療機器である。本品は、TT フィールドジェネレーター、体表面用トランスデューサーアレイ及び附属品から構成される。本品は体外から周波数 200 kHz、電場強度 1~3 V/cm の交流電場を形成し、細胞の有糸分裂の後期における分裂過程を阻害することによりアポトーシスを誘導し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験、効能を裏付ける試験並びに使用方法を裏付ける試験の成績に関する資料が提出された。有効性について、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果から交流電場による細胞増殖抑制効果が示された。また、安全性については、特段の問題がないことが示された。

臨床試験成績に関する資料として、米国及び欧州を主体とする海外 7 개국 (30 施設) で実施された臨床試験 (以下「EF-11 試験」という。)の成績に関する資料が提出された。EF-11 試験は、再発 GBM 患者を対象として本品単独で治療を行った群 (以下「本品群」という。) 120 例と各治験実施施設において医師が最適であると判断した化学療法 (Best Standard of Care : BSC) を行った群 (以下「BSC 群」という。) 117 例に分けて実施された多施設共同無作為化比較臨床試験である。本試験の主要評価項目には全生存期間が設定された。主要評価項目の成功基準は、再発 GBM 患者 10 例を対象としたパイロット試験の成績に基づき、本品群の全生存期間の中央値が BSC 群に対して 4.5 か月延長することとされた。

有効性について、本品群の全生存期間の中央値は 6.6 か月であるのに対して BSC 群は 6.0 か月であり、事前に計画された成功基準を達成することができなかった。しかしながら、EF-11 試験において、本品単独療法の成績は化学療法と同程度であることが示された。また、副次評価項目の成績は、本品群と BSC 群で同等又は本品群の方が良い傾向を示している。

そのうち、画像上の治療奏功率では、本治療が奏功し、画像診断上の完全寛解又は部分寛解を得た被験者が一定程度認められた。さらに、参考資料として提出された臨床成績も本品の有効性を支持している。

安全性については、EF-11 試験において発現した有害事象のうち、本品との関連が否定できないものは体表面用トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応のみであった。当該事象は、ステロイド外用剤の使用、体表面用トランスデューサーアレイの貼付位置の変更等、適切な処置を行うことで治癒した。また、本品群においては、化学療法に典型的な有害事象（胃腸障害、血液及びリンパ系障害並びに感染症及び寄生虫症）の発現率が BSC 群に比較して統計学的に有意に低かった。以上のことから、本品の使用により確認された有害事象は適切な処置を行うことで許容できると判断した。

再発 GBM は急速に増殖する予後不良の疾患であり、治療が奏功しなかった場合の全生存期間（平均値）は 3.5 か月である。現状では、再発 GBM の標準的な治療法は確立されておらず、摘出手術及び放射線治療を施行後の患者は、化学療法以外の治療法の選択肢がない。さらに、化学療法を実施した場合でも、腫瘍の進行又は再発並びに化学療法の副作用に伴う苦痛及び QOL の低下が著しく、多くの場合、治療を中断せざるを得ない。一方で、本治療は化学療法と比べて安全性の高い治療法でありながら、化学療法と同程度の治療効果を有することが示唆されたため、本品を再発 GBM 患者に対する治療の選択肢の一つとして医療現場へ提供する意義はあると判断した。

これらの試験結果について専門協議の議論等を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は認められると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、すべての可能な外科手術及び放射線治療を施行後にテント上膠芽腫が再発した成人患者への治療を意図する。

以上

審査報告

平成 27 年 2 月 13 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [一般的名称] : 交流電場腫瘍治療システム (新設予定)
- [販売名] : NovoTTF-100A システム
- [申請者] : NovoCure Ltd.
- [申請年月日] : 平成 26 年 7 月 2 日
- [申請時の使用目的] : 本品はすべての可能な外科手術および放射線療法を施行後に
テント上膠芽腫が再発した成人患者に対する単独療法としての
使用を意図する。
- [特記事項] : 優先審査

2. 審議品目の概要

NovoTTF-100A システム (以下「本品」という。) は、体表面用絶縁電極 (以下「INE トランスデューサーアレイ」という。) を用いて、非侵襲的に脳内に腫瘍治療電場 (Tumor Treating Fields。以下「TT フィールド」という。) と呼ばれる交流電場を形成する医療機器であり、可能な限りの外科手術及び放射線治療の施行後に再発した多形性膠芽腫 (Glioblastoma multiforme : GBM。以下「GBM」という。) に対する治療を目的として使用される。本品は、TT フィールドジェネレーター、INE トランスデューサーアレイ及び附属品 (AC 電源アダプター、携帯バッテリー、バッテリーラック、バッテリー充電器、中継ケーブル/接続ボックス及びキャリングバッグ) から構成され、AC 電源アダプター又は携帯バッテリーを電源として動作する。本品の外観図は図 1～図 6 のとおりである。

【原理等】

申請者は、本品の原理について以下のとおり説明している。

細胞に対して、外部から周波数 200 kHz、電場強度 1～3 V/cm の交流電場である TT フィールドを印加すると、細胞の有糸分裂の後期における分裂過程を阻害することによりアポトーシスが誘導されると考えられている。成人の脳内では正常細胞に比べて腫瘍細胞の細胞分裂が活発であるため、TT フィールドは脳内の正常細胞に比べて急速に増殖する腫瘍細胞の細胞分裂を阻害すると考えられている。

本品を使用する患者は、頭髮をすべて剃り、TT フィールドジェネレーターに接続した 4 枚の INE トランスデューサーアレイを頭皮の前後左右 4 か所に貼り付ける。TT フィールドジェネレーターは患者の側に置いておくだけでなく、専用のキャリングバッグを用いて

持ち運ぶことも可能であり、日常生活を送りながら治療することができる。貼り付けた INE トランスデューサーアレイは 1 週間に 2~3 回の頻度で交換される。TT フィールドジェネレーター の出力は固定値であり、治療中に変更する必要はない。本品は、疾患に進行が見られるまで継続的に使用され、1 日 18 時間以上、少なくとも継続的に 4 週間使用することを推奨している。

本申請にあたっては、特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会から、「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」に要望が挙げられ、本品は平成 25 年 8 月に開催された第 21 回検討会において早期導入品目に選定された。



図 1 システム全体写真



図 2 装着図



図 3 TT フィールドジェネレーター

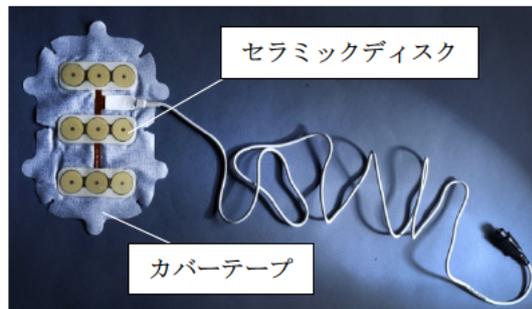


図 4 INE トランスデューサーアレイ



図 5 バッテリーラック及びバッテリー充電器 (バッテリー収納時)



図 6 キャリングバック

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

GBM は最も一般的で、かつ、重篤な原発性脳腫瘍である。GBM の新規患者数は、日本で年間 1,600 人以上である。再発 GBM 患者の 1 年後の生存率は、治療が奏功しなかった場合 10%程度であり、全生存期間（平均値）は 3.5 か月である^{1,2,3,4,5,6,7}。

GBM の標準的な治療法について、初発 GBM に対しては、可能であれば全摘出手術、次に放射線治療と化学療法が施行される。再発 GBM に対しては、治療の選択肢は限られてお

り、可能であれば追加の摘出手術及び／又は放射線治療が施行されるが、その適応となることは少なく、ほとんどは化学療法による維持療法となる。ただし、化学療法を受ける患者は、感染症、下痢、便秘、悪心、嘔吐、疼痛、出血性疾患等の副作用が発現するため、QOL (Quality of life) は非常に低い。

本品の治療原理である TT フィールドは、イスラエルの Technion Institute of Technology の Emeritus Yoram Palti によって 2000 年に発明された⁸。NovoCure Ltd.は、がん患者に TT フィールド療法を提供するため、本品を開発した。2004 年には、再発 GBM 患者を対象に単一施設、シングルアームのパイロット臨床試験にて単独療法としての TT フィールド療法の効果が確認された⁹。この試験結果を基に、本品は 2007 年に欧州において CE マークを取得した。また、このパイロット試験の結果に基づき、再発 GBM 患者を対象に本品の有効性及び安全性を検証する多施設共同無作為化臨床試験が 2006 年から 2011 年にかけて実施された。当該ピボタル試験では、単独療法としての TT フィールド療法と各治験実施施設において医師が最適であると判断した化学療法 (Best Standard of Care : BSC) との有効性及び安全性を比較した。この試験結果に基づき、本品は 2011 年に米国にて PMA (Pre-Market Approval) を取得した。

【外国における使用状況】

本品は、欧州において、使用目的を「NovoTTF-100A システムは、原発疾病に対し外科療法、放射線治療及びテモゾロミド治療を受けた後、増悪した再発 GBM 患者の治療を意図している。本品による治療は 18 歳以上の成人患者を対象としており、最終の外科療法、放射線治療又は化学療法終了後 4 週間以上経過後に開始されるべきである。」及び「NovoTTF-100A システムは、テモゾロミド維持療法を伴った、テモゾロミド補助療法を併用した外科的療法及び放射線治療の後の初発 GBM 患者の治療を意図している。本品による治療は 18 歳以上の成人患者を対象としており、テモゾロミド補助療法を併用した放射線治療及び外科療法終了後 4 週間以上経過後に開始されるべきである。治療は、テモゾロミド維持療法終了後、(Temodar の添付文書に記載の処方情報に従い) テモゾロミド維持療法と併用できる。」として 2007 年 10 月に CE マークを取得した。

米国では、使用目的を「NovoTTF-100A システムは、化学療法後に脳のテント上に組織学的又は画像診断にて再発が確認され、組織学的に確認された多形性膠芽腫 (GBM) を有する成人患者 (22 歳以上) の治療を意図している。本品は、GBM の治療に選択できる外科的療法及び放射線治療が存在しない場合に、GBM の標準療法の代替療法として単独で用いることを意図している。」として 2011 年 4 月に PMA (Pre-Market Approval) を取得した。

2011 年 11 月から 2015 年 1 月までの間、米国において ■■■ 人、欧州において ■■ 人が本品を用いた治療 (以下「本治療」という。) を受けた。米国における本品の使用において、報告されている有害事象の発現状況は表 1 のとおりである。

表 1 外国における有害事象の発現状況（2015年1月時点）

事象	発現例数（人）	発現率（%）
皮膚刺激反応（発疹、蜂巣炎）	■	22.5
神経系障害（不全片麻痺、失語症、発作、半盲）	■	11.0
けいれん発作（硬直、てんかん）	■	9.3
転倒	■	6.6
頭痛	■	6.2
精神疾患（混乱、記憶喪失、鬱、激越）	■	4.7
胃腸障害（悪心、嘔吐、便秘、下痢）	■	4.0
感染症（肺炎、敗血症、カンジダ症）	■	3.8
疲労／脱力感（脱力感、全般的な減退）	■	2.0
血管障害（高血圧症、肺塞栓症、深部静脈血栓症）	■	2.2

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の特性、性能又は機能に関する仕様として、温度の測定精度と記録、測定回路の精度、信号周波数及び出力電流が設定された。安全性に関する仕様として、電気的安全性（IEC 60601-1：1988+A1：1991+A2：1995）、電磁両立性（IEC 60601-1-2：2007）、生物学的安全性（ISO 10993-1：2009）及び無菌性の保証についての仕様が設定された。

すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の有効性を確保するためには、INE トランスデューサーアレイを継続して頭部に貼付し治療を行い続けることが重要と考え、関連する仕様として INE トランスデューサーアレイのカバーテープの粘着力を仕様に設定する必要があると考える。また、異常発生時に患者を保護するために、安全装置に係わる仕様を設定する必要があると考える。以上のことから、総合機構はこれらの仕様を設定する必要があるか申請者に説明を求めた。

申請者は、INE トランスデューサーアレイのカバーテープの粘着力及び安全装置に係わる仕様を追加して設定すると回答した。

総合機構は、申請者の回答を踏まえ、仕様の設定に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

申請者は、本品の構成品のうち、INE トランスデューサーアレイの安定性については、設計を行った事業者である NovoCure Ltd.において評価がなされており、9か月の安定性が確認されていると説明し、平成24年12月27日付け薬食機発1227第5号通知に基づく自己宣言書を提出し、有効期間の設定に係る安定性試験に関する資料を省略した。

ガンマ線滅菌による材質劣化については、最大線量（■kGy）で滅菌した後、9か月実時間経過した時点の試験検体による機器の性能を裏付ける試験の結果より、ガンマ線滅菌に

より問題となる劣化傾向は認められないことが確認された。

以上のことから、INE トランスデューサーアレイが 9 か月の安定性及び耐久性を有することが確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、ガンマ線滅菌による材質劣化について、最大線量で滅菌した直後の試験検体による機器の性能を裏付ける試験結果を考慮せずとも、INE トランスデューサーアレイの劣化傾向を評価できると判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、最大線量で滅菌した直後の試験検体による機器の性能を裏付ける試験結果を提出し、ガンマ線滅菌により問題となる劣化傾向が認められないことを説明した。

総合機構は、申請者の回答を踏まえ、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 性能に関する資料

【物理的・化学的特性】

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性に関する資料として、INE トランスデューサーアレイのゲルインピーダンス、カバーテープの粘着力及びセラミックディスクのキャパシタンスの試験成績に関する資料が提出され、いずれも設定された基準に適合していることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

<提出された資料の概略>

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、品目仕様に設定した医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1：1988+A1：1991+A2：1995）及び

電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2：2007）に基づいた試験成績に関する資料が提出された。いずれも規格に適合しており、本品の電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性】

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として、ISO 10993-1：2009に基づき、INE トランスデューサーアレイを対象に実施した試験成績に関する資料が提出された。INE トランスデューサーアレイは、健常皮膚に長期接触する医療機器に分類されることから、細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性試験が実施され、生物学的安全性が評価された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【機器の性能を裏付ける試験】

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、仕様に設定した温度の測定精度と記録、測定回路の精度、信号周波数及び出力電流について検証した TT フィールドジェネレーターのハードウェア及びソフトウェア性能試験成績並びに INE トランスデューサーアレイの性能試験成績に関する資料が提出された。いずれも仕様に設定された基準又は自社規格に適合することが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機器の性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【効能効果を裏付ける試験】

<提出された資料の概略>

本品の効能効果に関する資料として、表 2 に示す試験の成績に関する資料が提出された。

表 2 効能効果を裏付ける試験の概要

試験名	評価内容
(1) 培養細胞への TT フィールドの影響	TT フィールドの各種培養細胞に対する細胞増殖抑制効果の周波数依存性及び電場強度依存性
(2) ヒト神経膠芽腫細胞への TT フィールドの有効性	TT フィールドのヒト神経膠芽腫細胞に対する細胞増殖抑制効果の周波数依存性
(3) 悪性腫瘍の増殖動態のモデル化	治療効果を得るために最低限必要な TT フィールド曝露期間
(4) 神経膠芽腫ラットに対する TT フィールドの有効性	神経膠芽腫 (F98) 細胞を接種したラットに対する TT フィールドの治療効果
(5) 腎内がん腫ウサギの生存に対する TT フィールドの有効性	TT フィールドの治療効果の時間的变化
(6) 健常ウサギに対する TT フィールドの安全性	TT フィールドの長期的な安全性

(1) 培養細胞への TT フィールドの影響 (*in vitro* 試験)

フィッシャーラットから採取したラット神経膠芽腫細胞 (F98) を含む 4 種の細胞株をペトリ皿で 24 時間培養した。2 組の絶縁電極を互いに直角を成すようにペトリ皿内に配置し、電極間で出力を毎秒切り替え、2 方向の電場を連続して発生させた。TT フィールドの周波数と電場強度を変化させ、細胞増殖抑制効果の程度を測定した。

試験の結果、TT フィールドの細胞増殖抑制効果は周波数に依存することが確認され、ラット神経膠芽腫細胞に対する細胞増殖抑制効果が最大となるのは 200 kHz であることが示された。さらに、TT フィールドの細胞増殖抑制効果は電場強度に依存することが確認され、1~3 V/cm の範囲において細胞増殖抑制効果が得られることが示された (図 7)。

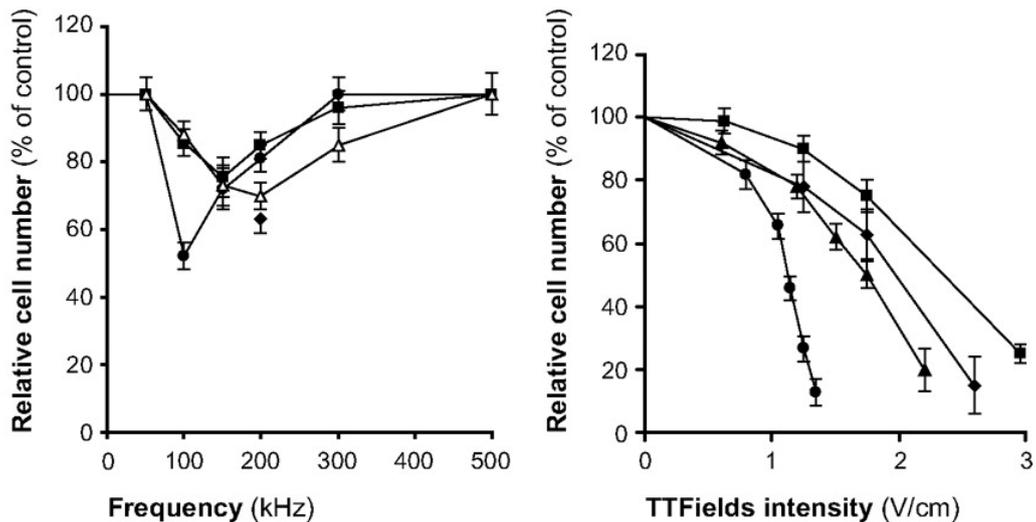


図 7 TT フィールドの細胞増殖抑制効果

左：周波数依存性、右：電場強度依存性

- : マウス黒色腫 (B16-F1)、■ : ヒト乳腺ガン (MDA-MB-231)、
- ▲ (Δ) : ラット神経膠芽腫 (F98)、◆ : ヒト非小細胞肺ガン (H1299)

(2) ヒト神経膠芽腫細胞への TT フィールドの有効性 (*in vitro* 試験)

ヒト神経膠芽腫細胞 (U-87) を (1) の試験と同様にペトリ皿で培養し、2 組の絶縁電極を用いて TT フィールドを印加した。TT フィールドの強度は 1 V/cm とした。

試験の結果、ヒト神経膠芽腫細胞の場合もラット神経膠芽腫細胞と同様に 200 kHz で TT フィールドによる細胞増殖抑制効果が最大となることが確認された (図 8)。

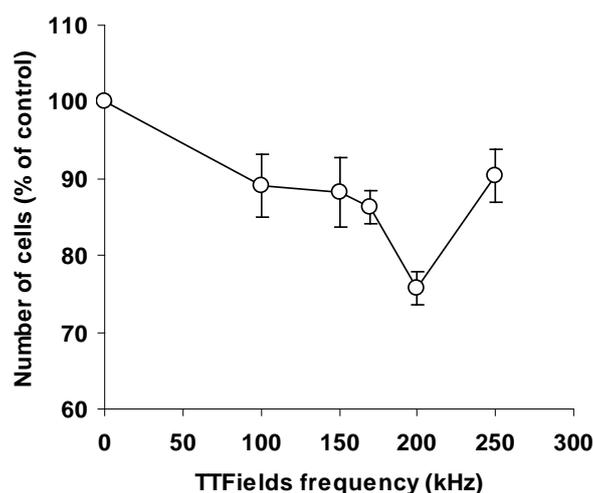


図 8 TT フィールドのヒト神経膠芽腫細胞に対する細胞増殖抑制効果

(3) 悪性腫瘍の増殖動態のモデル化 (計算機シミュレーション)

腫瘍の増殖動態を、マルチコンパートメントモデルを用いてシミュレーションした。休眠細胞、分裂細胞及び死滅細胞の総数を計算し、時間 t における腫瘍体積とみなした。TT フィールドの周波数を 200 kHz、電場強度を 1.5 V/cm とし、時間毎の腫瘍体積を評価した。また、シミュレーションの精度を検証するために、腫瘍の増殖動態を観察し、定性的にシミュレーション結果と比較した。

試験の結果、TT フィールドによる治療の最低治療期間は、腫瘍増殖を安定化できるまでの約 4 週間であることが確認された。

(4) 神経膠芽腫ラットに対する TT フィールドの有効性 (使用模擬試験)

ラット神経膠芽腫細胞 (F98) をフィッシャーラット 42 匹の右半球皮質下白質に接種した。TT フィールドの周波数を 200 kHz、電場強度を 0.75~1.0 V/cm とし、接種 1 日後から 6 日間継続して TT フィールドで治療した群 21 匹と、頭部に TT フィールド治療用電極と同じ温度の擬似電極を装着し治療を行わなかったプラセボ対照群 21 匹に分け、それぞれの群について治療終了後の腫瘍体積を比較した。また、造影 MRI で組織学的評価を行った。

試験の結果、TT フィールド治療群の平均腫瘍体積は $61.4 \pm 50 \text{ mm}^3$ であり、プラセボ対照群の平均腫瘍体積は $107.8 \pm 70 \text{ mm}^3$ であった。両群差は統計学的に有意 ($p < 0.01$, t 検定)。

であり、TT フィールド治療群の腫瘍体積はプラセボ対照群よりも 43%小さいことが示された (図 9)。MRI 撮影後に行った脳の組織学的評価では、TT フィールド治療群はプラセボ対照群と比べると腫瘍が小さく、壊死した組織の比率が高いことが確認された。

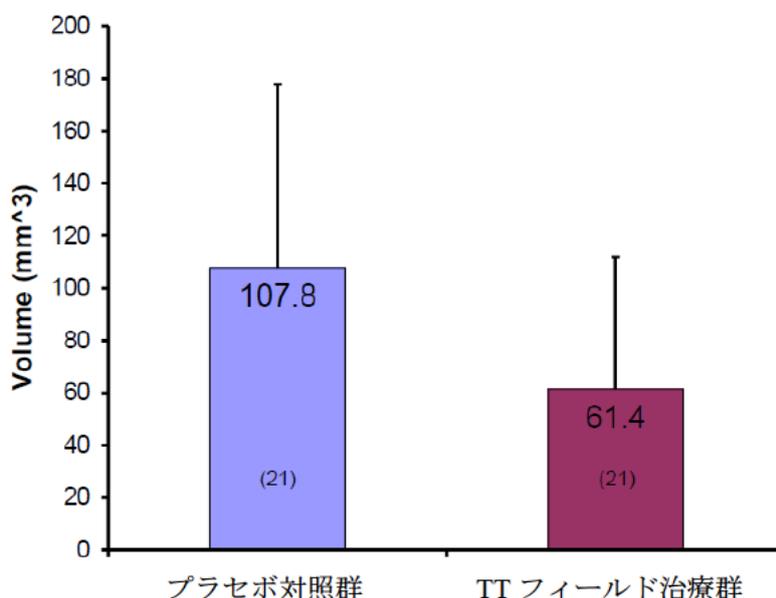


図 9 TT フィールドの細胞増殖抑制効果

(5) 腎内がん腫ウサギに対する TT フィールドの有効性 (使用模擬試験)

24 匹のニュージーランド白ウサギの左腎に VX2 腫瘍片を移植した。移植から 17 ± 2 日後、TT フィールドの周波数を 200 kHz とし TT フィールド治療を行った TT フィールド治療群 12 匹と、擬似電極を装着し治療を行わなかったプラセボ対照群 12 匹に分けた。治療開始後 1 週間毎に、全ウサギから電極を外し、左腎の T1 強調 MRI を撮影した。MRI 撮影後、電極を再度装着し、最大 5 週間までの治療を継続した。治療を完了した後、両群のウサギは追跡観察のために生存させ、死後、剖検し、腫瘍及び肺転移又は肝転移を評価した。

評価前に死亡したウサギ 4 匹 (術後合併症 : 2 匹、事故で背骨を骨折し安楽死 : 1 匹、麻酔後 MRI 検査中に死亡 : 1 匹) を除く、20 匹 (TT フィールド治療群 11 匹、プラセボ対照群 9 匹) のウサギが最終分析の対象となった。試験の結果、TT フィールド治療群の腫瘍の平均体積は、治療開始時が $0.43 \pm 0.35 \text{ cm}^3$ であり、4 週間の治療後は $12.1 \pm 6.4 \text{ cm}^3$ であった。一方、プラセボ対照群の平均腫瘍体積は、治療開始時が $0.39 \pm 0.4 \text{ cm}^3$ であり、4 週間の治療後は $73.2 \pm 56.1 \text{ cm}^3$ であった。4 週間の治療後において、TT フィールド治療群の腫瘍の増殖はプラセボ対照群と比較して 85%抑制されたことが示された (図 10)。また、本試験における全生存期間の中央値は、TT フィールド治療群が 81 日、プラセボ対照群が 59 日であり、TT フィールド治療群の全生存期間はプラセボ対照群と比較して 33%向上したことが確認された。また、TT フィールド治療群に見られた腫瘍の表面転移数 (68 ± 83) は、プラセボ対照群 (136 ± 129) と比較すると有意に少なかった。さらに、TT フィールド治療群において、

腫瘍の増殖の安定化が見られるのは治療開始後 4 週間経過した後で、治療開始初期には腫瘍体積が増加するという現象が確認された。

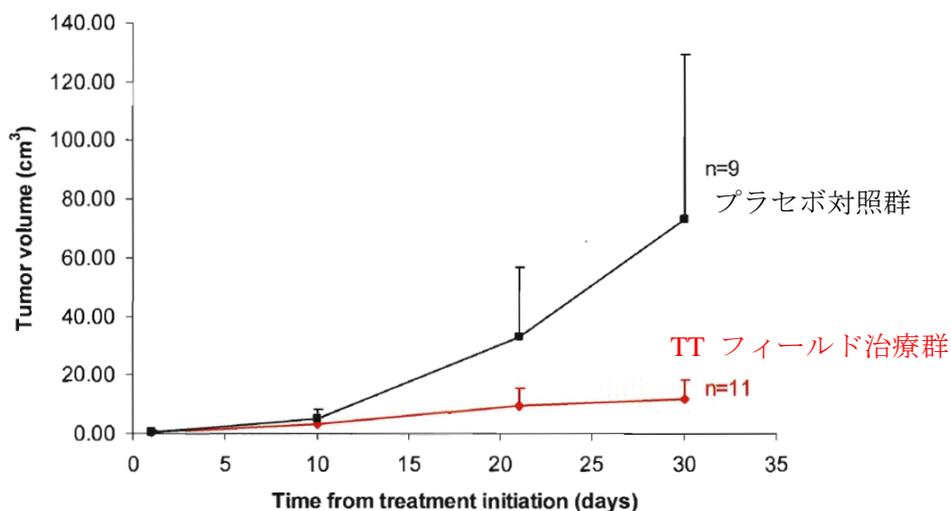


図 10 本品群とプラセボ群の腫瘍増殖抑制効果の比較
(赤：TT フィールド治療群、黒：プラセボ対照群)

(6) 健常ウサギに対する TT フィールドの安全性 (使用模擬試験)

20 匹のニュージーランド白ウサギの頭部に TT フィールドを 4 週間継続して印加した。その後、4 週間の経過観察を行った。TT フィールドの周波数は 100 kHz、150 kHz 又は 200 kHz とし、擬似電極を装着し治療を行わなかったプラセボ対照群と合わせて各群 5 匹ずつに分けた。すべてのウサギは経過観察後に主要な臓器すべてを対象にした組織学的分析を行った。また、TT フィールドを印加している間は、血液検査、心電図検査、体重測定及び体温測定を行った。

試験の結果、すべてのウサギが 4 週間の経過観察終了時まで生存し、TT フィールド印加に起因する重篤な有害事象は見られなかった。試験期間を通して、すべてのウサギの行動は正常で、神経学的障害も見られなかった。ただし、電極を固定するための器具を装着し、頭部の動きが制限されたことにより、すべてのウサギが食物摂取困難を経験し、治療開始後 1 週間以内に、各治療群及びプラセボ対照群で、ウサギの体重は約 10% 減少した。さらに、各治療群とプラセボ対照群のウサギにおいて、試験期間中に体温の有意な変化は見られなかった。試験期間中、各群のウサギの心電図は正常洞調律を示し、虚血や不整脈の徴候はなかった。また、各群のウサギの血液検査の結果には有意差は見られなかった。臓器の組織学的分析では、治療に関連する病変は見られなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、効能効果を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【使用方法を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法に関する資料として、自社検証と臨床試験データに基づいたユーザビリティ評価に関する資料が提出された。いずれもあらかじめ設定された判定基準に適合することが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の使用方法を裏付ける試験について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ. リスク分析に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971:2007「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い規定され、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ト. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料並びに滅菌条件に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

＜提出された資料の概略＞

臨床試験に関する資料として、表 3 に示す、海外で実施された 3 つの臨床試験の成績に関する資料が提出された。

表 3 臨床試験の概要

試験名	対象	被験者数	主要評価項目	試験期間
EF-11 試験 (添付資料チ-1)	再発 GBM 患者	本品群 120 例 BSC 群 117 例	全生存期間	2006 年 6 月 ～ 2011 年 5 月
PRiDe 試験 (参考資料)	再発 GBM 患者	本品群 457 例	全生存期間	2011 年 10 月 ～ 2013 年 11 月

試験名	対象	被験者数	主要評価項目	試験期間
EF-14 試験 (参考資料)	初発 GBM 患者	本品+TMZ*群 210 例 TMZ 群 105 例	無増悪生存期間	■年■月 ～ ■年■月

*TMZ：テモゾロミド

(1) EF-11 試験 (添付資料チ-1)

EF-11 試験は、可能な限りの外科手術及び放射線治療等ⁱを行った再発 GBM 患者を対象に、本品の臨床的な有効性及び安全性を検証することを目的に海外 7 か国 30 施設で実施された多施設共同無作為化比較臨床試験である。患者選択基準及び患者除外基準を表 4 に示す。被験者は、再発後の再摘出手術の有無で分けられた後、コンピュータによって無作為に、本品単独で治療を行った群（以下「本品群」という。）と各治験実施施設において医師が最適であると判断した化学療法（Best Standard of Care：BSC）を行った群（以下「BSC 群」という。）に 1：1 の比率で割り当てられた。237 例が登録され、120 例が本品群に、117 例が BSC 群に割り付けられた。被験者の割り付けの流れを図 11 に、Intent-to-Treat（以下「ITT」という。）集団の患者背景を表 5 に示す。ITT 集団における各群間で差があったのは、性別（ $p=0.0169$ ）、腫瘍の位置（ $p=0.0018$ ）及びカルノフスキー・パフォーマンス・スコアⁱⁱ（以下「KPS」という。）（ $p=0.0456$ ）であった。再発 GBM 患者の転帰に性別が関係しているという報告はない。前頭葉に腫瘍がある場合、一般的に術後の重篤な神経学的損傷を来す可能性が低いと考えられているため、より良い転帰に至ると考えられる。前頭葉に腫瘍があった被験者数は本品群より BSC 群の方が多く、全生存期間に関して BSC 群の方が有利なバイアスとなる可能性があった。KPS の値が高いことは、GBM の転帰がより良いことと関連づけられている。KPS の平均値は BSC 群より本品群の方が多く、全生存期間に関して本品群に有利なバイアスとなる可能性があった。

表 4 EF-11 試験の患者選択基準及び患者除外基準

<患者選択基準>
1. WHO 分類基準を用いた多形性膠芽腫の病理学的証拠があること。
2. 18 歳以上であること。
3. 追加の放射線治療又は外科手術の候補者ではないこと。
4. 登録前 4 週間以内に CT 又は MRI で疾患進行が認められた患者であること（Macdonald 基準 ⁱⁱⁱ >25% 又は新規病変）。
5. KPS が 70 以上であること。
6. 平均余命が最低 3 か月以上であること。
7. 妊娠可能年齢の者は有効な避妊法を行うこと。
8. すべての被験者は書面によるインフォームドコンセントに署名すること。

ⁱ 治験登録時の被験者の治療前歴は以下のとおりである。①摘出手術施行歴あり：本品群 95/120 例 (79.2%)、BSC 群 99/117 例 (84.6%)；②生検のみを施行：本品群 25/120 例 (20.8%)、BSC 群 18/117 例 (15.4%)；③放射線治療施行歴あり：本品群 103/120 例 (85.8%)、BSC 群 96/117 例 (82.1%)；④化学療法（テモゾロミド）施行歴あり：本品群 98/120 例 (81.7%)、BSC 群 91/117 例 (75.8%)。

ⁱⁱ がん患者の身体機能を評価するための尺度。正常な状態を 100 とし、死亡を 0 とする。

ⁱⁱⁱ Macdonald DR, et al., *J Clin Oncol* (1990)

<患者除外基準>

1. 他の治験に積極的に参加している者
2. 再発手術後 4 週間以内の者
3. 4 週間以内に化学療法を受けた者
4. 4 週間以内に放射線治療を受けた者
5. 妊娠中の者
6. 患者登録の 4 週間以内に、以下の著しい症状の併存症が認められた者：
 - 1) 著しい肝機能障害：AST 又は ALT が正常値上限の 3 倍を超える
 - 2) 総ビリルビン：正常値上限を超える
 - 3) 著しい腎機能障害：血清中クレアチニンが 1.7 mg/dL を超える
 - 4) 凝固障害：抗凝固療法を経験していない者で PT 又は APTT がコントロール推奨値の 1.5 倍を超える
 - 5) 血小板減少症：血小板算定が $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満
 - 6) 好中球減少症：絶対好中球数が $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満
 - 7) 貧血症：ヘモグロビン量が 10 g/dL 未満
 - 8) 重度の急性感染症
7. ペースメーカー、除細動器又は脳深部刺激装置が植え込まれた者
8. テント下膠芽腫の者
9. 頭蓋内圧の上昇（midline shift が 5 mm を超える、臨床上著しい乳頭浮腫、嘔吐と吐き気、又は意識レベルの低下）が認められる者

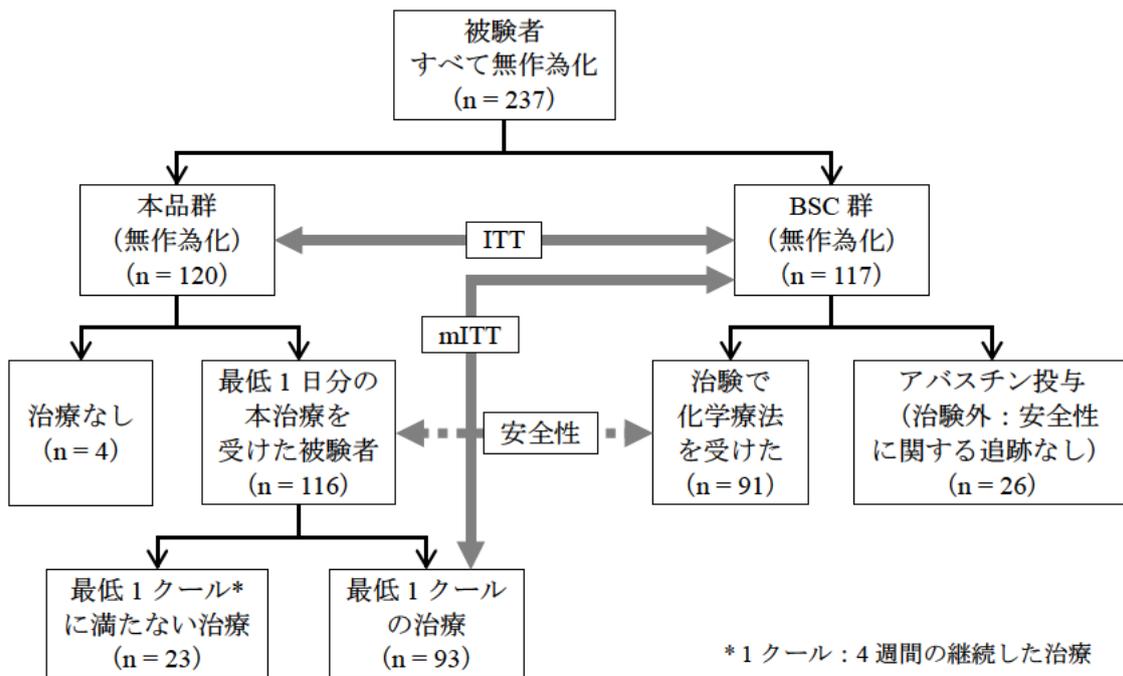


図 11 EF-11 試験の被験者割り付け

表 5 EF-11 試験の患者背景 (ITT 集団)

項目	本品群	BSC 群
人種		
白人	111	106
アフリカ系アメリカ人	2	5
アジア人	0	3
スペイン系	7	2
その他	0	1

項目	本品群	BSC 群
性別		
男	92	73
女	28	44
地域		
米国外	63	61
米国	57	56
腫瘍の位置		
前頭葉	38	58
非前頭葉	77	50
腫瘍部位		
左	42	46
右	49	45
両側	23	17
アバスタチン投与歴		
有	24	21
無	96	96
再発腫瘍の再手術のステータス		
有	33	29
無	87	88
低悪性度の神経膠腫歴		
有	12	11
無	108	106
年齢 (年)		
N	120	117
平均値 ± 標準偏差	54.2 ± 10.3	53 ± 10.77
体重 (kg)		
N	111	104
平均値 ± 標準偏差	83.06 ± 18.136	82.46 ± 17.817
GBM 再発歴		
N	120	117
平均値 ± 標準偏差	1.5 ± 0.92	1.3 ± 0.83
KPS		
N	120	114
平均値 ± 標準偏差	83 ± 10.84	80.1 ± 11.01
中央値	80	80
腫瘍面積 (mm ²)		
N	115	108
平均値 ± 標準偏差	1629.3 ± 1125.21	1598.8 ± 1347.29
GBM 診断から無作為化までの期間 (日)		
N	120	117
平均値 ± 標準偏差	456.5 ± 387.96	449.8 ± 357.28
中央値	334.5	340
最後の放射線治療の実施から無作為化までの期間 (月)		
N	117	116
平均値 ± 標準偏差	13.71 ± 19.627	13.93 ± 19.392
中央値	8.57	7.83

有効性の主要評価項目には、全生存期間が設定された。主要評価項目の成功基準は、再発 GBM 患者 10 例を対象としたパイロット試験（以下「EF-07 試験」という。）の成績に基づき、本品群の全生存期間の中央値が BSC 群に対して 4.5 か月延長することとされた。副次評価項目は、①1 年生存率、②無増悪期間、③6 か月後の無増悪生存率、④画像上の治療奏

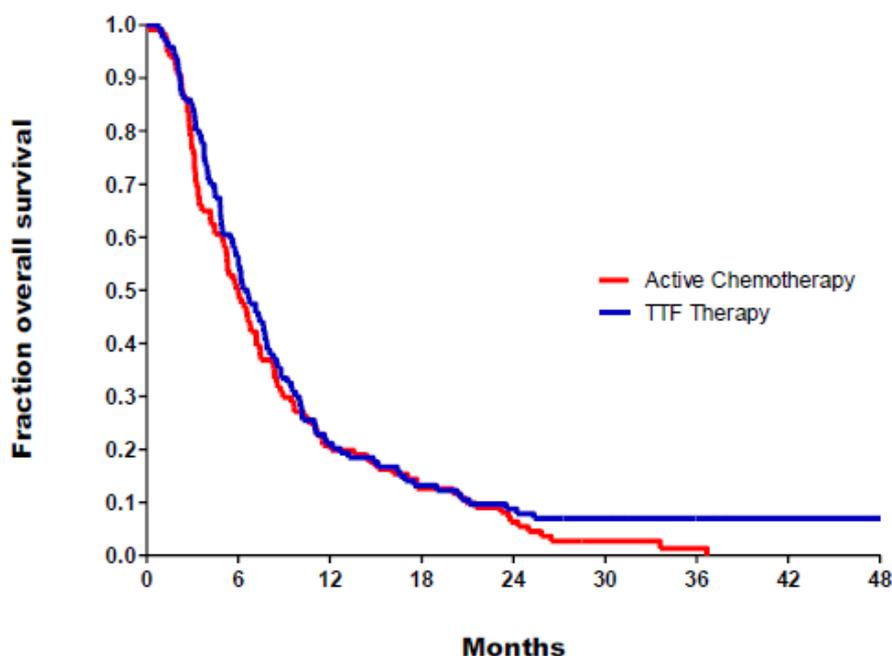
功^{iv}及び⑤EORTC QLQ-C30 質問表^vに基づいた患者の QOL であった。また、脳腫瘍患者を対象とした QOL の評価として QLQ-BN20 質問票も用いられた。安全性の評価項目としては、有害事象の重篤度及び発現頻度が設定され、本品群及び BSC 群でその種類及び発現率が比較された。

主要評価項目である全生存期間（中央値）の結果は、本品群で 6.6 か月、BSC 群で 6.0 か月であった（表 6 及び図 12）。本品群の全生存期間は、BSC 群と比較してわずかに高かったが、その差は 0.6 か月であり、事前に計画された成功基準である 4.5 か月を達成することはできなかった。また、長期にわたる生存率を推定するには症例数が十分ではないが、全生存期間の結果から 2 年後、3 年後又は 4 年後の生存率は本品群が一貫して BSC 群よりも高い傾向が示された（それぞれ、9.3% vs. 6.6% ; 8.4% vs.1.4% ; 8.4% vs. 0.0%）。

表 6 EF-11 試験 有効性主要評価項目の結果

項目	本品群 (n = 120)	BSC 群 (n = 117)	ハザード比	P 値*
全生存期間中央値 (月)	6.6	6.0	0.86	0.27
95%信頼区間	(5.6, 7.8)	(5.2, 7.4)	(0.66, 1.12)	

* ログランク検定による。



月	0	6	12	18	24	30	36	42	48
本品群 (人)	120	65	24	15	10	7	4	2	2
BSC 群 (人)	117	57	22	14	7	2	1	0	0

図 12 EF-11 試験 主要評価項目の結果 (Kaplan-Meier 曲線)

^{iv} MR 画像を用いた Macdonald 基準に基づく治療奏功率の評価。

^v 欧州癌研究治療機関 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) により作成された患者 QOL を評価することを目的とした質問票。

副次評価項目の結果は、表 7 及び表 8 のとおりである。①1 年生存率及び②無増悪期間（中央値）は、いずれも本品群と BSC 群で同等であった（①本品群 22.2%、BSC 群 21.6%；②本品群 9.3 週、BSC 群 9.6 週）。③6 か月後の無増悪生存率及び④画像上の治療奏功率は、いずれも BSC 群と比較して本品群の方が高かった（③本品群 21.4%（22 例/103 例）、BSC 群 15.2%（14 例/92 例）；④本品群 14%（14 例/100 例）、BSC 群 9.6%（7 例/73 例））。⑤QOL の評価については、QLQ-C30 の全般的な健康状態、機能性尺度 5 項目の内の 4 項目及び症状評価尺度 9 項目の内の 7 項目において、BSC 群と比較して本品群の QOL が向上したことが示された。また、同様に QLQ-BN20 の下位尺度領域 4 項目の内の 3 項目及び単独項目 6 項目の内の 5 項目においても本品群の QOL の方がより高かった。その他の項目については、本品群の QOL が BSC 群よりも低かったことが示された。

表 7 EF-11 試験 有効性副次評価項目の結果

項目	本品群	BSC 群	P 値
1 年生存率 (%) (95%信頼区間)	22.2 (14.33, 19.53)	21.6 (14.14, 30.09)	—
無増悪期間中央値 (週) (95%信頼区間)	9.3 (8.9, 10.1)	9.6 (8.6, 12.3)	0.24 ^a
6 か月後の無増悪生存率 (%) (95%信頼区間)	21.4 (13.4, 29.3)	15.2 (7.88, 22.6)	0.13 ^b
画像上の治療奏功率 ^{vi} (%)	14.0	9.6	0.19 ^b

a: ログランク検定による。

b: カイ二乗検定による。

表 8 EF-11 試験 QOL 評価^aの結果

項目		本品群	BSC 群	
QLQ-C30	全般的な健康状態 ^b	3.6%	2.6%	
	機能性尺度 ^b	認知機能	14.4%	-7.5%
		情緒的機能	6.3%	0.7%
		身体機能	-7.0%	-4.8%
		日常役割機能	-1.6%	-4.0%
		社会生活機能	-6.3%	-7.5%
	症状尺度 ^c	食欲喪失	0.0%	35.2%
		便秘	-31.7%	76.8%
		下痢	-30.5%	49.9%
		呼吸困難	6.4%	-5.7%
		疲労	-7.5%	21.9%
		経済的困難	7.6%	-10.4%
		不眠症	-3.2%	5.2%
		悪心及び嘔吐	17.9%	62.6%
疼痛		-3.2%	63.3%	
QLQ-BN20	下位尺度領域 ^c	意思疎通欠如	-24.3%	-24.8%
		将来への不安	-28.7%	-27.0%
		運動機能障害	-21.2%	-16.9%
		視力障害	-15.2%	1.1%

^{vi} 完全寛解 (complete response) 及び部分寛解 (partial response) の合計。

項目		本品群	BSC群	
	単独項目 ^c	膀胱制御	-16.4%	48.6%
		眠気	-4.9%	7.1%
		頭痛	-24.3%	24.4%
		皮膚の痒み	11.8%	67.2%
		発作	-19.2%	-49.7%
		下肢の脱力	18.2%	34.3%

a: 治療開始（ベースライン）時からの変化量

b: スコアが高値であるほど QOL が高いことを示す。

c: スコアが高値であるほど QOL が低いことを示す。

安全性の評価項目の結果を表 9 に示す。BSC 群においては、典型的な化学療法に関連すると判断された有害事象がみられ、重症度は「軽度」から「重度」までであった。そのうち、BSC 群の胃腸障害、血液及びリンパ系障害並びに感染症及び寄生虫症の発現率は、本品群と比較して統計学的に有意に高かった。一方、本品群において、治験責任医師により本品に関連すると判断された有害事象は、傷害、中毒及び処置合併症に分類された INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応で、本品群 116 例中 18 例（16%）に発現した。当該事象の重症度は「軽度」から「中等度」であり、すべての症例がステロイド外用剤の使用及び INE トランスデューサーアレイの貼付位置を定期的に変更することで治癒した。また、神経系障害（けいれん、頭痛、片側不全まひ等）及び精神障害（精神状態の変化等）の発現率は、統計学的に有意な差はないが、本品群の方が BSC 群と比較して高かった。これらの事象は、治験責任医師により基礎疾患である再発 GBM 疾患と関連性のあるものと判断された。

表 9 EF-11 試験 有害事象一覧

項目	本品群 (n = 116)	BSC 群 (n = 91)	P 値*
神経系障害 (不全片麻痺、けいれん発作等)	50 (43.1%)	33 (36.3%)	0.319
傷害、中毒及び処置合併症 (INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応を含む。)	21 (18.1%)	1 (1.1%)	< 0.0001
一般・全身障害及び投与部位の状態 (脱力感、転倒等)	15 (12.9%)	14 (15.4%)	0.6137
精神障害 (動揺、抑鬱、精神状態の変化等)	12 (10.3%)	7 (7.7%)	0.5118
胃腸障害 (悪心、嘔吐、便秘、下痢等)	9 (7.8%)	27 (29.7%)	< 0.0001
代謝及び栄養障害 (悪液質、体重減少等)	9 (7.8%)	12 (13.2%)	0.1992
皮膚及び皮下組織障害 (発疹、蜂巣炎等)	9 (7.8%)	9 (9.9%)	0.5891
心臓障害 (不整脈、胸痛等)	8 (6.9%)	6 (6.6%)	0.9313
臨床検査 (血液検査における結果異常等)	8 (6.9%)	5 (5.5%)	0.6798
呼吸器、胸郭、縦隔障害 (呼吸困難等)	7 (6.0%)	10 (11.0%)	0.1975

項目	本品群 (n = 116)	BSC 群 (n = 91)	P 値*
腎及び尿路障害 (尿閉、腎結石等)	7 (6.0%)	3 (3.3%)	0.3619
筋骨格系及び結合組織障害 (関節痛、関節炎、骨折等)	6 (5.2%)	8 (8.8%)	0.3034
血液及びリンパ系障害 (貧血、血小板減少症等)	5 (4.3%)	17 (18.7%)	0.0009
感染症及び寄生虫症 (肺炎、敗血症、カンジダ症等)	5 (4.3%)	11 (12.1%)	0.0376
血管障害 (高血圧症、肺塞栓症等)	5 (4.3%)	6 (6.6%)	0.4673
眼障害 (充血、眼瞼炎、ドライアイ等)	3 (2.6%)	5 (5.5%)	0.2813
内分泌障害 (糖尿病、クッシング症等)	2 (1.7%)	2 (2.2%)	0.8059
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む。)	2 (1.7%)	2 (2.2%)	0.8059
耳及び迷路障害 (耳痛、聴力障害等)	1 (0.9%)	3 (3.3%)	0.2066

* カイ二乗検定による。

(2) PRiDe 試験 (参考資料¹⁰)

PRiDe 試験は、再発 GBM の患者を対象に、米国で実施された市販後レジストリ試験である。本試験では対象患者に対して化学療法の適用は制限していない。2011 年 10 月から 2013 年 11 月にかけて 457 例の使用成績が収集された。有効性の評価項目には全生存期間が設定され、安全性の評価項目には有害事象の発現率が設定された。

有効性の評価項目の結果を図 13 に示す。全生存期間の中央値は、9.6 か月 (95%信頼区間 8.0~13.7 か月) であった。

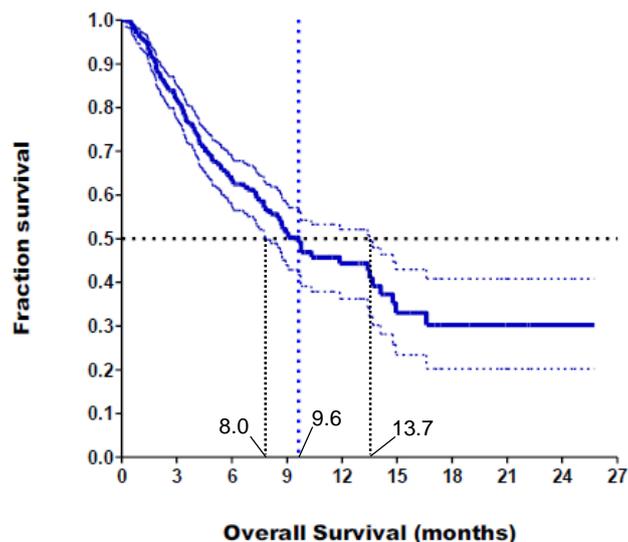


図 13 PRiDe 試験 有効性評価項目の結果 (Kaplan-Meier 曲線)
(実線 : 中央値、点線 : 95%信頼区間)

安全性の評価項目の結果を表 10 に示す。PRiDe 試験においては、EF-11 試験でみられなかった新規の有害事象は確認されなかった。PRiDe 試験において本品との関連が否定できない有害事象は、主に INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応 (24.3%)、熱感 (11.3%) 及び電气的感覚 (7.7%) であった。熱感及び電气的感覚は、INE トランスデューサーアレイと皮膚との接触が最適な状態ではない時に発生し、その原因は発毛によると考えられる。

表 10 PRiDe 試験 有害事象一覧

項目	発現率 (%) (n = 457)
皮膚刺激反応	24.3
神経系障害	10.4
熱感	11.3
発作	8.9
電气的感覚	7.7
頭痛	5.7
痛み/不快感	4.7
転倒	3.9
精神障害	2.9
胃腸障害	2.9
疲労	2.5
血管障害	1.6
脱力	1.4
感染症	1.4
眼障害	1.4

(3) EF-14 試験 (参考資料)

EF-14 試験は、初発 GBM 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検証することを目的に 12 か国 83 施設で 2017 年 1 月から 2018 年 12 月にかけて実施された比較臨床試験である。主な患者選択基準及び患者除外基準を表 11 に示す。被験者は、本品とテモゾロミドの併用療法群 (以下「本品+TMZ 群」という。) とテモゾロミドによる単独療法群 (以下「TMZ 群」という。) に 2:1 の比率で割り当てられた。主要評価項目には無増悪生存期間が設定され、副次評価項目には①全生存期間、②6 か月後の無増悪生存率、③1 年生存率、④2 年生存率等が設定された。また、安全性については、有害事象が設定された。EF-14 試験の目標症例数は 700 例として計画されたが、2017 年 12 月に 315 例 (本品+TMZ 群 210 例及び TMZ 群 105 例) の中間解析の報告書が作成された。なお、当該中間解析は事前に計画されていたものである。

表 11 EF-14 試験の主な患者選択基準及び患者除外基準

<患者選択基準>

1. 18 歳以上であること。
2. 外科手術又は放射線治療施行後、最低 4 週間経過していること。
3. KPS が 70~100 であること。

*1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正 (訂正前: 40 頁参照)

<患者除外基準>

1. 植込み型電子医療機器を使用していること。
2. テント下膠芽腫の者

表 12 EF-14 試験 無増悪生存期間の結果 (ITT 集団)

項目	本品+TMZ 群 (n = 210)	TMZ 群 (n = 105)	P 値*
無増悪生存期間中央値 (月)	7.1	3.9	0.0013
95%信頼区間	(5.9, 8.2)	(3.0, 4.3)	

* ログランク検定による。

表 13 EF-14 試験 全生存期間の結果 (PP 集団^{vii})

項目	本品+TMZ 群 (n = 196)	TMZ 群 (n = 84)	P 値*
全生存期間中央値 (月)	20.5	15.6	0.0042
95%信頼区間	(16.6, 24.9)	(12.9, 18.5)	

* ログランク検定による。

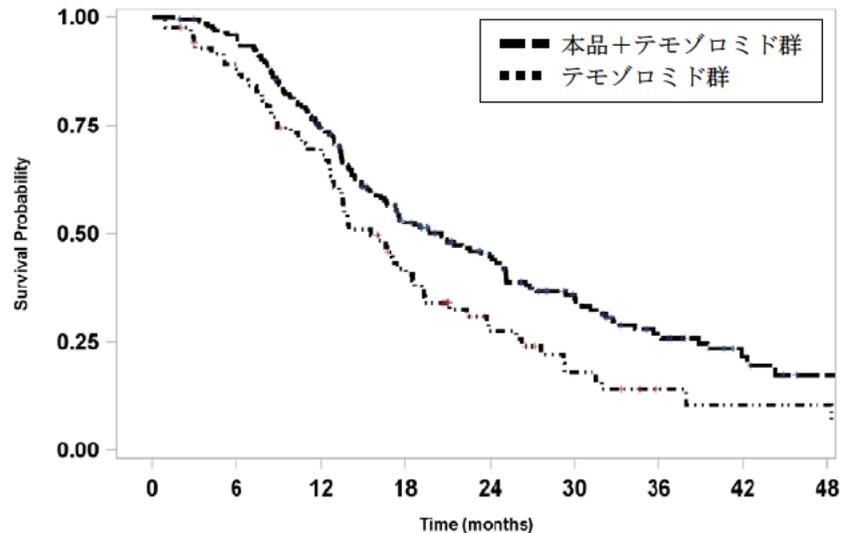


図 14 EF-14 試験 副次評価項目の結果 (Kaplan-Meier 曲線)^{*2}

有効性に係る主要評価項目である無増悪生存期間の結果は、表 12 のとおり、TMZ 群と比較して、本品+TMZ 群の方が統計学的に有意に高かった (本品+TMZ 群 7.1 か月 (95%信頼区間 5.9~8.2 か月)、TMZ 群 3.9 か月 (95%信頼区間 3.0~4.3 か月))。副次評価項目の結果について、①全生存期間の中央値は、表 13 及び図 14 のとおり、本品+TMZ 群が TMZ 群よりも 4.9 か月上回った (本品+TMZ 群 20.5 か月、TMZ 群 15.6 か月)。②6 か月後の無増悪生存率は、本品+TMZ 群が 57%であるのに対して TMZ 群は 33.6%であった。③1 年生存率

^{vii} 以下の条件を満たす被験者群

- a) 評価に影響を及ぼす重大なプロトコル違反をしていない患者
- b) TMZ 群のうち、腫瘍の増悪後に本治療を受けていない患者
- c) 本品+TMZ 群のうち、少なくとも 28 日間の本治療及びテモゾロミド治療を受けた患者
- d) TMZ 群のうち、少なくとも 28 日間の治療を受けた患者

^{*2} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正 (訂正前: 40 頁参照)

は、本品+TMZ 群が 74.5%であるのに対して TMZ 群は 68.3%であった。④2 年生存率は、本品+TMZ 群が 44.6%であるのに対して TMZ 群は 27.5%であった。

安全性評価に関する成績は、中間解析時には追跡観察中であるため得られていない。

以上の中間解析の結果をもって、EF-14 試験のデータモニタリング委員会は本試験の早期中止を決定した。

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の臨床的位置付けについて

再発 GBM に対する治療は、治療法の選択肢が限られており、可能であれば追加の摘出手術及び放射線治療が実施されるが、その適応となることは少なく、ほとんどは化学療法による維持療法となる。これを踏まえ、総合機構は本邦における本品の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本治療の適応となる患者は以下の条件をすべて満たす患者である。

- 再発 GBM
- 最大限の安全な摘出手術を受けた患者
- 最大限の安全な放射線治療（45～60 Gy）を受けた患者
- 初発 GBM に対し初回化学療法を受けた患者（テモゾロミド又はベバシズマブ併用テモゾロミド投与）
- 腫瘍の位置がテント上領域であること
- 脳内に植込み型電子医療機器がないこと（水頭症治療用シャント、脳深部刺激装置等）

本邦の再発 GBM 患者は、それまでに受けた治療の影響で、骨髄抑制、腎障害、肝障害を患っていることが多い。そのような患者は化学療法の対象外となり、他に選択可能な治療がない。また、最近では本邦の患者の多くは GBM の診断を受けると通常ベバシズマブによる治療が行われ、再発時にはベバシズマブはもはや有効な治療薬として選択できない。本品は、これらの患者に対する治療の選択肢になり得る。また、本治療は化学療法に関連する多くの副作用がなく、より高い QOL を維持できる。

総合機構は、申請者の説明する本品の適応となる患者の条件のうち、①本品の適応となる「再発 GBM」には、退形成性星状細胞腫等の悪性度の低い神経膠腫が GBM として再発した症例も含まれるのか、②「最大限の安全な摘出手術を受けた患者」のうち、生検術を行ったが摘出手術が困難であった患者は本品の適応に含まれるのか、それぞれ申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。①悪性度の低い神経膠腫が GBM として再発した患者も本品の適応に含まれる。また、②摘出手術が困難又は危険とみなされ、過去に生検術のみを受けた患者も EF-11 試験の対象患者に含まれており、本品の適応に含まれる。

以上の申請者の説明に対して、総合機構は専門協議での議論も踏まえ、①及び②について本品の適応に含めることは妥当であると判断した。

総合機構は、一部の外国で初発 GBM に対して適応が認められていることに関連して、本邦における本品の初発 GBM への対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本申請では、初発 GBM への適応を申請内容に含めていない。EU では、初発 GBM を対象とした単群のパイロット臨床試験の結果^{11,12}に基づき CE マークを取得した。NovoCure Ltd.は、■■■年■月から■■■年■月にかけて初発 GBM を対象とした第 III 相の EF-14 試験を実施したが、本品の有効性及び安全性に関する最終報告は現在作成中である。したがって、本品の初発 GBM への適応に関しては、当該臨床試験成績の報告書が得られた時点でこれを根拠に適応拡大を目的とする承認事項一部変更承認申請を行う予定である。

本品の臨床的位置付けについて、総合機構は以下のように考える。現状では、再発 GBM の標準的な治療法は確立されておらず、初発時に摘出手術及び放射線治療を施行後の患者は、化学療法以外の治療法の選択肢がない。さらに、化学療法を実施した場合でも、腫瘍の進行又は再発並びに化学療法の副作用に伴う苦痛及び QOL の低下が著しく、多くの場合は治療を中断せざるを得ない状況となる。これに対して本品は、EF-11 試験の結果に基づいて考えると、本治療の主な有害事象は発赤等の皮膚刺激反応であり、化学療法で留意すべき骨髄抑制、胃腸障害等の副作用はほとんど認められなかった（「(3) 本品の安全性について」の項参照）。また、本品単独療法でも化学療法と同程度の治療効果が示唆されている（「(4) 本品の有効性について」の項参照）。以上を踏まえ、総合機構は、本品をすべての可能な外科手術及び放射線治療を施行後の再発 GBM 患者に対する治療法の選択肢の一つとして本邦の医療現場に導入する意義はあると判断した。

なお、総合機構は、申請者の方針及び初発 GBM への医療ニーズも高いと想定されることを考慮し、EF-14 試験に関する最終報告がまとまり次第、速やかに初発 GBM への適応拡大を行うための承認事項一部変更承認申請を行うよう申請者に指示した。

(2) 海外臨床試験成績を日本人に外挿することの妥当性について

総合機構は、海外臨床試験成績により本邦での臨床評価を行うにあたっては、適応となる疾患の患者背景、医療環境等の国内外差等、本品の有効性及び安全性に与える影響を考慮する必要があるため、EF-11 試験の成績を日本人に外挿することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人と西洋人の間で、頭皮の皮膚組織において軽微な差が存在する可能性がある¹³、これらの差が INE トランスデューサーアレイによる皮膚刺激反応に影響を及ぼすとは考えにくい。さらに、文献を精査した結果、脳の重量及び容

積は日本人集団と西洋人集団との間で同様であることが示されている^{14,15,16}。また、頭蓋内における TT フィールドの強度は、頭蓋骨の厚さ又は頭の大きさに影響されないことがシミュレーション結果により示された。日本人と西洋人の間で脳の重量及び容積に大きな差異がないことから、民族差が治療効果に影響を与えることはないと考えられる。

海外臨床試験成績を日本人に外挿することの妥当性について、総合機構は以下のように考える。再発 GBM を含む神経膠腫の治療の原則は、可能な限り外科的に腫瘍を摘出し、病理診断後に放射線治療及び化学療法を行うことである。EF-11 試験が実施された各国と本邦において化学療法に使用可能な薬剤に差異はあるものの臨床成績に大きな差異はなく、治療方針に大きな差異はない。したがって、総合機構は申請者の説明及び専門協議の議論も踏まえ、海外臨床試験成績を日本人に外挿し、本品の有効性及び安全性の評価を行うことに特段の問題はないと判断した。

(3) 本品の安全性について

総合機構は、本品の適応部位が頭部であること及び本品の作用原理を踏まえ、EF-11 試験において発現した神経系障害及び精神障害の本品との因果関係について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。神経系障害又は精神障害は、GBM 患者において予測される典型的な有害事象である。本品がこれらの有害事象の発現の原因となるには、本品が被験者の脳内の神経活動を電気的に興奮させる必要がある。しかし、本品が形成する TT フィールドは、神経細胞膜の時定数（約 1 kHz）よりも高い周波数（200 kHz）の交流電場であるため、神経細胞の活動電位を誘発させない。また、本品が生成する電場波形のピーク強度（1~3 V/cm）で生じる神経細胞の膜電位差は、細胞膜の厚さを 100 Å と仮定した場合、0.001~0.003 mV（1~3 V/cm × 10⁻⁶ cm）と推定される。これは、神経細胞を刺激するために必要な膜電位差（約 20 mV）と比較すると 10,000 倍程度低い値である。したがって、本品の特性を考慮すれば、神経系障害又は精神障害の脳内事象と本品との間には因果関係はないと考えられる。また、EF-11 試験では神経興奮による有害事象を評価するために、本品群の患者は治療開始から 24 時間入院する試験デザインであった。しかし、入院中に重篤な有害事象及び中枢神経系に関連する事象は発現しなかった。

本品の安全性について、総合機構は以下のように考える。EF-11 試験の結果、本品との因果関係が否定できない有害事象として確認された INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応は、ステロイド外用剤の使用、INE トランスデューサーアレイの貼付位置の変更等、適切な処置を行うことで治癒している。また、表 9 のとおり、本品群と BSC 群を比較すると、化学療法に起因すると推察される有害事象（胃腸障害、血液及びリンパ系障害並びに感染症及び寄生虫症）の発現率は、本品群の方が統計学的に有意に低かった（p<0.05）。神経

系障害及び精神障害と本品の因果関係については、本品が患者の脳内の神経活動を電氣的に興奮させることはないとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、EF-11 試験における本品群の神経系障害及び精神障害の発現率（それぞれ、116 例中 50 例（43.1%）、116 例中 12 例（10.3%））は、いずれも BSC 群と比較して統計学的に有意な差はなかったが（ $p > 0.05$ ）、BSC 群よりも高い傾向が示された。総合機構は、本品の治療原理を考慮すると当該結果は無視できないと判断し、専門協議の議論に基づき、これらの有害事象の発現傾向について市販後の情報収集が必要と判断した（「(6) 使用成績評価の要否について」の項参照）。

以上のことを総合すると、本治療の利点は化学療法に典型的な有害事象の発現率が低いことであり、本治療に起因する有害事象は適切な処置を行うことで許容可能と考える。また、PRiDe 試験を含む外国における最新の使用状況において、本治療の有害事象の発現傾向は EF-11 試験の本品群と同等であり、新たな重大な有害事象は報告されていない。したがって、総合機構は、本品の安全性は臨床的に許容することができると判断した。

(4) 本品の有効性について

総合機構は、EF-11 試験のデザインの妥当性を確認するために、患者選択基準及び患者除外基準の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。患者選択基準及び患者除外基準の設定根拠は表 14 のとおりである。

表 14 EF-11 試験の患者選択基準及び患者除外基準の設定根拠

項目		設定根拠
患者選択基準		
1.	WHO分類基準を用いた多形性膠芽腫の病理学的証拠があること。	WHO分類基準は、腫瘍の生検による病理的所見に基づくGBM診断の至適基準であるため。
2.	18歳以上であること。	発達段階の脳への障害を防止するため。
3.	追加の放射線治療又は外科手術の候補者ではないこと。	すべての可能な外科手術及び放射線治療を施行後の患者を対象とするため。
4.	登録前4週間以内にCT又はMRIで疾患進行が認められた患者であること（Macdonald基準>25%又は新規病変）。	再発例であることを確認するため。
5.	KPSが70以上であること。	被験者集団の均質性を確保するため。
6.	平均余命が最低3か月以上であること。	急速な増悪により、十分な治療を受けることができない患者の登録を防止するため。
7.	妊娠可能年齢の者は有効な避妊法を行うこと。	被験者がBSC群に割り付けられた場合、胎児に危害を与えるおそれがあるため。
8.	すべての被験者は書面によるインフォームドコンセントに署名すること。	GCPに準拠するため。
患者除外基準		
1.	他の治験に積極的に参加している者	本品以外の研究的薬物による不測の治療効果又は毒性を防止するため。
2.	再発に対する外科手術の施行後4週間以内	外科手術による創傷を十分に治癒させるため。
3.	以前の化学療法施行後4週間以内	化学療法により残留する毒性を排除するため。
4.	放射線療法施行後4週間以内	放射線による毒性を除去し、治癒させるため。
5.	妊娠中の者	被験者がBSC群に割り付けられた場合、胎児に危

	項目	設定根拠
		害を与えるおそれがあるため。
6.	重大な合併症（登録前4週間以内） （各条件の記載を省略）	被験者がBSC群に割り付けられた場合、化学療法を受けられるようにするため。
7.	ペースメーカー、除細動器又は脳深部刺激装置が植え込まれた者	植込み型電子医療機器が、TTフィールド環境内で正しく機能しない恐れがあるため。
8.	テント下膠芽腫の者	テント下部位におけるTTフィールド強度は、1 V/cm未満であるため。
9.	頭蓋内圧の上昇（midline shiftが5 mmを超える、臨床上著しい乳頭浮腫、嘔吐と吐き気、又は意識レベルの低下）が認められる者	急速な増悪により、十分な治療を受けることができない患者の登録を防止するため。

総合機構は、以下のように考える。「(1) 本品の臨床的位置付けについて」の項で述べたように、再発 GBM に対する標準的な治療法は確立していない。再発 GBM に対しては、可能であれば、追加の摘出手術及び放射線治療が検討されるが、多くの場合は化学療法による維持療法となる。化学療法と同様に、本品の臨床的位置づけをすべての可能な外科手術及び放射線治療施行後の治療法の選択肢の一つと考えれば、EF-11 試験の対象患者から外科手術又は放射線治療の対象となる患者を除外することは適切と判断した。また、EF-11 試験は本品群と BSC 群の治療効果を比較することを目的とした臨床試験であるため、重篤な合併症により化学療法の実施が困難な患者を除外することは適切と判断した。以上のことから、総合機構は、当該臨床的位置付けにおける本品の有効性及び安全性を評価することを目的とする臨床試験として、当該患者選択基準及び患者除外基準の設定は妥当であると判断した。

次に、総合機構は、EF-11 試験における主要評価項目の結果が事前に定められた成功基準を達成できなかったことに関して、その理由及び成功基準を達成していなくても本品の有効性が認められると考える根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、EF-11 試験において成功基準を達成できなかった理由について以下のように説明した。EF-11 試験とそのデザインの基となった EF-07 試験は、それぞれの試験の患者背景が異なったため、試験成績に差が見られたと考える。具体的には、①EF-07 試験における被験者のほとんどは初回再発症例であり、パフォーマンスステータスが良かったこと（KPS の中央値 90⁹）、②腫瘍の摘出手術の結果が良好であったこと、③過去のベバシズマブ投与歴がなかったこと、④本治療に対するコンプライアンスが良く、治療開始後 4 週間までに治療を中断した被験者が 1 人もいなかったことが挙げられる。一方、EF-11 試験においては、被験者は主に再発回数が 2～5 回目であり、その内の 20% の患者が臨床試験参加前に実施していたベバシズマブによる治療が不奏功であった。さらに、本治療に対するコンプライアンスが悪く、本治療を受けた被験者の 22.5%（120 例中 27 例）が最初の 4 週間までの治療を継続できなかった。これを踏まえ、EF-11 試験における本品群のうち、最初の 4 週間までの治療を継続できた被験者 93 例（mITT 群）と BSC 群の全生存期間の中央値を比較すると、本品群の方が BSC 群よりも統計学的に有意（ $p < 0.05$ ）に高いことが示された（表 15）。

表 15 EF-11 試験 有効性主要評価項目の結果 (mITT 集団)

項目	本品群 (n = 93)	BSC 群 (n = 117)	ハザード比	P 値*
全生存期間中央値 (月)	7.8	6.0	0.69	0.012
95%信頼区間	(6.7, 9.5)	(5.2, 7.4)	(0.52, 0.92)	

* ログランク検定による。

また、申請者は、成功基準を達成していなくても本品の有効性が認められる理由について以下のように説明した。EF-11 試験では、主要評価項目である全生存期間に関して本品群の BSC 群に対する優越性を示すことはできなかった。しかしながら、再発 GBM は末期疾患であることを勘案すると、EF-11 試験の結果を非劣性試験の枠組みの中で解析することは妥当と考える。再発 GBM に対する本品群の有効性を評価するには、効果的な治療を行わなかった患者群 (以下「無治療群」という。) に対する BSC 群の有効性を推定する必要がある。無治療群の BSC 群に対するハザード比を推定するための文献調査を行った結果、無治療群の BSC 群に対するハザード比は 1.94 と推定された (表 16 及び表 17)。一方、EF-11 試験の結果は、BSC 群と比較した本品群のハザード比は 0.86 (95%信頼区間 0.66~1.12) であった。非劣性解析における 50%非劣性マージンを維持するためには、BSC 群と比較した本品群のハザード比の 95%信頼区間の上限は 1.47 (すなわち、 $1 + 0.5 \times (1.94 - 1)$) 未満であるべきと考えるが、当該上限値は 1.12 であり、EF-11 試験の結果から BSC 群に対し本品群は非劣性であると結論づけられる。

表 16 再発 GBM に対して有効な化学療法の治療成績

著者	発行年	処方	患者数	全生存期間の 中央値 (月)
Wong <i>et al.</i> ¹⁷	1999	化学療法 8 治験のメタ解析	225	5.83
Yung <i>et al.</i> ¹⁸	2000	テモゾロミド	112	7.23
		プロカルバジン	113	5.83
Brada <i>et al.</i> ¹⁹	2001	テモゾロミド	126	5.48
Chang <i>et al.</i> ²⁰	2004	テモゾロミド	142	7.47
Rich <i>et al.</i> ²¹	2004	ゲフィチニブ	57	9.19
Balmaceda <i>et al.</i> ²²	2008	テモゾロミド	68	9.01
Neyns <i>et al.</i> ²³	2009	セツキシマブ	55	4.99
Friedman <i>et al.</i> ²⁴	2009	ベバシズマブ	85	9.19
		ベバシズマブ+イリノテカン	82	8.70
Perry <i>et al.</i> ²⁵	2010	テモゾロミド	88	9.57
Wick <i>et al.</i> ²⁶	2010	エンザスタウリン	174	6.60
		Lomustine	92	7.09

表 17 再発 GBM に対して奏功しなかった化学療法の治療成績

著者	発行年	処方	患者数	全生存期間の 中央値 (月)
Rosenthal <i>et al.</i> ¹	2000	パクリタキセル+エストラムスチン	20	2.80
Oudard <i>et al.</i> ²	2003	Lonidamine	16	3.50
Chamberlain <i>et al.</i> ³	2004	シクロホスファミド	40	4.00

著者	発行年	処方	患者数	全生存期間の中央値 (月)
Kesari <i>et al.</i> ⁴	2008	Metronomic chemotherapy (エトボシド+シクロホスファミド +サリドマイド+セレコキシブ)	28	4.90
Puduvalli <i>et al.</i> ⁵	2009	Fenretinide	23	3.73
Robe <i>et al.</i> ⁶	2009	サラゾスルファピリジン	10	2.35
Quinn <i>et al.</i> ⁷	2009	6-O-Benzylguanine+テモゾロミド	34	4.53

総合機構は、本品の有効性を確保するためには本治療に対するコンプライアンスが重要と考え、本品の使用期間中において、本治療に対するコンプライアンスを維持するための対応策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本品を処方する医師は、必ず NovoCure Ltd.の担当者が行うトレーニングコースを受講しなければならない。また、本治療を受ける患者及び家族等の介護者は、NovoCure Ltd.により資格認定された医師による訓練を受けなければならない。さらに、月に一度、NovoCure Ltd.のスペシャリストが患者と面会し、患者のコンプライアンスの状況（1か月の使用率等）を確認し、そのレポートを医師に提供する。

本品の有効性について、総合機構は以下のように考える。EF-11 試験は、事前に計画された本品の化学療法に対する優越性を示すことができなかった。これに対して申請者は、当該試験の結果から BSC 群に対する本品群の非劣性を評価している。当該解析方法は事前に計画されたものではなく、申請者の提示した非劣性マージンに基づく評価のみをもって本品群の BSC 群に対する非劣性を評価することは適切とは言えない。しかしながら、総合機構は以下の理由から再発 GBM に対して本品の有効性が示唆されると判断した。

- ① EF-11 試験における本品群の成績は本品単独療法の成績を示しており、本品群の全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線は BSC 群と近似した曲線である（表 6 及び図 12）。
- ② 再発 GBM に対して有効な化学療法の治療成績（以下「歴史対照」という。）は、全生存期間（中央値）が 5～12 か月である（表 16 及び Taal ら²⁷）。一方、再発 GBM に対して奏功しなかった化学療法の治療成績は、全生存期間（中央値）は 2.3～4.9 か月である（表 17）。これらの成績と比較して、EF-11 試験における BSC 群の全生存期間（中央値）は再発 GBM に対して奏功しなかった化学療法の治療成績を上回り、かつ、歴史対照と同程度の結果と考えられるため、BSC 群を本品の有効性を評価する基準として用いることは妥当である。
- ③ EF-11 試験における副次評価項目の成績は、本品群と BSC 群で同等又は本品群の方が良い傾向を示しており、本品の有効性を支持している（表 7）。
- ④ EF-11 試験において、本治療が奏効し、画像診断上の完全寛解又は部分寛解を得た被験者が一定程度認められた（表 7、画像上の治療奏効率）。
- ⑤ PRiDe 試験における全生存期間（中央値）は、歴史対照と比較しても本品の有効性を支

持している (図 13)。

- ⑥ 初発 GBM を対象とした EF-14 試験において、化学療法に対する本治療の上乗せ効果が示唆されている (表 12 及び表 13)。

さらに、「(3) 本品の安全性について」の項で述べたとおり、EF-11 試験における本品群において、胃腸障害等の有害事象の発現率は BSC 群よりも統計学的に有意に低い結果が示された (表 9)。また、本品に起因する有害事象は INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応のみであり、適切な処置を行うことで臨床上許容可能である。以上より、本治療は化学療法と比べて安全性の高い治療法でありながら、化学療法と同程度の治療効果を有することが示唆された。また、再発 GBM は急速に悪化する予後不良の疾患であり、化学療法以外の治療の選択肢がない。したがって、総合機構は、専門協議での議論及びリスク・ベネフィットバランスを考慮し、本品を再発 GBM 患者に対する治療の選択肢の一つとして医療現場へ提供する意義はあると判断した。ただし、EF-11 試験の結果のみでは本品の有効性を十分に確認できなかったことから、市販後の使用成績評価において、本治療の成績に関する情報収集が必要と判断した。また、本治療の成績に影響を及ぼす要因として、GBM の再発回数、本治療に対するコンプライアンス等についても併せて情報を収集すべきと判断した。

(5) 本品の使用目的及び化学療法との併用の可否について

総合機構は、本品の使用目的について以下のように考える。再発 GBM 患者を対象とする本品単独療法の有効性及び安全性を評価した EF-11 試験の成績に基づき、本品を単独療法としての使用を意図した医療機器として承認申請した申請者の方針は妥当であると考えられる。しかしながら、仮に本品を単独療法で使用する医療機器として承認した場合、臨床現場において以下のことが懸念された。

- ① 承認適応上、化学療法を実施中の患者が本品を使用しようとした際には化学療法を中止しなければならないこと。
 - ② 化学療法によって病変の進行を抑制していた患者が、化学療法を中止することにより、かえって不利益を被る可能性があること。
 - ③ 本品の使用中でも化学療法の継続を希望する患者及び医師がいる可能性があること。
- 以上のことを踏まえ、総合機構は本品の化学療法との併用に関する知見について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本治療による抗がん剤の薬物動態への影響について蛍光ドキシソルビシンを用いて検証した結果、TT フィールド印加による蛍光ドキシソルビシンの薬物動態への影響は認められなかったことから、本治療による抗がん剤の薬物動態への影響はないと考える。一方、薬力学的には、使用される抗がん剤と治療対象となる細胞株に依存して相加効果又は相乗効果が見られることが報告されている^{11,28,29}。また、本治療と化学療法を併用したパイロット試験に関する文献^{11,12}によれば、初発 GBM 患者 10 例を対象に

テモゾロミドによる化学療法と本治療を併用した全生存期間の中央値は 55 か月で、テモゾロミド治療単独の場合に予期される全生存期間 14.6 か月³⁰を上回る成績であった。また、当該パイロット試験における有害事象に関して、化学療法と本治療の併用下であっても本品及びテモゾロミドそれぞれに関連する有害事象の増加はみられなかった。さらに、当該パイロット試験成績に基づき実施された EF-14 試験では、本品+TMZ 群の無増悪生存期間及び全生存期間は TMZ 群に対して統計学的に有意に高い結果であった（表 12）。また、安全性に関して、速報ではあるが、パイロット試験と同様、テモゾロミド併用による本治療及びテモゾロミドに起因する有害事象の増加や未知の有害事象は発現しなかったと報告されている。再発 GBM に対しては、PRiDe 試験において約 6 割の患者が本治療と化学療法を併用していたが、表 10 に示すとおり、本治療又は化学療法に起因する有害事象の発現を増加させる傾向は認められず、未知の有害事象も発現していない。

以上から、初発 GBM を対象としたパイロット試験及び EF-14 試験並びに再発 GBM を対象とした PRiDe 試験の成績に基づくと、本治療と化学療法の併用による未知の有害事象や毒性の増強は確認されていない。したがって、本品を単独療法として用いるか、化学療法と併用するかについては、個々の患者毎に判断されるものと思われるため、医師の判断に委ねるべきと考える。

本品の使用目的及び化学療法との併用の可否について、総合機構は以下のように考える。本治療による抗がん剤の薬物動態への影響について、本治療がドキソルビシンの薬物動態に影響を与えなかったことをもって、その他の化学療法薬の薬物動態に影響がないことを説明するのは困難である。また、PRiDe 試験と EF-11 試験の対象患者には患者背景に差異がある可能性があるため、PRiDe 試験で示された全生存期間の中央値が EF-11 試験の成績を上回ったことだけをもって本治療に対する化学療法併用の上乗せ効果が示されたとは言えないと考える。しかしながら、PRiDe 試験の成績が EF-11 試験の成績及び表 16 に示した歴史対照の成績を下回っていないこと、PRiDe 試験で確認された有害事象の発現傾向が EF-11 試験の本品群と同様であったこと、並びに EF-14 試験の成績から初発 GBM に対してテモゾロミドに対する本治療の上乗せ効果が示唆されていることから、化学療法の併用が本品の治療成績に悪影響を及ぼすとは考えにくい。また、これまでのところ、本治療と化学療法の併用によって有害事象が増強又は増加するというリスクは報告されていない。

以上を踏まえると、本品と化学療法を併用した際の有効性及び安全性について、エビデンスは十分とは言えないが、PRiDe 試験及び EF-14 試験の成績等から化学療法の併用によって本治療又は化学療法の有害事象が増強又は増加する懸念は少なく、EF-11 試験と比較して本品の治療効果が低下するとは考えにくい。よって、本邦において単独療法に限って承認した際の上述の懸念を解消するためにも、総合機構は化学療法との併用を現時点で積極的に否定する根拠はないと考える。したがって、添付文書において、本品と化学療法との併用について十分に検証されていない旨を適切に情報提供した上で、本品の使用目的を以下のと

おりに修正して差し支えないと判断し、申請者に使用目的の修正を指示した。

申請者はこれを了承した。

[使用目的]

本品は、すべての可能な外科手術及び放射線治療を施行後にテント上膠芽腫が再発した成人患者への治療を意図する。

(6) 使用成績評価の要否について

本品は、本邦において新規性が高い医療機器であり、現時点では長期的な有効性及び安全性が十分に確立されているとはいえない状況であること及び国内での使用例が少数であることを考慮し、本邦の実臨床における有害事象発現率等が、EF-11 試験と同等であるかを確認する必要があると考える。また、「(4) 本品の有効性について」の項に記載したとおり、EF-11 試験では十分に確認できなかった本品の有効性についても情報を収集する必要があると考える。さらに、「(3) 本品の安全性について」の項に記載したとおり、本品の使用において、「神経系障害」及び「精神障害」の発現傾向について情報を収集する必要があると考える。

以上のことから、総合機構は、本品に対して製造販売後の使用成績評価が必要であると判断し、申請者に本品に係る使用成績評価の計画及び使用成績評価の調査期間を見積もるために販売準備期間について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本治療に関連する有害事象の発現率及び程度を評価するための調査を実施する。目標症例数は20例とし、各症例の調査追跡期間を本品の使用開始から6か月間とする。目標症例数は、予期しない新しい有害事象を検出するために適切な症例数として設定した。本品の販売準備期間は6か月程度を見込んでいる。

総合機構は、本使用成績評価の実施計画（評価項目、症例数及び評価期間）について以下のように考える。

1) 評価項目について

本品の有効性及び安全性を確保するためには、脳内に適切なTTフィールドを形成し、かつ、腫瘍細胞が持続的にTTフィールドに曝露されるように使用する必要がある。そのため、INE トランスデューサーアレイの貼付位置の適切性及び患者のコンプライアンスが本品の治療成績に密接に関係すると考えられる。また、申請者の説明によると、本品による治療成績は患者の背景情報に依存する可能性がある。さらに、本邦での使用においては、EF-11 試験では検証されていない化学療法との併用も想定されることから、化学療法との併用に関する情報も併せて収集する必要があると考える。以上を踏まえ、総合機構は、申請者が提示した本品の使用に関連する有害事象の発現率及び程度に加えて、患者の背景情報（年齢、性別、腫瘍位置、治療歴、GBM 再発歴及びトレーニングの実施状況）、化学療法併用の有無、

併用する抗がん剤の種類、患者のコンプライアンス（INE トランスデューサーアレイの貼り付け期間等）及び有効性（1年生存率及び6か月後の無増悪生存率）を評価する必要があると判断した。

2) 目標症例数について

総合機構は、申請者の説明する目標症例数の設定根拠は適切とは言えないと考える。EF-11 試験で発現した有害事象のうち、本使用成績評価において確認すべき項目は「皮膚刺激反応」、「神経系障害」及び「精神障害」と考える。このうち、発現率が最も低い「精神障害」（10.3%）を1例、95%の検出力をもって検出するために必要な症例数を考慮し、本使用成績評価の目標症例数は30例とすべきと判断した。

3) 評価期間について

専門協議での議論から、実施施設数を10施設、1施設あたり年間2例の登録が見込まれると仮定すると、使用成績評価において30例を登録するためには1.5年の症例登録期間が必要となる。また、本使用成績評価における有効性に関する調査として1年生存率を評価するため、症例追跡期間は1年とすることが妥当と考える。以上のことを踏まえると、本使用成績評価の評価期間は、販売準備期間0.5年、症例登録期間1.5年及び症例追跡期間1年を合計した3年間とすることが妥当と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に係る使用成績評価の計画を修正するように申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、可能な限りの外科手術及び放射線治療を行った後に再発したGBMに対する治療を目的として、非侵襲的に脳内に交流電場を形成する医療機器である。本品の臨床評価として、海外において実施された臨床試験（EF-11試験）の成績に関する資料が提出された。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 本品の使用目的及び適応、及び(3) 使用成績評価の3点であった。専門協議での議論等を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性

EF-11試験は、事前に計画された本治療の化学療法に対する優越性を示すことができなかつた。しかしながら、総合機構は以下の理由から再発GBMに対する本品の臨床上的有用性

が示されたと判断した。

1) 本品の安全性について

EF-11 試験における本品群において、化学療法に典型的な胃腸障害等の有害事象の発現率は BSC 群よりも統計学的に有意に低い結果が示された (表 9)。また、本品に起因する有害事象は INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応のみであり、適切な処置を行うことで臨床上許容可能である。

2) 本品の有効性について

EF-11 試験における本品群の成績は本品単独療法の治療効果を示しており、本品群の全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線は BSC 群と近似した曲線である (表 6 及び図 12)。EF-11 試験における BSC 群の全生存期間 (中央値) は 6.0 か月であり、歴史対照 (表 16) と同程度の結果と考えられるため、BSC 群を本品の有効性を評価する基準として用いることは妥当である。また、EF-11 試験における副次評価項目の成績は、本品群と BSC 群で同等又は本品群の方が良い傾向を示しており、画像上の治療奏効率では、本治療が奏効し、画像診断上の完全寛解又は部分寛解を得た被験者が一定程度認められた (表 7)。さらに、PRiDe 試験における全生存期間 (中央値) は、歴史対照と比較しても本品の有効性を支持している (図 13)。また、初発 GBM を対象とした EF-14 試験において、化学療法に対する本治療の上乗せ効果が示唆されている (表 12 及び表 13)。

再発 GBM は急速に増殖する予後不良の疾患であり、治療が奏功しなかった場合の全生存期間 (平均値) は 3.5 か月である。現状では、再発 GBM の標準的な治療法は確立されておらず、摘出手術及び放射線治療を施行後の患者は、化学療法以外の治療法の選択肢がない。さらに、化学療法を実施した場合でも、腫瘍の進行又は再発並びに化学療法の副作用に伴う苦痛及び QOL の低下が著しく、多くの場合、治療を中断せざるを得ない。一方で、本治療は化学療法と比べて安全性の高い治療法でありながら、化学療法と同程度の治療効果を有することが示唆されたため、本品を再発 GBM 患者に対する治療の選択肢の一つとして医療現場へ提供する意義はあると判断した。

(2) 本品の使用目的及び適応

総合機構は、本治療と化学療法の併用に関して想定されるリスク及びベネフィットを検討した。現時点で本品と化学療法を併用した際の有効性及び安全性についてエビデンスは十分とは言えない。しかしながら、PRiDe 試験及び EF-14 試験の成績を考慮すると、本治療と化学療法との併用を積極的に否定する根拠はないと考えた。以上のことから、添付文書において、本治療と化学療法との併用について十分に検証されていない旨を適切に情報提供した上で、本品の使用目的を単独療法に限定しないことで差し支えないと判断した。また、初発 GBM への医療ニーズも高いと想定されることを考慮し、EF-14 試験に関する最終報告

がまとめ次第、速やかに初発 GBM への適応拡大を行うための承認事項一部変更承認申請を行うよう申請者に指示した。

(3) 使用成績評価

本品は、本邦において新規性が高い医療機器であることから、本邦の実臨床における有害事象の発現率等が、EF-11 試験と同等であるかを確認する必要があると考える。EF-11 試験における本品群の神経系障害及び精神障害の発現率（それぞれ、116 例中 50 例（43.1%）、116 例中 12 例（10.3%））は、いずれも BSC 群と比較して統計学的に有意な差はなかったが（ $p>0.05$ ）、BSC 群よりも高い傾向が示された。総合機構は、使用成績評価における安全性に係る評価項目について、申請者が提示した皮膚刺激反応の発現率及び重症度に加えて、これらの有害事象についても情報収集が必要と判断した。さらに、EF-11 試験の結果のみでは本品の有効性を十分に確認できなかったことから、使用成績評価において有効性に係る評価項目として 1 年生存率及び 6 か月後の無増悪生存率を評価することが妥当と判断した。また、本治療の成績に影響を及ぼす要因として、GBM の再発回数、本治療に対するコンプライアンス等についても併せて情報を収集すべきと判断した。なお、目標症例数は、安全性の評価項目のうち、EF-11 試験における発現率が最も低い「精神障害」（10.3 %）を 1 例、95%の検出力をもって検出するために必要な症例数を考慮し、30 例とすべきと判断した。

以上より、本品の有効性及び安全性は確保されていると判断し、本品を医療現場に提供することは有益であると判断した。

また、本品の使用目的については以下に示すように修正することとし、本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、すべての可能な外科手術及び放射線治療を施行後にテント上膠芽腫が再発した成人患者への治療を意図する。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は 3 年とすることが妥当と判断した。^{*3}

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

<指示事項>

初発 GBM に対する臨床成績等に基づき、適応拡大を検討すること。^{*4}

以上

^{*3} 医療機器・体外診断薬部会終了後に削除（訂正前：40 頁参照）

^{*4} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：40 頁参照）

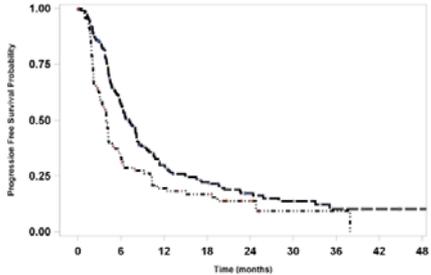
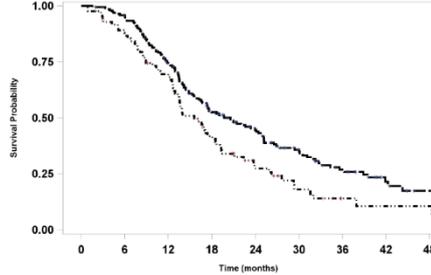
引用文献

- ¹ Rosenthal, M.A. *et al.* Phase II study of combination taxol and estramustine phosphate in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2000, **47** (1): 59-63.
- ² Oudard, S. *et al.* Phase II study of lonidamine and diazepam in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2003, **63** (1): 81-6.
- ³ Chamberlain, M.C. and Tsao-Wei, D.D. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide-refractory glioblastoma multiforme. *Cancer.* 2004, **100** (6): 1213-20.
- ⁴ Kesari, S. *et al.* Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro Oncol.* 2007, **9** (3): 354-63.
- ⁵ Puduvalli, V.K. *et al.* Phase II study of fenretinide (NSC 374551) in adults with recurrent malignant gliomas: A North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2004, **22** (21): 4282-9.
- ⁶ Robe, P.A. *et al.* Early termination of ISRCTN45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults. *BMC Cancer.* 2009, **9**: 372.
- ⁷ Quinn, J.A. *et al.* Phase II trial of Gliadel plus O6-benzylguanine in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res.* 2009, **15** (3): 1064-8.
- ⁸ Kirson, E.D. *et al.* Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res.* 2004, **64** (9): 3288-95.
- ⁹ Kirson, E.D. *et al.* Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007, **104** (24): 10152-7.
- ¹⁰ Mrugala, M.M. *et al.* Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncol.* 2014, **41** (5) Suppl 6: S4-S13.
- ¹¹ Kirson, E.D. *et al.* Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Med Phys.* 2009, **9**: 1.
- ¹² Rulseh, A.M. *et al.* Long-term survival of patients suffering from Glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World J Surg Oncol.* 2012, **10**: 220.
- ¹³ Luther, N. *et al.* Ethnic differences in skin physiology, hair follicle morphology and follicular penetration. *Skin pharmacol physiol.* 2012, **25** (4): 182-91.
- ¹⁴ 小川鼎三、細川宏 日本人の脳. 金原出版, 1953, 308p.
- ¹⁵ Beals, K.L. *et al.* *Curr Anthropol.* 1984, **25** (3): 301-330.
- ¹⁶ Taki, Y. *et al.* Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging.* 2004, **25** (4): 455-63.
- ¹⁷ Wong, E.T. *et al.* Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999, **17** (8): 2572-8.
- ¹⁸ Yung, W.K. *et al.* A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000, **83** (5): 588-93.
- ¹⁹ Brada, M. *et al.* Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* 2001, **12** (2): 259-66.
- ²⁰ Chang, S.M. *et al.* Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer.* 2004, **100** (3): 605-11.
- ²¹ Rich, J.N. *et al.* Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2004, **22** (1): 133-42.
- ²² Balmaceda, C. *et al.* Multi-institutional phase II study of temozolomide administered twice daily in the treatment of recurrent high-grade gliomas. *Cancer.* 2008, **112** (5): 1139-46.
- ²³ Neyns, B. *et al.* Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol.* 2009, **20** (9): 1596-603.
- ²⁴ Friedman, H.S. *et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009, **27** (28): 4733-40.
- ²⁵ Perry, J.R. *et al.* Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010, **28** (12): 2051-7.
- ²⁶ Wick, W. *et al.* Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010, **28** (7): 1168-74.
- ²⁷ Taal, W. *et al.* Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014, **15** (9): 943-53.
- ²⁸ Schneiderman, R.S. *et al.* TTFields alone and in combination with chemotherapeutic agents effectively reduce the viability of MDR cell sub-lines that over-express ABC transporters. *BMC Cancer.* 2010, **10**:

229.

- ²⁹ Giladi, M. *et al.* Mitotic disruption and reduced clonogenicity of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo by tumor treating fields. *Pancreatology*. 2014, **14** (1): 54-63.
- ³⁰ Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005, **352** (10): 987-96.

審査報告書の訂正

訂正前		訂正後	
23 頁 (3) 2 行目	12 か国 83 施設で ■■■ 年 ■ 月から ■■■ 年 ■ 月にかけて実施された比較臨床試験である。	12 か国 83 施設で ■■■ 年 ■ 月から ■■■ 年 ■ 月にかけて実施された比較臨床試験である。	
24 頁 図 14			
37 頁 25 行目	使用成績評価期間は 3 年とすることが妥当と判断した。なお、原則として、この評価期間において承認する本品と構造、使用方法、効果等が同一性を有すると認められる医療機器についても、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は本品の評価期間の残余期間とすることが適当と考える。	使用成績評価期間は 3 年とすることが妥当と判断した。(削除)	
37 頁 <指示事項>	初発 GBM への適応拡大を速やかに行うよう、必要な措置を講ずること。	初発 GBM に対する臨床成績等に基づき、適応拡大を検討すること。	

なお、訂正による審査結果の変更はない。