

令和 7 年 8 月 18 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

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] オプチューンルア
[申 請 者] NovoCure GmbH
[選任製造販売業者] ノボキュア株式会社
[申 請 日] 令和 5 年 12 月 27 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 8 月 18 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、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、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、次の承認条件を付することが適当である。

承認条件

1. 非小細胞肺癌の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、適切な患者を選択し、本品の使用方法や治療に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和 7 年 8 月 7 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

[販 売 名] : オプチューンルア

[申 請 者] : Novocure GmbH

[選任製造販売業者] : ノボキュア株式会社

[申 請 年 月 日] : 令和 5 年 12 月 27 日 (外国製造医療機器製造販売承認申請)

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和 7 年 8 月 7 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

[販 売 名] : オプチューンルア

[申 請 者] : Novocure GmbH

[選任製造販売業者] : ノボキュア株式会社

[申 請 年 月 日] : 令和 5 年 12 月 27 日 (外国製造医療機器製造販売承認申請)

審査結果

「オプチューンルア」(以下「本品」という。)は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(以下「NSCLC」という。)と診断された成人患者で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で増悪後に、PD-1/PD-L1 阻害剤との併用治療に使用するための交流電場腫瘍治療システムである。本品は、NSCLC 治療用の腫瘍治療電場(Tumor Treating Fields、以下「TT フィールド」という。)を生成するジェネレーター、患者の胸腔に TT フィールドを生成するトランスデューサーアレイ、ケーブル、電源等から構成される。TT フィールドは、細胞周期の分裂期のうちアナフェーズにおける分裂紡錘体と細胞質収縮帯の適切な形成を阻害し、テロフェーズにおける高分子と細胞小器官の細胞内転位を誘電泳動的に引き起こすことによって、癌細胞の複製を阻害する。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的特性、化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、安定性、耐久性、性能等に関する資料が提出され、特段問題ないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、白金系抗悪性腫瘍剤による治療中又は治療後に進行したステージⅣの NSCLC 患者を対象に、標準治療単独群を比較対照として本品併用群の有効性及び安全性を検証した海外臨床試験である LUNAR 試験(以下「本臨床試験」という。)の成績が提出された。

主要有効性評価項目である全生存期間(Overall Survival、以下「OS」という。)は、データカットオフ時(追跡期間:中央値 10.0 か月(範囲:0.03~64.5))において、本品群(145 例)の中央値は 13.2 か月(95%CI:10.3~15.5)、対照群(146 例)では 9.9 か月(95%CI:8.2~12.2)であった。死亡のハザード比は 0.76(95%CI:0.58~0.99)であり、本試験の主要評価項目は達成され、本品群での有意な OS の延長が示された(ログランク検定に基づく $P =$

0.0413)。

副次評価項目として、標準治療(免疫チェックポイント阻害剤(Immune Checkpoint Inhibitor、以下「ICI」という。))又はドセタキセル水和物(以下「ドセタキセル」という。))毎のOSの比較が行われた。本品+ICI併用群(n=70)のOSの中央値は19.0か月(95%CI: 10.6~28.2か月)、ICI単独群(n=71)では10.8か月(95%CI: 8.3~17.6か月)であり、死亡のハザード比は0.63(95%CI: 0.42~0.95)であった(ログランク検定に基づく $P=0.024^1$)。一方で、本品+ドセタキセル併用群(n=75)のOSの中央値は11.1か月(95%CI: 8.2~13.9)、ドセタキセル単独群(n=75)では8.9か月(95%CI: 6.5~11.3)であり、死亡のハザード比は0.88(95%CI: 0.61~1.26)であった(ログランク検定に基づく $P=0.469^2$)。

安全性については、試験群間において重篤な有害事象の発現率に差は認められなかった。機器関連の有害事象は97例(68.8%)に発生したが、大半はグレード1又は2であり、グレード3は8例(5.7%)であった。97例のうち90例はトランスデューサーアレイの皮膚への貼付を原因とする「皮膚及び皮下組織障害」に分類される既知の有害事象であった。

本臨床試験の主要有効性評価項目は達成されたものの、副次評価項目である標準治療別のOSの解析において、本品+ICI併用群では本品による上乗せ効果が確認されたが、本品+ドセタキセル併用群では明確な差が認められなかった。ドセタキセル併用群における結果については、本品及びドセタキセルの主たる作用機序について微小管の働きに影響を与え細胞分裂を阻害するという点で重複していることが一因と考えられる。本品とドセタキセルとの併用時の有効性については、現時点のデータのみでは示されておらず、本品は、ICIとの併用において臨床的意義のある有効性が発揮されると判断した。

安全性評価については、機器関連有害事象の大半がトランスデューサーアレイの貼付に起因とする皮膚関連の既知の有害事象であり、薬剤等により対応、管理可能なものであることから、許容可能と判断した。

NSCLCは全肺癌の約90%を占める予後不良な悪性腫瘍であり、本品の対象となる白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある切除不能な進行・再発のNSCLC患者の標準二次治療成績は良好とは言えない現状を踏まえると、ICIと併用することでOSの改善が認められた本品の有用性は高く、NSCLCの新しい治療法として国内に導入する臨床的意義はあると判断した。

NSCLC治療領域においては、国内初導入となる交流電場腫瘍治療システムである本品を有効且つ安全に導入するためには、肺癌治療に十分な知識と経験のある医師や医療機関が、本品やその使用方法に関する知識等を習得した上で、局所治療である本品の特性を踏まえた適切な患者選択を行うことが重要と考える。加えて、本品に起因する皮膚関連の障害や本品を在宅使用する患者のフォローアップにも適切に対応できる医療機関において、本品を

¹ 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正(訂正前: 43頁参照)

² 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正(訂正前: 43頁参照)

用いた治療が行われる事が必要であると考え。これらについては、関連学会により策定される適正使用指針の遵守が重要と判断した。

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、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品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、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌と診断された成人患者で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で増悪後に、PD-1/PD-L1 阻害剤との併用治療に適用される。

承認条件

非小細胞肺癌の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、適切な患者を選択し、本品の使用方法や治療に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告

令和7年8月7日

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
- [販 売 名] : オプチューンルア
- [申 請 者] : Novocure GmbH
- [選任製造販売業者] : ノボキユア株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和5年12月27日（外国製造医療機器製造販売承認申請）
- [申請時の使用目的] : 本品は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌と診断された成人患者で、がん化学療法で増悪後の治療に適用される。

[目次]

1. 審議品目の概要	7
2. 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	8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	8
ロ. 設計及び開発に関する資料	10
ハ. 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	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料	14
ホ. 製造方法に関する資料	14
ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	15
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	39
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	40
4. 総合評価	40

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BOR	Best Overall Response	最良総合効果
CI	Confidence Interval	信頼区間
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
CR	Complete Response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
IEC	International Electrotechnical Committee	国際電気標準会議
irRECIST	immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	免疫関連固形癌治療効果判定基準
ITT	Intent To Treat	包括解析
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像診断装置
NE	Not Evaluable	評価不能
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	Overall Survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
QOL	Quality of Life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌治療効果判定基準
SD	Stable Disease	安定
SOC	Standard of Care	標準治療
TPS	Tumor Proportion Score	腫瘍発現割合スコア
ULN	Upper Limit of Normal	正常上限

1. 審議品目の概要

「オブチューンルア」(以下「本品」という。)は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer、以下「NSCLC」という。)と診断された成人患者で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で増悪後に、PD-1/PD-L1 阻害剤との併用治療に使用するための交流電場腫瘍治療システムである。本品は、NSCLC 治療用の腫瘍治療電場(Tumor Treating Fields、以下「TT フィールド」という。)を生成するジェネレーター、患者の胸腔に TT フィールドを生成するトランスデューサーアレイ、及びその他の構成品(ケーブル、電源等)から構成される(図 1)。

TT フィールドは、細胞周期のうちアナフェーズにおける分裂紡錘体と細胞質収縮帯の適切な形成を阻害し、テロフェーズにおける高分子と細胞小器官の細胞内転位を誘電泳動的に引き起こすことによって、癌細胞の複製を阻害する。申請者は、TT フィールドの技術を用いた多形性膠芽腫治療用のデバイスである「NovoTTF-100A システム」(承認番号 22700BZI00010000、以下「オブチューンジオ」という。)を平成 27 年に承認取得しており、本品は、オブチューンジオと同様の原理により NSCLC に対する治療を行う機器である。



図 1 本品の主な構成品

³ 申請内容には旧型の「ILE トランスデューサーアレイ」も含んでおり、バックアップとして流通する可能性がある。「ITE トランスデューサーアレイ」は「ILE トランスデューサーアレイ」に比べて装着感が改良されているが、治療性能に影響する部分に差分はない。

TT フィールド治療は非侵襲的治療であり、電氣的に絶縁された 2 対（合計 4 個）のトランスデューサーアレイを患者の胸部や胴体の周囲に直接貼り付けて装着する（図 2）。TT フィールドジェネレーターから交流電流をトランスデューサーアレイへ交互に印加することで、対となるトランスデューサーアレイ間に交互に TT フィールドを生成する。トランスデューサーアレイには複数のセラミックディスクが搭載されており（大型 1 枚当たり 20 個、小型 1 枚当たり 13 個）、TT フィールドジェネレーターからセラミックディスクに交流電流（セラミックディスク 1 個当たり 150 kHz、200 mA）が印加される。

本品の使用においては TT フィールドジェネレーターを AC 電源アダプター又は携帯バッテリーに接続しておく必要があるが、携帯バッテリーは専用のバッグやリュックを用いることで持ち運びが可能であるため、日常生活を送りながら治療をすることができる。1 日の推奨使用時間は 18 時間であり、トランスデューサーアレイは 1 週間に少なくとも 2 回交換する必要がある。

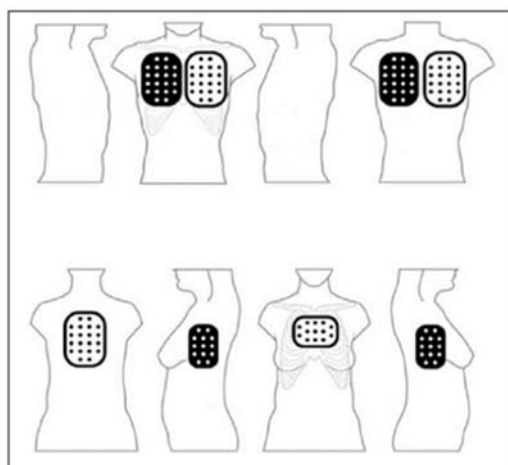


図 2 トランスデューサーアレイの装着位置の代表例（上：男性の例、下：女性の例）

2. 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 3 章第 5 節に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

近年、国立がん研究センターの最新癌統計によると、日本人が肺癌で死亡する確率（累積

死亡リスク)は、男性 26.2%、女性 17.7% (2021 年データに基づく)、肺癌死亡数の順位は男性で 1 位、女性は 2 位であり、5 年相対生存率 (2009～2011 年) は 34.9% (男性 29.5%、女性 46.8%) と低く、肺癌治療は大きな課題となっているⁱ。

NSCLC は、全肺癌の約 90%を占めておりⁱⁱ、患者の QOL を著しく低下させ、辛い症状が伴い、予後が不良と言われる悪性腫瘍である。進行した転移病変を有する患者には、化学療法、分子標的治療薬、癌免疫療法及びその他の支持療法により生存期間の改善と症状の緩和が期待されるⁱⁱⁱものの、特に二次治療以降の化学療法を受けた患者においては限られた効果しか認められていない現状があり、新たな治療の選択肢が求められている。

本品は、オプチューンジオにおける TT フィールドの技術を NSCLC 治療に応用し、NSCLC に特化した TT フィールドを発生する交流電場腫瘍治療システムである。

TT フィールドに関するこれまでの研究において、NSCLC、神経膠腫、乳房、膵臓、黒色腫等の主要な腫瘍型の癌細胞株に対して TT フィールドを 72 時間暴露した場合の効果が評価されている。TT フィールドには腫瘍の種類により最適な周波数があり、NSCLC に対する最適な TT フィールドの周波数は 150 kHz であることが明らかとなったことから、本品の出力周波数を 150 kHz と設定された^{iv}。

基礎研究を踏まえた設計検証が行われた後、本品の有効性及び安全性の検証を目的に、プラチナ製剤が無効であったステージⅣの NSCLC 患者を対象として、標準治療 (免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor、以下「ICI」という。) 又はドセタキセル水和物 (以下「ドセタキセル」という。)) と本品の併用治療と標準治療を比較する多施設共同非盲検無作為化試験 (EF-24 : LUNAR 試験) が、2016 年から米国、欧州、カナダ、セルビア、中国で実施された。

本臨床試験期間中に、性能に影響はない軽量化された本品の TT フィールドジェネレーターが開発され、臨床試験で使用された。本臨床試験終了後に、装着感を改善した本品の ITE トランスデューサーアレイが開発された。

(2) 外国における使用状況

外国における認可状況は表 1 のとおりであり、米国及び欧州において同様の使用目的にて許認可を取得している。(2025 年 7 月 11 日現在)

表 1 外国における使用状況

地域	使用目的	許認可時期	使用数
米国	オプチューンジオは、白金系抗悪性腫瘍剤ベースの治療後に進行した転移性の NSCLC の成人患者に対し、PD-1/PD-L1 阻害剤又はドセタキセルとの併用治療に適用される。	2024 年 10 月 15 日	■ 例
欧州	オプチューンジオは、白金系抗悪性腫瘍剤ベースの治療後に進行した転移性の NSCLC の成人患者に対し、免疫チェックポイント阻害剤又はドセタキセルとの併用治療に適用される。	2025 年 4 月 17 日	■ 例

(3) 外国における不具合の発生状況

2025 年 7 月 11 日現在、米国において過敏症 ■ 件/■ 件 (1.1%)、皮膚反応 ■ 件/■ 件 (0.6%) の有害事象が発生し、いずれも既知、重篤症例であった。なお、不具合は発生していない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、TT フィールドジェネレーターの測定回路の精度、TT フィールドジェネレーターの出力電流、TT フィールドジェネレーターからトランスデューサーアレイに印加する電流の信号周波数、トランスデューサーアレイのサーミスターの温度の測定精度と記録、トランスデューサーアレイの漏れ電流、トランスデューサーアレイのカバーテープの粘着力、トランスデューサーアレイのセラミックディスクのキャパシタンス、トランスデューサーアレイのインピーダンス、生物学的安全性、無菌性保証、電気的安全性及び電磁両立性が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格の設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的、化学的特性に関する資料

<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、トランスデューサーアレイに関するインピーダンス及び漏れ電流、セラミックディスクのコンダクタンス及びキャパシタンス、並びにカバーテープの粘着力に関する試験成績が提出され、全ての試験において合格基準を達成した。

<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。

(3) 電気的安全性及び電磁両立性に関する資料

<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、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格 (IEC 60601-1:2005 + AMD1:2012 + AMD2:2020)

並びに医用電気機器の電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2:2014+AMD1:2020）に適合することを示す資料が提出された。バッテリー充電器の電氣的安全性試験については IEC62368-1:2014 に従って実施され、規格に適合すること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、電氣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。

（4）生物学的安全性に関する資料

＜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、細胞毒性、感作性及び皮膚刺激性に関する試験成績が提出され、問題となる所見は認められなかった。

＜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。

（5）安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の安定性について、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）に基づき試験成績の添付が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。また、トランスデューサーアレイのガンマ線滅菌による材質劣化については、『「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について』（平成 30 年 2 月 28 日付薬生機審発 0228 第 7 号）に基づき試験成績の添付が省略され、製造方法に関する資料に記載された線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用して試験し、材質劣化に関し製品性能が担保され、9 か月の有効期間を担保できることを確認した旨の宣誓書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の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。

（6）性能に関する資料

本品の性能に関する資料として、設計検証試験、TT フィールドにおける *in vivo* 安全性試

験及び TT フィールド分布のシミュレーション試験に関する資料が提出された。

<提出された資料の概略>

設計検証試験として、ジェネレーターの電流、電圧及び信号周波数の生成、ジェネレーターのハードウェア内の温度測定精度、ジェネレーターのソフトウェアのシステムエラー検出、トランスデューサーアレイの温度測定精度及び稼働時の温度上昇、並びに携帯バッテリーの性能に関する試験成績が提出され、全ての試験において合格基準を達成した。

TT フィールドにおける *in vivo* 安全性試験として、TT フィールドを胴体に印加したラットにおける安全性試験に関する試験成績が提出された。シャム群と TT フィールド群との比較評価が行われ、ラットの胴体に TT フィールドを 150 kHz の周波数で印加し、治療期間は 2 週間とされた。血球数、生化学マーカー、病理組織学的検査の結果が両群で同等であったことから、TT フィールドの安全性が確認された。また、ウサギにおける長期追跡試験に関する試験成績が提出され、化学療法と TT フィールドを併用した際の安全性について化学療法単独群との比較評価が行われた。治療期間 4 週間、追跡期間 4 週間とされ、血球数、生化学マーカー、病理組織学的検査の結果が両群で同等であったことから、TT フィールドの安全性が確認された。

TT フィールド分布のシミュレーション試験として、動物における TT フィールド及び動物体内における TT フィールド強度分布のシミュレーション並びにヒト胸部及び上腹部における TT フィールド分布のシミュレーションに関する試験成績が提出された。動物臓器を用いた評価によりシミュレーションモデルの妥当性を評価した上で、3 種類のヒトモデルに対する TT フィールドの分布を確認した。モデルは、女性、男性、肥満男性を想定しており、いずれのモデルにおいても肺体積の 75%以上で 0.7 V_{RMS}/cm を上回る十分な強度の TT フィールドが印加されてい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、本品の性能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。

(7) IEC62304 への適合電気的安全性及び電磁両立性に関する資料

<提出された資料の概略>

本品について医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規格 (IEC 62304:2006+Amd. 1:2015) に適合すること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、IEC 62304 への適合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。

ハ. 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＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜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の適合性について以下のように審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。
- (2) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、上述のロ項（6）の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の性能について確認した。また、後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、適切な患者選択を行うことで、有効かつ安全に使用可能であると考えられたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。
- (3) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第 4 条への適合性については、上述のロ項（5）の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の安定性及び耐久性について確認したことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。
- (4) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、上述のロ項（2）及び（4）の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の生物学的安全性等に関する妥当性が示されたことから、第 7 条への適合性は問題ないと判断した。
- (5) 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第 8 条への適合性については、後述するホ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の微生物汚染等の防止に関する妥当性が示されたことから、第 8 条への適合性は問題ないと判断した。
- (6) 能動型医療機器に対する配慮について定めた第 13 条、医療機器の機械的危険性に対する配慮について定めた第 14 条及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮について定めた第 15 条への適合性については、上述のロ項（3）及びニ項の＜総合機構におけ

る審査の概要>で述べるように、本品の能動型医療機器に対する配慮、医療機器の機械的危険性に対する配慮及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮に関する妥当性が示されたことから、第 13 条、第 14 条及び第 15 条への適合性は問題ないと判断した。

- (7) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品のリスクを理解した上で、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、講習等により情報提供を行う必要があると判断した。よって、対象患者、使用者、実施施設及び講習等に関する条件を設定した適正使用指針を遵守して本品を使用する旨、注意事項等情報上で注意喚起するよう申請者に指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO14971:2019「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に基づき、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、リスクマネジメントに関する資料について、上述のハ項「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」の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の滅菌方法に関する資料として、無菌性保証水準を担保するための滅菌条件に関する宣誓書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

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

へ。臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料
 <提出された資料の概略>

臨床試験に関する資料として、外国で実施されたピボタル臨床試験である LUNAR 試験
 (NCT 番号：NCT02973789、実施期間：2016 年 12 月～2024 年 10 月、以下「本臨床試験」
 という。)の成績が提出された。

(1) 試験デザイン

本臨床試験は、白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、ICI 又はドセタキセルと本品との併用療法に関する有効性及び安全性を検証することを目的に、外国 14 か国 79 施設で実施された非盲検多施設共同無作為化比較試験である。本臨床試験の概要を表 2 に示す。

表 2 本臨床試験の概要

項目	概要
試験目的	白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対し、本品を用いて、ドセタキセル又は ICI と本品を併用した際の有効性及び安全性を検証する。
デザイン	前向き、非盲検、多施設共同、ピボタル、無作為化試験
主な評価項目	主要評価項目： 全生存期間 (Overall Survival、以下「OS」という。)の優越性を検証 「本品＋標準治療併用群」vs.「標準治療単独群」 副次評価項目：OS の優越性を検証 ①「本品＋ICI 併用群」vs.「ICI 単独群」 ②「本品＋ドセタキセル併用群」vs.「ドセタキセル単独群」 その他の主な副次評価項目： ・無増悪生存期間 (Progression Free Survival、以下「PFS」という。) ・QOL ・本品＋ICI 併用群を ICI の種類別に解析した際の OS 及び PFS
症例数	291 例 (392 症例が登録されたが、うち 101 例は、スクリーニングでの除外等により組み入れられなかった。) <最終解析> 第 1 群：本品＋標準治療併用群 有効性解析対象：145 例、安全性解析対象：141 例 第 2 群：標準治療単独群 有効性解析対象：146 例、安全性解析対象：141 例
治療期間	疾患進行 (irRECIST 又は RECIST 判定基準による) 又は忍容できない毒性が認められるまで
観察期間	治療開始後 12 か月の追跡調査終了まで
データカットオフ日	2023 年 10 月 3 日
主な選択基準	・22 歳以上 (ヨーロッパでは 18 歳以上) ・余命 3 か月以上 ・組織学的又は細胞学的に扁平上皮又は非扁平上皮、手術不能、転移性非小細胞肺癌と診断された ・進行性又は転移性疾患に対し、初回白金系抗悪性腫瘍剤全身療法を施行中又は施行後に、病勢進行したと診断された a. 術前又は術後補助療法、若しくは根治的胸部放射線照射との併用療法としての白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後 6 か月以内に転移性病変を発症した患者も対象

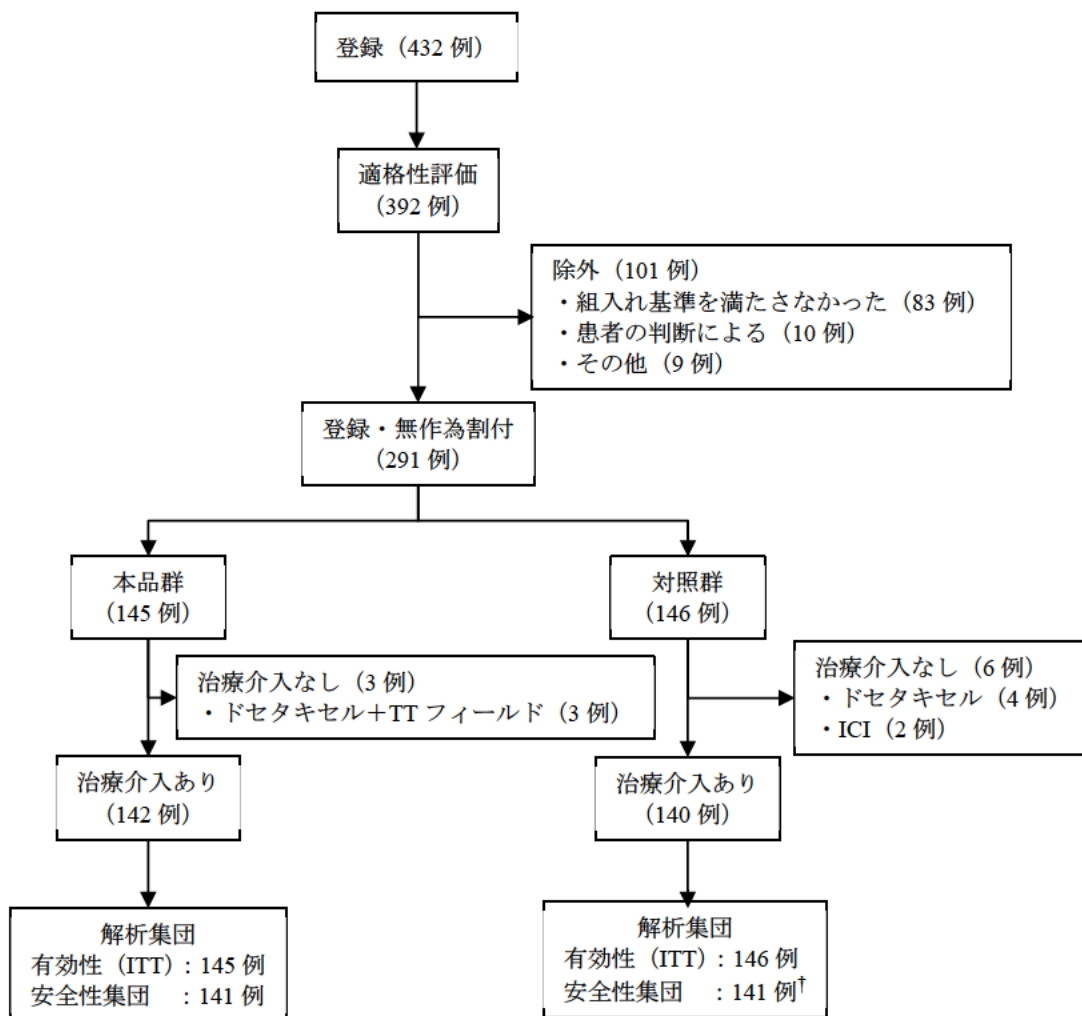
	b. 術前又は術後補助療法との併用療法としての白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後 6 か月以上経過した転移性病変を有する症例で、進行性又は転移性病変を治療するために行われた白金系抗悪性腫瘍剤ベースのレジメン中又はその後に進行した患者も対象 c. 本臨床試験への登録前に、白金系抗悪性腫瘍剤無効後の全身療法を受けてはならない。白金系抗悪性腫瘍剤による治療後、進行前の維持療法は認められる。 • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS が 0～2 である。 • ドセタキセル又は ICI のいずれかを投与するよう医師から指定された。 • 本品を単独で、又は介助者の助けを借りて操作できる。
主な除外基準	• 中枢神経系 (Central Nervous System、以下「CNS」という。) への転移があり、スクリーニング中に臨床症状又は CNS への新たな転移が確認された患者。CSN への転移に対して過去に治療を受け、転移巣かつ臨床症状が安定しており、以下の条件を満たす例は登録が認められた。 a. 患者の神経学的症状がベースラインに戻っている (中枢神経系治療に関連した残存徴候又は症状を除く)。 b. スクリーニング期間中に CSN への転移に対する治療を受けていない。 c. 無作為化前 14 日以内に MRI で示される CSN 病変の進展がない。 d. 髄膜転移や脊髄圧迫がない。 • ICI 又はドセタキセル投与が禁忌の患者。 • 重度の合併症がある患者。 a. 臨床的に重大な (治験責任医師の判断による) 血液学的、肝機能障害、腎機能障害がある。定義は次のとおり。好中球数 $<1.5 \times 10^9 / L$、血小板数 $<100 \times 10^9 / L$、ビリルビン $>1.5 \times$ 正常上限 (ULN)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び/又はアラニントランスアミナーゼ $>2.5 \times$ ULN、又は肝転移が証明されている患者では $5 \times$ ULN、血清クレアチニン $>1.5 \times$ ULN。 b. 重大な心血管系疾患の既往歴がある患者。ただし、疾患が十分にコントロールされている場合を除く。重大な心疾患とは、第 2/3 度房室ブロック、重篤な虚血性心疾患、コントロール不良の高血圧、NYHA (ニューヨーク心臓協会) クラス II 以上のうっ血性心不全 (身体活動がわずかに制限され、安静時には快適であるが、通常の活動では疲労、動悸、呼吸困難が生じる) を含む。 c. 症候性又は治療を必要とする不整脈の既往歴がある。薬物療法によりコントロールされている心房細動又は心房粗動がある患者は、本臨床試験から除外されなかった。 d. 心膜炎の既往歴がある患者。 e. 間質性肺疾患の既往歴がある患者。 f. 無作為化前 6 か月以内に脳血管障害の既往歴がある、又は症状が安定していない患者。 g. 治験実施計画書の治療を受けることに支障を来すおそれのある、活動性の感染症又は重篤な基礎疾患を有する患者。 h. 本臨床試験の要件の理解、遵守、同意を提供する能力を損なう可能性のある精神疾患の既往歴がある患者。 i. 過去 3 年間に抗腫瘍治療を必要とするその他の悪性腫瘍を有する患者 (治療済みの I 期前立腺がん、子宮頸がん、乳がん、非黒色腫性皮膚がんを除く)。 • 試験期間中、非小細胞肺癌に対する他の実験的治療を併用している患者。 • 体幹上部に植込み可能な電子医療機器 (ペースメーカー、除細動器等) がある。 • 医療用接着剤又はハイドロゲルに対する既知のアレルギーがある。 • 妊娠又は授乳中であること (生殖可能性のある患者は、治験責任医師/婦人科医の判断により、全試験期間を通じて有効な避妊法を用いること)。

本臨床試験の主要評価項目として OS が設定され、標準治療単独群 (以下「対照群」という。) に対して、標準治療 (ICI 又はドセタキセル) に TT フィールド療法を加えた併用療法 (以下「本品群」という。) の優越性が検証された。試験開始当初の計画では、 α 値 0.05 の

両側検定で 80%の検出力を達成するために、各群 240 例（合計 480 例）に 10%の追跡不能を考慮し、目標症例数として 534 例（各群 267 例）が設定されていた。試験開始後、432 例が登録された時点で、事前に規定された中間解析⁴が行われた。本臨床試験の患者登録率は想定よりも低く、さらに COVID-19 のパンデミックの影響も受け、患者の組み入れが遅延していた。中間解析における登録数で統計学的に十分な結果が得られ、かつ対照群が本品による治療を受けられないという倫理的な問題があったことから、独立データモニタリング委員会によりさらなる患者登録の継続は不要と判断された。また、本試験の統計学的検出力を維持しつつ、計画された評価項目を評価するために必要な症例数は合計 276 例とされ、有効性及び安全性に関する適切なデータを得るための追跡期間として、当初計画された 18 か月から 12 か月に変更された。

患者登録から解析対象集団の設定までのフローチャートを図 3 に示す。登録された患者のうち 392 例がスクリーニングを受け、適格性が評価された。組入れ基準を満たさなかった症例等を除外した、残る 291 例（ITT 集団）が有効性の解析対象とされ、145 例が本品群に、146 例が対照群に無作為に割り付けられた。このうち、治療介入を受けた本品群 142 例及び対照群 140 例が安全性の解析対象とされた。

⁴ 中間解析及び最終解析の α 値は O'Brien and Fleming spending function を用いた Lan-DeMets 法に従って計算された（中間解析：約 0.00306、最終解析：約 0.04694）。



†標準治療+TT フィールド療法群に無作為に割り付けられた1例は、標準治療（ICI）のみを受けた。
ICIを投与する集団では、1例でドセタキセルが投与された。

図3 症例内訳

(2) 患者背景

本治験のITT集団の患者背景は表3のとおりである。

表 3 患者背景 (ITT 集団)

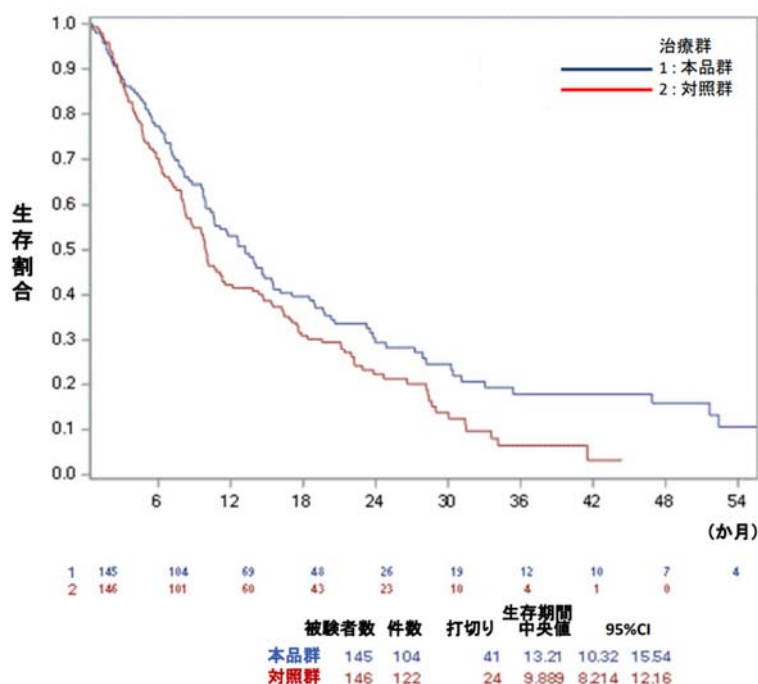
項目	本品群			対照群			両群 合計 (291 例)
	ドセタキセル (75 例)	ICI (70 例)	合計 (145 例)	ドセタキセル (75 例)	ICI (71 例)	合計 (146 例)	
年齢 (歳)							
中央値 (min, max)	63.0 (43, 81)	64.5 (36, 85)	64.0 (36, 85)	65.0 (22, 81)	65.0 (23, 86)	65.0 (22, 86)	65.0 (22, 86)
性別 (n (%))							
男性	51 (68.0)	48 (68.6)	99 (68.3)	46 (61.3)	46 (64.8)	92 (63.0)	191 (65.6)
女性	24 (32.0)	22 (31.4)	46 (31.7)	29 (38.7)	25 (35.2)	54 (37.0)	100 (34.4)
人種 (n (%))							
アメリカ・インディア又は アラスカ・ネイティブ	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.4)	2 (0.7)
アジア	12 (16.0)	7 (10.0)	19 (13.1)	10 (13.3)	7 (9.9)	17 (11.6)	36 (12.4)
黒人又は アフリカ系アメリカ人	3 (4.0)	1 (1.4)	4 (2.8)	1 (1.3)	2 (2.8)	3 (2.1)	7 (2.4)
太平洋諸島	0	1 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
白人	57 (76.0)	58 (82.9)	115 (79.3)	59 (78.7)	54 (76.1)	113 (77.4)	228 (78.4)
その他	2 (2.7)	3 (4.3)	5 (3.4)	4 (5.3)	4 (5.6)	8 (5.5)	13 (4.5)
不明	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.4)	0	4 (5.6)	4 (2.7)	6 (2.1)
ECOG PS (n (%))							
0	19 (25.3)	22 (31.4)	41 (28.3)	19 (25.3)	22 (31.0)	41 (28.1)	82 (28.2)
1	51 (68.0)	46 (65.7)	97 (66.9)	52 (69.3)	49 (69.0)	101 (69.2)	198 (68.0)
2	5 (6.7)	2 (2.9)	7 (4.8)	4 (5.3)	0	4 (2.7)	11 (3.8)
喫煙歴 (n (%))							
吸ったことがない	10 (13.3)	10 (14.3)	20 (13.8)	11 (14.7)	13 (18.3)	24 (16.4)	44 (15.1)
現在喫煙している	16 (21.3)	20 (28.6)	36 (24.8)	13 (17.3)	17 (23.9)	30 (20.5)	66 (22.7)
以前喫煙していた	48 (64.0)	40 (57.1)	88 (60.7)	51 (68.0)	41 (57.7)	92 (63.0)	180 (61.9)
不明	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
腫瘍組織学 (n (%))							
非扁平上皮がん	44 (58.7)	39 (55.7)	83 (57.2)	43 (57.3)	39 (54.9)	82 (56.2)	165 (56.7)
扁平上皮がん	31 (41.3)	31 (44.3)	62 (42.8)	32 (42.7)	32 (45.1)	64 (43.8)	126 (43.3)
非小細胞肺癌に対する前治療の有無 (n (%))							
有	75 (100)	70 (100)	145 (100)	75 (100)	71 (100)	146 (100)	291 (100)
無	0	0	0	0	0	0	0
PD-L1 TPS (n (%))							
1%未満	12 (16.0)	12 (17.1)	24 (16.6)	7 (9.3)	16 (22.5)	23 (15.8)	47 (16.2)
1%以上 50%未満	21 (28.0)	19 (27.1)	40 (27.6)	22 (29.3)	18 (25.4)	40 (27.4)	80 (27.5)
50%以上	5 (6.7)	5 (7.1)	10 (6.9)	11 (14.7)	8 (11.3)	19 (13.0)	29 (10.0)
不明	37 (49.3)	34 (48.6)	71 (49.0)	35 (46.7)	29 (40.8)	64 (43.8)	135 (46.4)

(3) 試験結果

1) 有効性評価結果

① 主要評価項目：OS (本品群 vs 対照群)

主要評価項目とされた OS の最終解析結果を図 4 に示す。データカットオフ時 (追跡期間：中央値 10.0 か月 (範囲：0.03~64.5))、本品群 (145 例) 及び対照群 (146 例) の OS の中央値はそれぞれ 13.2 か月 (95%CI：10.3~15.5) 及び 9.9 か月 (95%CI：8.2~12.2) であった。対照群に対する本品群のハザード比は 0.76 (95%CI：0.58~0.99) であり、本品群の統計学的に有意な延長が認められた。(ログランク検定に基づく P=0.0413)。



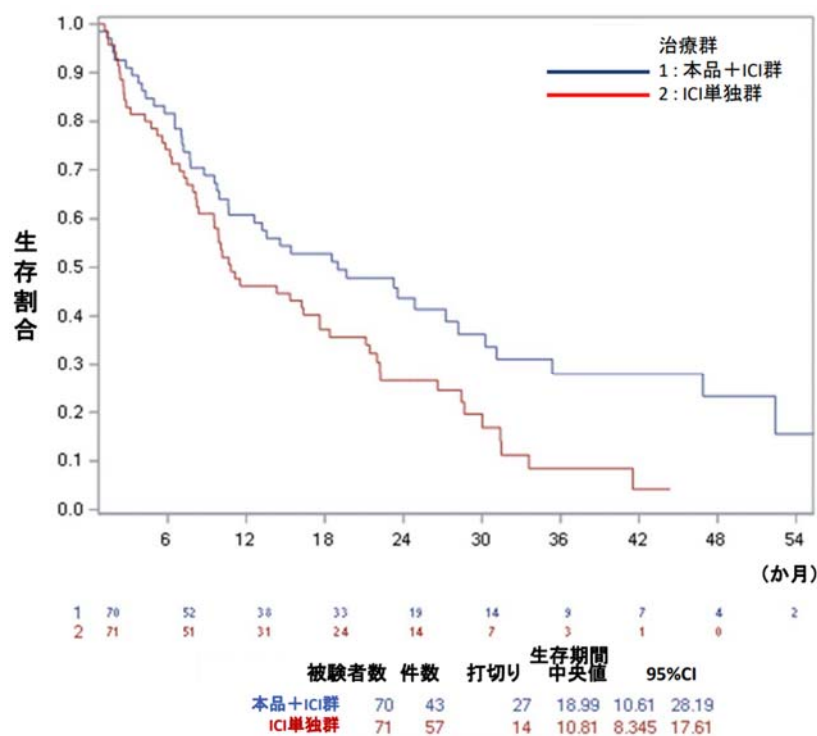
	本品群 (n = 145)	対照群 (n = 146)
OS 中央値、か月	13.2	9.9
95%CI、か月	10.3; 15.5	8.2; 12.2
ログランク検定に基づく P 値	P = 0.0413	
ハザード比 (95%CI)	0.76 (0.58; 0.99)	

図 4 本品群 vs. 対照群 (ITT) の OS (Kaplan-Meier 曲線)

標準治療には ICI 及びドセタキセルが混在していることから、副次評価項目として、ICI を投与された患者とドセタキセルを投与された患者のそれぞれの部分集団における本品併用群と治療薬単独群の OS が評価された。多重性を避けるため、副次評価項目の検定は階層的に行われ、主要評価項目の達成が確認された後に行われた。

② 副次評価項目：OS（本品+ICI 併用群 vs ICI 単独群）

本品+ICI 併用群 (n=70) と ICI 単独群 (n=71) の比較評価が実施された (図 5)。本品+ICI 併用群及び ICI 単独群の OS の中央値はそれぞれ 19.0 か月 (95%CI: 10.6~28.2 か月) 及び 10.8 か月 (95%CI: 8.3~17.6 か月) で、ICI 単独群に対する本品+ICI 併用群のハザード比は 0.63 (95%CI: 0.42~0.95、P=0.024) であった。

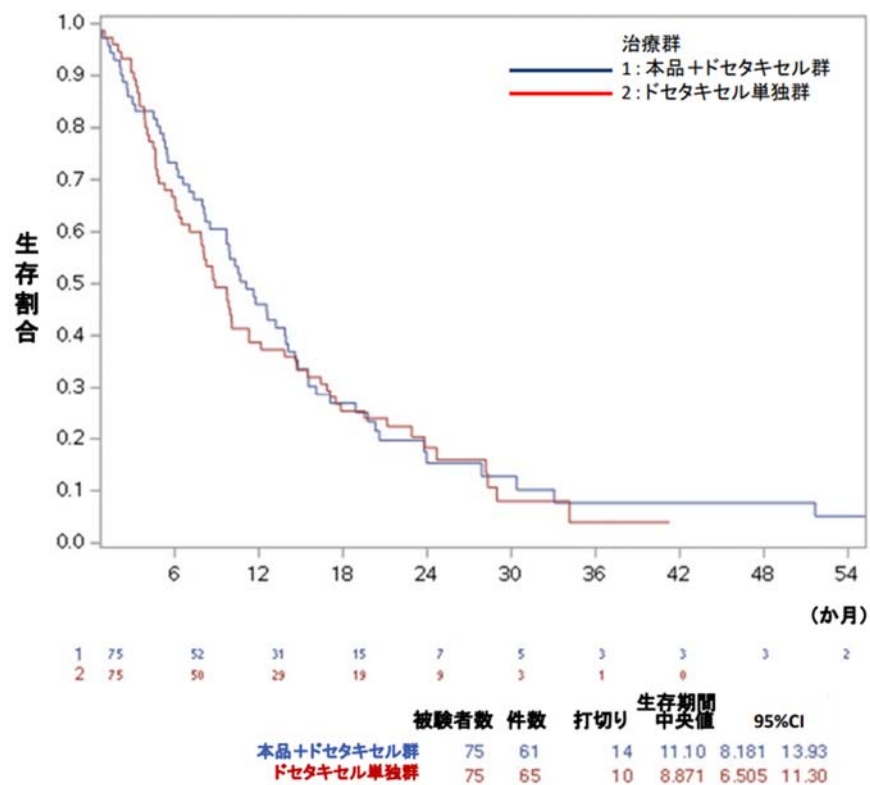


	本品+ICI 併用群 (n = 70)	ICI 単独群 (n = 71)
OS 中央値、か月	19.0	10.8
95%CI、か月	10.6, 28.2	8.3, 17.6
ログランク検定に基づく P 値	P = 0.024	
ハザード比 (95%CI)	0.63 (0.42; 0.95)	

図 5 本品+ICI 併用群 vs. ICI 単独群の OS (ITT) (Kaplan-Meier 曲線)

③ 副次評価項目：OS (本品+ドセタキセル併用群 vs ドセタキセル単独群)

本品+ドセタキセル併用群 (n=75) とドセタキセル単独群 (n=75) との比較評価が実施された (図 6)。本品+ドセタキセル併用群及びドセタキセル単独群の OS の中央値は、それぞれ 11.1 か月 (95%CI : 8.2~13.9)、及び 8.9 か月 (95%CI : 6.5~11.3) で、ドセタキセル単独群に対するドセタキセル+本品群のハザード比は 0.88 (95%CI : 0.61~1.26、P=0.469) であった。

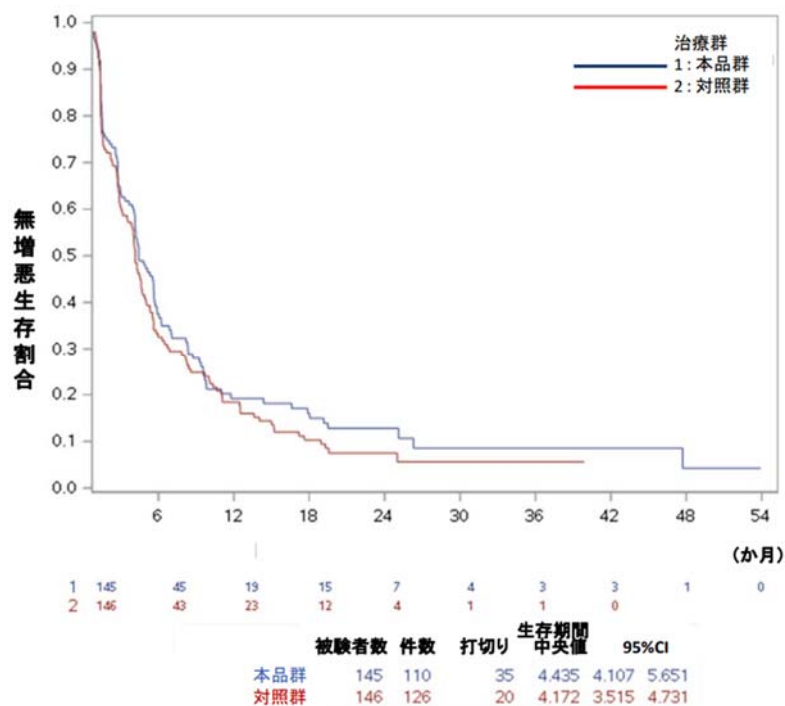


	本品+ドセタキセル併用群 (n = 75)	ドセタキセル単独群 (n = 75)
OS 中央値、か月	11.1	8.9
95%CI、か月	8.2; 13.9	6.5; 11.3
ログランク検定に基づく P 値	P = 0.469	
ハザード比 (95%CI)	0.88 (0.61; 1.26)	

図 6 本品+ドセタキセル併用群 vs. ドセタキセル療法群 (ITT) (Kaplan-Meier 曲線)

④ 副次評価項目：PFS（本品群 vs 対照群）

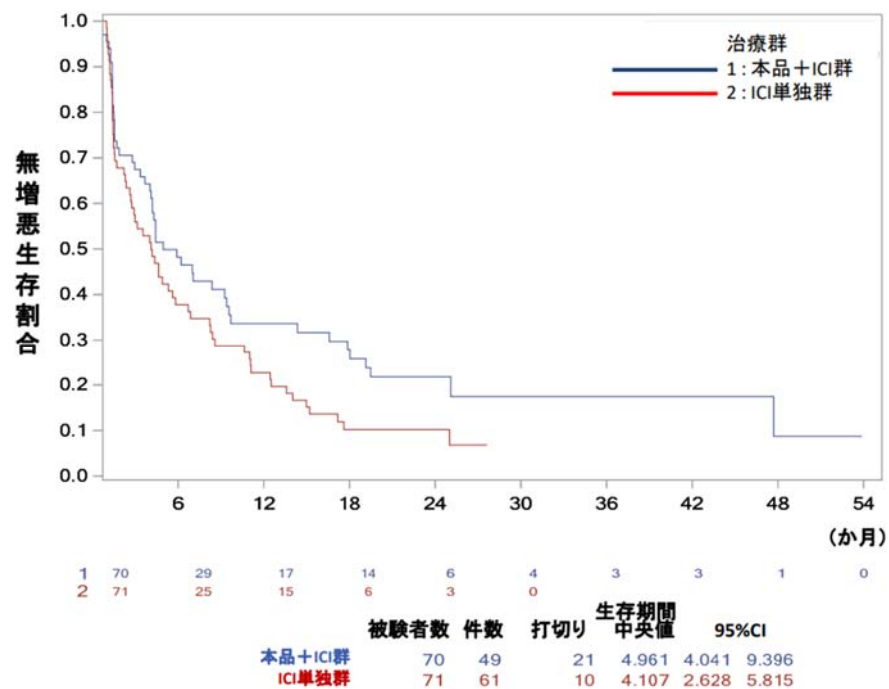
ITT 解析集団における PFS については図 7 のとおりとなり、本品群及び対照群の中央値はそれぞれ 4.4 か月（95%CI：4.1～5.7）及び 4.2 か月（95%CI：3.1～4.7）で、対照群に対する本品群のハザード比は 0.91（95%CI：0.70～1.18、P = 0.458）であった。



	本品群 (n = 145)	対照群 (n = 146)
PFS 中央値、か月	4.4	4.2
95%CI、か月	4.1; 5.7	3.5; 4.7
ログランク検定に基づく P 値	P = 0.458	
ハザード比 (95%CI)	0.91 (0.70; 1.18)	

図 7 本品群 vs. 対照群 (ITT) の PFS (Kaplan-Meier 曲線)

また、関連する探索的解析として ICI が投与された部分集団における PFS の解析が行われ、結果は図 8 のとおりとなった。



ハザード比 = 0.703 (0.481; 1.027) 、ログランク検定に基づく P = 0.066

図 8 本品+ICI 併用群 vs. ICI 単独群の PFS (Kaplan-Meier 曲線)

⑤ 副次評価項目：奏効率

本品群の 128 例/145 例 (88%) と、ベースライン後に少なくとも 1 回の CT スキャンを行った対照群の 134 例/146 例 (92%) で、奏効率 (Overall Response Rate、以下「ORR」という。) の解析を行った (表 4)。ORR は、本品群及び対照群において、それぞれ 19.3% (28 例/128 例、95%CI : 13.2~26.7) 及び 18.5% (27 例/134 例、95%CI : 12.6~25.8) であった。なお、完全奏効が認められた患者 (本品群 4 例と対照群 1 例) はいずれも ICI で治療された患者であった。

表 4 奏効率 (ITT 群)

	本品群 (n = 128)	対照群 (n = 134)
最良総合効果(BOR), n (%)		
完全奏功(CR)	4 (2.8)	1 (0.7)
部分奏功(PR)	24 (16.6)	26 (17.8)
安定(SD)	71 (49.0)	68 (46.6)
進行(PD)	26 (17.9)	37 (25.3)
評価不能(NE)	3 (2.1)	2 (1.4)
奏効数(ORR : CR + PR)	28	27
奏効率(%) (95% CI)	19.3 (13.2, 26.7)	18.5 (12.6, 25.8)
奏効率の差(%) (95% CI)	0.82 (-8.38, 10.09)	
両側 P 値	0.859	

また、関連する探索的解析として、ICI が投与された部分集団における奏効率の解析が行われた。本品+ICI 併用群における奏効率は 22.9% (95%CI : 13.7~34.4)、ICI 単独群における奏効率は 21.1% (95%CI : 12.3~32.4) であり、完全奏効を示した患者は、本品+ICI 併用群で 4 例、ICI 単独群では 1 例のみであった (表 5)。

表 5 ICI 併用群における奏効率 (ITT 集団)

	ICI+TT フィールド併用群 (n = 70)	ICI 単独群 (n = 71)
最良総合効果(BOR)、n (%)		
完全奏効(CR)	4 (5.7)	1 (1.4)
部分奏効(PR)	12 (17.1)	14 (19.7)
安定(SD)	28 (40.0)	30 (42.3)
進行(PD)	17 (24.3)	21 (29.6)
評価不能(NE)	2 (2.9)	0
欠測	7 (10.0)	5 (7.0)
奏効数(ORR : CR+PR)	16	15
奏効率(%) (95%CI)	22.9 (13.7, 34.4)	21.1 (12.3, 32.4)
奏効率の差(%) (95%CI)	1.73 (-12.2, 15.87)	
両側 P 値	0.804	

⑥ 副次評価項目：QOL

QOL について、LC13 (肺癌) 追補版と EORTC QLQ-C30 質問票を用いて、各値の平均値、標準偏差、ベースラインからの変化量及び変化率を算出し、54 週まで比較した。QOL スコアの変化は、項目に応じて、10 ポイント未満の場合は安定、10 ポイント以上の場合は低下又は改善と定義した。すべての項目について本品群と対照群とで明確な差異はなかった。

デバイスを持ち運ぶことで影響を受ける可能性のある身体機能や社会的機能を含む一般的尺度のいずれにおいても、群間差はなかった。さらに、全身症状の尺度のいずれにおいても、群間差はなかった。全身症状の尺度において認められた症状のほとんどは、ICI 又はドセタキセル投与における既知の副作用と考えられた。肺症状の尺度においても群間差はなかった。これらの症状は、原発性肺癌に関連する可能性が最も高く、ICI 投与、ドセタキセル投与及び本品との関連は否定的であった。

54 週の評価期間を通して、少数例において、日常役割機能 (両群)、社会的機能 (両群)、QLQ C-30 呼吸困難 (本品群)、咳 (対照群) の尺度がベースラインから 10~15 ポイント減少したものの、それ以外の尺度は、ベースラインからの変化が 10 ポイント未満であり QOL は安定していた。すべての尺度について、両群間で明確な差異は認められなかった。

⑦ 副次評価項目：本品+ICI 併用群を ICI の種類別に解析した際の OS 及び PFS

本臨床試験におけるICIは、ニボルマブ、アテゾリズマブ又はペムブロリズマブのうち、いずれか一つを治験担当医師が選択した。使用されたICIの種類は表6のとおりであった。

表 6 患者に使用された ICI の種類

治療群	使用されたICI*の種類			
	ニボルマブ	アテゾリズマブ	ペムブロリズマブ	計
本品+ICI併用群	68% (48/71)	20% (14/71)	13% (9/71)	71
ICI単独群	55% (38/69)	29% (20/69)	16% (11/69)	69
計	61% (86/140)	24% (34/140)	14% (20/140)	140

*ドセタキセル+本品群に無作為化された2例がICIを受けた：1例はニボルマブ、1例はペムブロリズマブを受けた。ICI単独群の1例は、ドセタキセルを受けた。

本品と各種 ICI（ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ）を併用した場合の OS 及び PFS の追加解析を各治療群で行ったところ、以下のいずれの部分集団においても、本品+ICI 併用群と ICI 単独群との間で明確な差異はなかった。

- 本品+ニボルマブ併用群 vs. ニボルマブ単独群
- 本品+ペムブロリズマブ併用群 vs. ペムブロリズマブ単独群
- 本品+アテゾリズマブ併用群 vs. アテゾリズマブ単独群

2) 安全性評価結果

安全性解析対象集団において、265 例/282 例（94%）に少なくとも 1 件の有害事象が認められ、141 例/282 例（50%）でグレード 3～4 の有害事象が認められた。試験群間でグレード 3～4 の有害事象の発現割合に明確な差異はなかった。

本臨床試験において主に（10%以上の患者で）報告された有害事象を表 7 に示す。

表 7 主に報告された有害事象*[n(%)]

有害事象	本品群			対照群			両群全体 (n = 282)
	本品+ ドセタキセル (n = 70)	本品+ICI (n = 71)	全体 (n = 141)	ドセタキセル (n = 72)	ICI (n = 69)	全体 (n = 141)	
疲労	21 (30.0)	17 (23.9)	38 (27.0)	30 (41.7)	25 (36.2)	55 (39.0)	93 (33.0)
筋骨格痛	25 (35.7)	24 (33.8)	49 (34.8)	23 (31.9)	16 (23.2)	39 (27.7)	88 (31.2)
貧血	16 (22.9)	17 (23.9)	33 (23.4)	23 (31.9)	11 (15.9)	34 (24.1)	67 (23.8)
呼吸困難	15 (21.4)	12 (16.9)	27 (19.1)	21 (29.2)	14 (20.3)	35 (24.8)	62 (22.0)
皮膚炎	26 (37.1)	32 (45.1)	58 (41.1)	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)	61 (21.6)
咳嗽	13 (18.6)	12 (16.9)	25 (17.7)	14 (19.4)	18 (26.1)	32 (22.7)	57 (20.2)
下痢	13 (18.6)	12 (16.9)	25 (17.7)	12 (16.7)	14 (20.3)	26 (18.4)	51 (18.1)
悪心	17 (24.3)	10 (14.1)	27 (19.1)	10 (13.9)	13 (18.8)	23 (16.3)	50 (17.7)
白血球減少症	19 (27.1)	3 (4.2)	22 (15.6)	21 (29.2)	5 (7.2)	26 (18.4)	48 (17.0)
食欲不振	11 (15.7)	12 (16.9)	23 (16.3)	13 (18.1)	10 (14.5)	23 (16.3)	46 (16.3)
肺炎	12 (17.1)	9 (12.7)	21 (14.9)	13 (18.1)	12 (17.4)	25 (17.7)	46 (16.3)
局所浮腫	14 (20.0)	6 (8.5)	20 (14.2)	15 (20.8)	9 (13.0)	24 (17.0)	44 (15.6)
呼吸器感染症	7 (10.0)	14 (19.7)	21 (14.9)	5 (6.9)	18 (26.1)	23 (16.3)	44 (15.6)
脱毛症	13 (18.6)	0	13 (9.2)	24 (33.3)	2 (2.9)	26 (18.4)	39 (13.8)
疼痛	9 (12.9)	9 (12.7)	18 (12.8)	16 (22.2)	4 (5.8)	20 (14.2)	38 (13.5)
便秘	12 (17.1)	4 (5.6)	16 (11.3)	12 (16.7)	6 (8.7)	18 (12.8)	34 (12.1)
掻痒症	12 (17.1)	11 (15.5)	23 (16.3)	1 (1.4)	8 (11.6)	9 (6.4)	32 (11.3)
肝酵素上昇	4 (5.7)	9 (12.7)	13 (9.2)	6 (8.3)	11 (15.9)	17 (12.1)	30 (10.6)
低アルブミン血症	7 (10.0)	4 (5.6)	11 (7.8)	9 (12.5)	10 (14.5)	19 (13.5)	30 (10.6)
嘔吐	8 (11.4)	6 (8.5)	14 (9.9)	7 (9.7)	9 (13.0)	16 (11.3)	30 (10.6)
低カリウム血症	11 (15.7)	5 (7.0)	16 (11.3)	9 (12.5)	4 (5.8)	13 (9.2)	29 (10.3)
低ナトリウム血症	7 (10.0)	5 (7.0)	12 (8.5)	7 (9.7)	10 (14.5)	17 (12.1)	29 (10.3)

* CTCAE 第 5.0 版による、本臨床試験で主に（10%以上の患者）報告された有害事象（安全性集団）

また、本品を使用した患者のうち 97 例/141 例（68.8%）に機器関連の有害事象が認められた（表 8）。機器関連の有害事象のうち 90 例は皮膚関係の有害事象であり、これはトランスデューサーアレイの皮膚への貼付を原因とする既知の有害事象であった。グレード 3 の有害事象及び重篤な有害事象のうち皮膚関係以外の有害事象は、「疼痛」及び「気管支胸膜瘻」であり、それぞれ 1 例ずつ認められた。

表 8 本品が関連したと考えられる有害事象[n(%)]

CTCAE グレード	本品+ICI (n = 71)			本品+ドセタキセル (n = 70)		
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード1	グレード2	グレード3
機器関連有害事象	25 (35.2)	21 (29.6)	3 (4.2)	20 (28.6)	23 (32.9)	5 (7.1)
皮膚に関する機器関連有害事象	24 (33.8)	21 (29.6)	1 (1.4)	18 (25.7)	21 (30.0)	5 (7.1)
重篤な機器関連有害事象	0	0	1 (1.4)	0	2 (2.8)	1 (1.4)
死亡に至った機器関連有害事象	0	0	0	0	0	0
(以下、器官別大分類)						
一般・全身障害及び投与部位の状態						
・疼痛	0	1(1.4)	1(1.4)	0	1(1.4)	0
感染症及び寄生虫症						
・皮膚感染症	0	0	0	1(1.4)	1(1.4)	1(1.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
・気管支胸膜瘻	0	0	1(1.4)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
・水泡	0	0	0	1(1.4)	1(1.4)	0
・皮膚炎	18(25.4)	12(16.9)	1 (1.4)	12(17.1)	11(15.7)	2 (2.9)
・水泡性皮膚炎	0	0	0	1(1.4)	0	0
・紅斑	1(1.4)	1(1.4)	0	3(4.3)	2(2.9)	0
・掻痒症	7(9.9)	3(4.2)	0	5(7.1)	2(2.9)	1(1.4)
・発疹	6(8.5)	2(2.8)	0	1(1.4)	3(4.3)	0
・斑状丘疹状皮疹	1(1.4)	1(1.4)	0	2(2.9)	5(7.1)	0
・皮膚反応	2(2.8)	0	0	0	1(1.4)	0
・皮膚潰瘍	4(5.6)	3(4.2)	0	0	4(5.7)	1(1.4)

3) TT フィールド療法の使用状況が転帰に及ぼす影響

本品の 1 日当たりの使用時間については、過去に実施されたオブチュージオの膠芽腫を対象とした臨床試験の結果に基づいて平均 18 時間（月平均使用率 75%）以上と設定されていたものの、これを達成できた患者は、本品+ICI 併用群で 19.7%、本品+ドセタキセル併用群で 25.7%であった。胸部にトランスデューサーアレイを装着することは、頭部に装着する場合より、治療コンプライアンスを維持することがより難しいことが推測された。

本品+ICI 併用群 71 例において、TT フィールドの月平均使用率は 0.4～94.7%の間に分布しており、平均値は 52.3%（1 日平均で 12.5 時間に相当）であった。一方ドセタキセル+本品併用群 70 例の TT フィールドの月平均使用率は 4.0～92.7%の間に分布し、平均値は 56.8%（1 日平均で 13.6 時間に相当）であった。このような結果を踏まえ、カットオフ値を 50%（1 日平均で 12 時間に相当）として追加解析が実施された（図 9）。

本品群において、本品の月平均使用率が 50%以上の患者及び 50%未満の患者の OS 中央値はそれぞれ 14.1 か月及び 12.6 か月であり、月平均使用率が 50%未満の患者と比較して 50%以上の患者で OS が延長する傾向にあった。

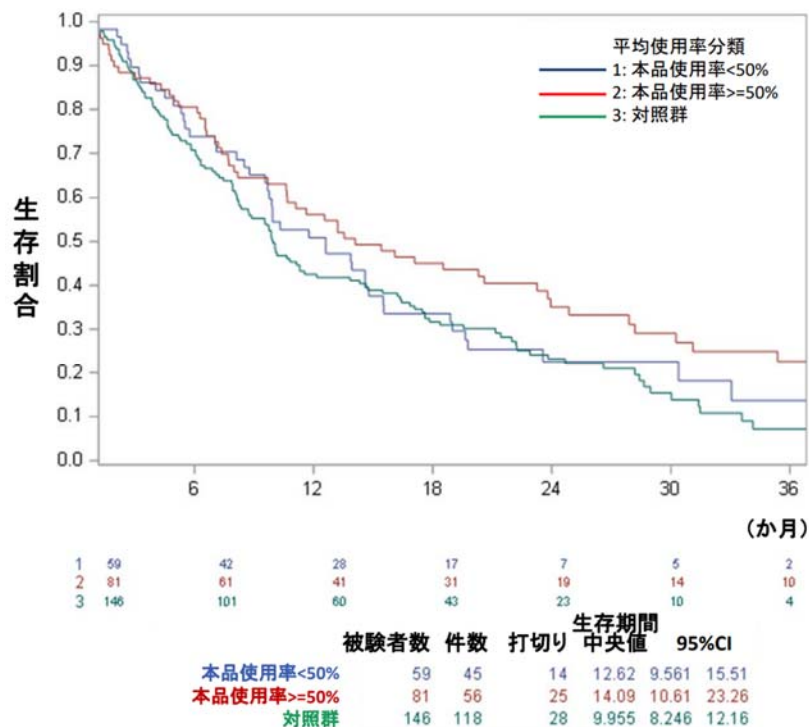


図9 本品群のうち本品使用率 50%以上及び未満の OS の解析結果

また、本品群の安全性に関しては、「月平均使用率 50%未満」及び「月平均使用率 50%未満」のサブグループに分けて考察された。標準化⁵された SAE 発生率は、「月平均使用率が 50%未満」では 2.5%、「月平均使用率が 50%以上」では 1.93%であった。また、標準化されたグレード 3～4 の AE 発生率は、「月平均使用率が 50%未満」では 2.9%、「月平均使用率が 50%以上」では 2.17%であった。以上から、使用時間が長いほど有害事象発生率が高まる傾向は確認されなかった。

<総合機構における審査の概略>

(1) 外国で実施した臨床試験の本邦への外挿性について

外国で実施した本臨床試験の本邦への外挿性について、申請者は以下の通り説明した。

本臨床試験は外国において実施された臨床試験であるものの、以下の理由から本臨床試験の結果を本邦に外挿可能である。

- 人種による体格差が以下の解析から有効性及び安全性に及ぼす影響が小さいと考えられること。
 - 日本人の平均的な BMI は、年齢階層別で男性は 22.9～24.7、女性は 21.0～23.1 に分布しており⁶、本臨床試験の患者（本品使用群）のベースライン BMI 値である 24.7 に対して低い。

⁵ 標準化された AE 発生率とは、各サブグループの平均治療期間で除した AE 発生率である。

- 本臨床試験の結果のうち、本品治療群の OS 及び PFS 並びに有害事象の発現割合について、BMI<25 と BMI≥25 の違いにより層別解析を行ったところ、有意差がなかった。
- NSCLC の治療体系について、国内外で本質的な違いがないこと。
- 既承認品であるオプチューンジオを用いた膠芽腫治療領域における TT フィールド療法について日本人特有の安全性上の懸念は認められないこと。

総合機構は、人種による体格差に関する検討結果、国内外における NSCLC の治療体系の同等性及び既承認品の安全性情報を踏まえ、外国で実施した本臨床試験の結果を本邦に外挿して問題ないとする申請者の見解は受入れ可能と考える。

(2) 有効性及び安全性について

1) 有効性評価結果について

① 併用する標準治療について

本臨床試験の主要評価項目は達成されたものの、標準治療には ICI 及びドセタキセルの 2 種類の薬物療法が混在しており、副次評価項目である標準治療薬別での有効性は異なる傾向が認められたことから、本品の有効性については、慎重に判断する必要があると考える。併用する薬剤毎の本品の有効性について、申請者は以下のとおり説明した。

本臨床試験の副次評価項目である標準治療別の OS の結果について、本品と ICI を併用することで OS に有意差が見られた。本品とドセタキセルの併用においては OS 中央値に有意差がなかったものの、2.2 か月延長していたことから、本品とドセタキセルを併用することの臨床的意義がある。

総合機構は、この説明を踏まえ、ドセタキセルを投与された部分集団における PFS の解析結果の追加提出を求めることに加え、ICI を投与された集団とドセタキセルを投与された集団との間で本品併用の有効性の結果に差が生じた原因について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

ドセタキセルを投与された部分集団において、本品＋ドセタキセル併用群及びドセタキセル単独群の PFS の中央値はそれぞれ 4.2 か月 (95%CI : 2.8～5.6 か月)、及び 4.2 か月 (95%CI : 3.1～5.0 か月) であり、ドセタキセル単独群に対する本品＋ドセタキセル群のハザード比は 1.15 (95%CI : 0.78～1.65、P=0.45) であった (図 10)。

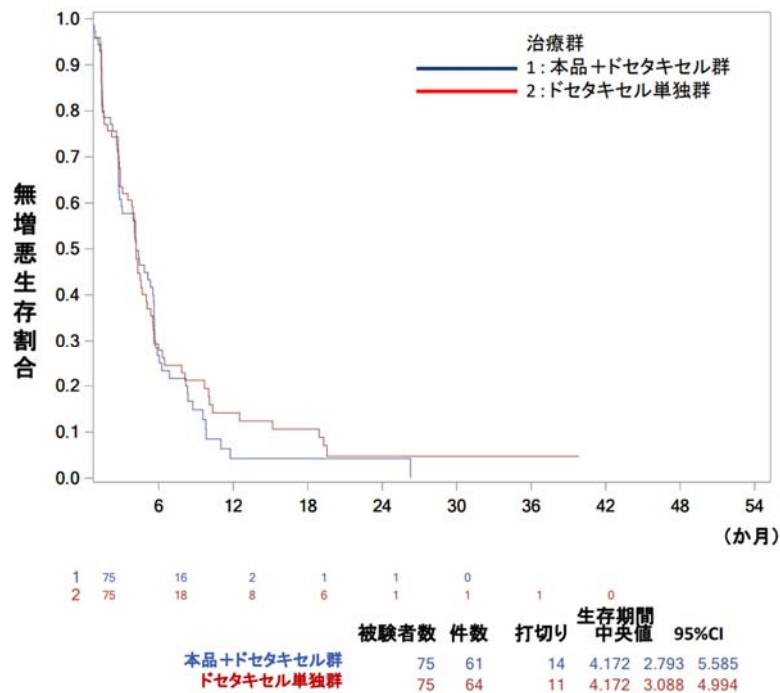


図 10 ドセタキセル+TT フィールド併用群 vs. ドセタキセル単独群の PFS
(Kaplan-Meier 曲線)

また、ICI を投与された集団とドセタキセルを投与された集団との間で本品併用の有効性の結果に差が生じたことについては、本品及びドセタキセルの主な作用機序は微小管の働きに影響を与え細胞分裂を阻害するものであり、一部重複することが原因である可能性がある。

総合機構は、本臨床試験の結果及び作用機序に関する考察を踏まえ、以下のとおり判断した。

副次評価項目のうち、本品+ICI 併用群及び ICI 単独群の OS の中央値はそれぞれ 19.0 か月 (95%CI : 10.6~28.2 か月) 及び 10.8 か月 (95%CI : 8.3~17.6 か月) で、ICI 単独群に対する本品+ICI 併用群のハザード比は 0.63 (95%CI : 0.42~0.95、 $P=0.024$) であり、本品と ICI の併用については上乗せ効果が確認された。一方で、本品+ドセタキセル併用群及びドセタキセル単独群の OS の中央値は、それぞれ 11.1 か月 (95%CI : 8.2~13.9)、及び 8.9 か月 (95%CI : 6.5~11.3) で、ドセタキセル単独群に対するドセタキセル+本品群のハザード比は 0.88 (95%CI : 0.61~1.26、 $P=0.469$) であり、仮説検定におけるハザード比が 0.75 であることを踏まえると、明確な差が認められなかった。また、追加で提出された PFS の部分集団解析においても本品とドセタキセルとの併用効果が期待できるような結果は認められなかった。申請者が説明するとおり、本品及びドセタキセルの主たる作用機序について微小管の働きに影響を与え細胞分裂を阻害するという点で重複しており、このことがドセタキ

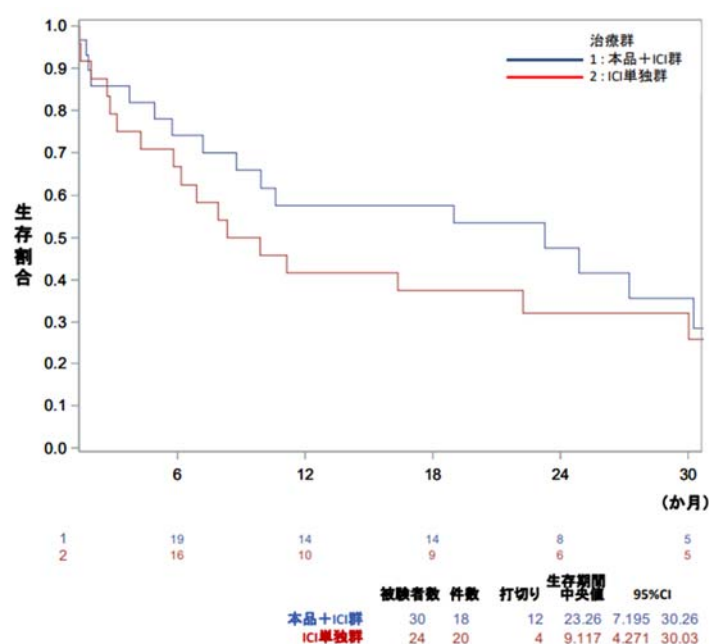
セル併用時の本品の有効性に影響を与えたと考えられる。以上から総合機構は、専門協議における議論も踏まえ、本品とドセタキセルとの併用については、現時点のデータのみでは有効性があることが十分に示されていないと考える。

② 転移性の患者に対して局所治療を行うことの臨床的意義について

本品は、主に遠隔転移を有する NSCLC を対象とする一方で、胸部に対する局所的な治療を行う機器であることから、総合機構は、遠隔転移を有する NSCLC 患者に対して胸部の局所治療を行うことの臨床的意義について申請者に説明を求めた。

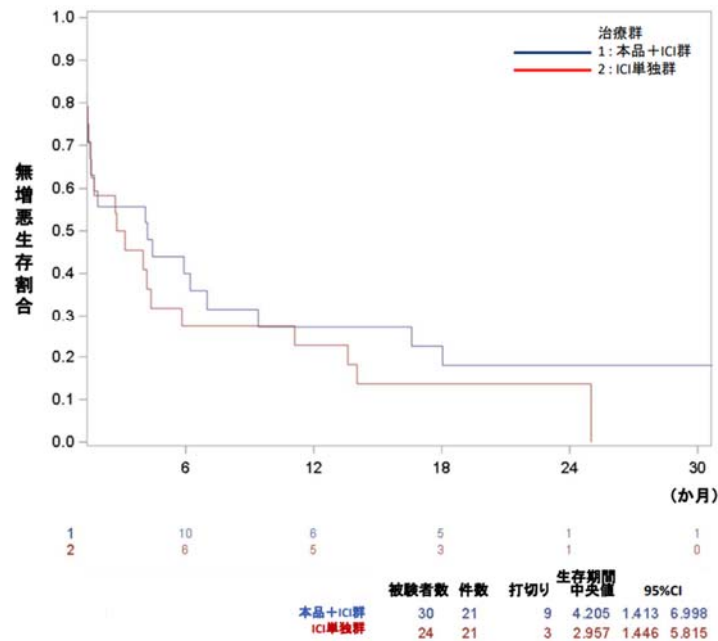
申請者は以下のとおり説明した。

本臨床試験登録時に遠隔転移を有していた患者集団において、本品+ICI 併用群及び ICI 単独群の OS 及び PFS の追加解析を行った結果はそれぞれ図 11 及び図 12 のとおりであった。



ハザード比=0.785 (0.392; 1.573)、ログランク検定に基づく P=0.3699

図 11 非照射領域に遠隔転移を有する患者の OS
(本品+ICI 併用群 vs. ICI 単独群) (Kaplan-Meier 曲線)



ハザード比= 0.821 (0.438; 1.538)、ログランク検定に基づく P = 0.5237

図 12 非照射領域に遠隔転移を有する患者の PFS
(本品+ICI 併用群 vs. ICI 単独群) (Kaplan-Meier 曲線)

組入れ時点において非照射領域にある 1 つ以上の臓器（リンパ節、骨、副腎、腎臓、膵臓、大網/腹膜、直腸及びその他の臓器）に遠隔転移を有する患者を追加解析の対象に含めた。患者数は限定的であったものの（54 例）、本品+ICI 併用群の方で OS 及び PFS のいずれについても中央値が延長しており、本品+ICI 併用群の治療効果が確認された。

遠隔転移を有する NSCLC 患者に対して本品を適用する臨床的意義について、専門協議における議論も踏まえ、総合機構は以下とお判断した。

本品の使用において、胸部以外に存在する原発性又は転移性の癌病巣に対しては TT フィールドが照射されないため、本品による当該癌病巣の癌細胞の増殖抑制作用は直接的には発揮されない。一方、本品の照射対象となる NSCLC 病巣が予後決定に大きく寄与すると判断される患者においては本品による治療効果は期待でき、また申請者の説明のとおり、本品の非照射領域に遠隔転移を有する患者においても本品の有効性は確認されていることから、本品の臨床的意義はあると判断した⁶。

2) 安全性評価結果について

申請者は、前述の表 8 のとおり主な機器関連有害事象は皮膚に関連する事象であり、既知の有害事象であると説明した。また、皮膚に関連しない機器関連のグレード 3 及び重篤な有

⁶ 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：43 頁参照）

害事象として、疼痛及び気管支胸膜瘻がそれぞれ1例1件発生した。

総合機構は、発生した疼痛及び気管支胸膜瘻の詳細情報を求めた。また、皮膚に関連する事象については本品の治療の継続性に影響を及ぼす可能性があることから、予定している皮膚トラブルの対策の具体的な内容について説明を求めた。

申請者は疼痛及び気管支胸膜瘻について、以下のとおり回答した。

疼痛の1例は、2020年10月23日に本品による治療を開始し、同日に胸部に非重篤なグレード3の疼痛が発生したが、転帰は回復であった。治験責任医師は被験機器との因果関係ありと判定した。これについて申請者としては、NSCLCの治療歴及び胸部周辺の前回のNSCLCの手術に起因すると考え、被験機器との関連を否定できると考えた。

気管支胸膜瘻の1例は、2018年11月19日に本品による治療を開始し、2019年1月4日に重篤なグレード3の気管支胸膜瘻が発生した。転帰は回復であった。報告医師は因果関係の可能性ありと評価した。これについて申請者としては、瘻孔形成は胸部悪性腫瘍の既知の合併症であり、免疫介在性事象及び腫瘍内の炎症亢進はニボルマブに関連することが知られており、本品による治療ではそのような機序は報告されていないため、当該事象は本品に関連する可能性は低く、NSCLCの既往歴、胸部領域のNSCLC合併症に対する過去の外科手術と明らかに関連していると考えた。

また、皮膚に関連する有害事象の対策として以下のような計画を策定しており、管理可能である旨を回答した。

- 皮膚ケアプロトコルの作成：添付文書及び取扱説明書において、皮膚ケアの準備及び管理に関するガイドラインを含め、情報提供を行う。
- トレーニング及び教育：患者及び医療従事者は、トランスデューサーアレイの配置、皮膚のモニタリング、皮膚反応の早期管理に関するトレーニングを受講する。トレーニングは認定された職員が行う。
- 市販後モニタリング：申請者は、安全性監視の一環として、皮膚関連の有害事象及び治療遵守の定期的な市販後モニタリングを実施する。

機構は、本品+ICI併用群においてICI単独群に比べて有害事象の発生割合が高い項目について、本品に起因する医薬品の副作用の増強の有無について説明を求めた。

申請者は、本品+ICI併用群においてICI単独群に比べて有害事象の発生割合が高かった事象を表9のとおり列挙した。

表9 ICI + 本品併用群で発生率が高かった有害事象 [n(%)]

有害事象	ICI+本品併用群 (n = 71)	ICI 単独群 (n = 69)
筋骨格痛	24 (33.8)	16 (23.2)
貧血	17 (23.9)	11 (15.9)
拒食症	12 (16.9)	10 (14.5)
疼痛	9 (12.7)	4 (5.8)
低カリウム血症	5 (7.0)	4 (5.8)
頭痛	8 (11.3)	7 (10.1)
睡眠障害	3 (4.2)	2 (2.9)
感染症	5 (7.0)	1 (1.4)
COVID-19	5 (7.0)	4 (5.8)
胸水	4 (5.6)	2 (2.9)
嚥下障害	4 (5.6)	1 (1.4)
高血糖	4 (5.6)	3 (4.3)
知覚異常	4 (5.6)	2 (2.9)
血小板減少症	3 (4.2)	1 (1.4)

申請者は、これらについては使用された ICI の欧米における添付文書に報告されているものと一致しており、既知の有害事象プロファイルの範囲内であることを説明した。

- 非常に多い（10%以上）：筋骨格痛、貧血、食欲不振、頭痛
- 一般的（1%以上～10%未満）：低カリウム血症、嚥下困難、高血糖、血小板減少、知覚異常、胸水貯留

総合機構は、専門協議における議論も踏まえ、本品の安全性に関する申請者の説明を受入れ可能と判断した。

3) 本品の有効性及び安全性について

有効性に関して、本臨床試験の主要評価項目である OS については、本品群の対照群に対する統計学的に有意な延長が認められた。副次評価項目のうち、本品と ICI との併用については、本品の上乗せ効果が確認された一方で、本品とドセタキセルとの併用については、明確な差が認められず、PFS についても併用効果が確認できなかったことから、本品の有効性が示されておらず、受入れ困難と判断した。安全性に関しては、機器関連の有害事象は皮膚に関する既知の事象であり、管理可能なものであった。本品+ICI 併用群において、ICI の副作用を増強させるような傾向も確認されなかったことから、本品の安全性は臨床上受け入れ可能と判断した。

本臨床試験において、本品の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して実施される化学療法には、限られた効果しか認められていない現状がある。このような背景を踏まえると、ICI と併用することで本品による OS での上乗せ効果が認められ、安全性においても大きな懸念のない本品の有用性は高く、本品を NSCLC の新しい治療法として国内の臨床現場に導入する意義はあり、総合機

構は判断した。

(3) 本品の使用時間について

申請者は本品の使用時間について以下のとおり説明した。

副次評価項目において、月平均使用率 50%（1 日平均で 12 時間に相当）を閾値として解析を実施したところ、月平均使用率と有効性の結果には正の相関関係があることが推測された。ICI 併用群 71 名において、月平均使用率の平均値は 52.3%（1 日平均で 12.5 時間に相当）であったことを踏まえ、推奨使用時間を 12 時間/日とする。

総合機構は、以下の理由から、推奨使用時間を 18 時間/日とするよう申請者に伝達した。

- 本臨床試験は「平均して 1 日当たり少なくとも 18 時間継続する」と規定して実施されたこと。
- 本品の作用機序を踏まえると長時間使用するほど効果が期待でき、オプチュンジオにおいては OS 及び PFS と機器使用時間との間に正の相関が確認されていること^{vi, vii}。
- 使用時間を 18 時間/日と設定した本臨床試験において結果的に半数程度が約 12 時間/日の使用となり、実臨床において初めから 12 時間を推奨してしまうと実際はさらに短い使用時間となることが懸念されること。
- 安全性に関して、使用時間が長いほど有害事象発生率が高まるといった傾向は確認されなかったこと。

申請者は、総合機構の見解を踏まえて、推奨使用時間に関して「原則的に 1 日 18 時間以上使用することとし、18 時間使用できない日があっても、平均して 18 時間以上となるよう使用すること。」とすると回答した。総合機構は、専門協議における議論も踏まえ、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

(4) 診療ガイドラインを踏まえた本品の対象患者について

本臨床試験が計画された 2016 年と現在とでは NSCLC に対する標準治療が異なる。また、「(2)①併用する標準治療について」のとおり、本品の有効性が認められたのは本品+ICI 併用群であったことも踏まえ、総合機構は、本邦における本品の対象患者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。

本臨床試験が計画された 2016 年当時では、IV 期 NSCLC でドライバー遺伝子変異/転座陰性の患者に対する標準一次治療は白金系抗悪性腫瘍剤併用療法であり、標準二次治療として ICI 又はドセタキセルが使用されていた。本臨床試験は当時の標準二次治療（ICI 又はドセタキセル）に対する本品の上乗せ効果を検証するために計画された。しかしながら、その後、一次治療としての ICI の有用性が示されてきたことから、標準治療の位置づけが変化し

ため、現在においては、標準二次治療では ICI は PS が 2 の患者を対象に ICI が使用される。

また、肺癌診療ガイドライン（2024 年版）^{viii}で示される位置づけ（図 13）に加え、PS の値によらず何らかの理由（例：患者の希望（免疫関連副作用の恐れ、長期にわたる通院の必要性、経済的な問題等）、医療上の理由（全身状態不良、間質性肺炎の疑い、自己免疫疾患の合併）等）のために一次治療において ICI が使用されず、白金系抗悪性腫瘍剤併用療法のみで治療された場合に、二次治療として ICI 単剤療法を実施することがあり、そのような場合においても本品の使用が検討される可能性がある。

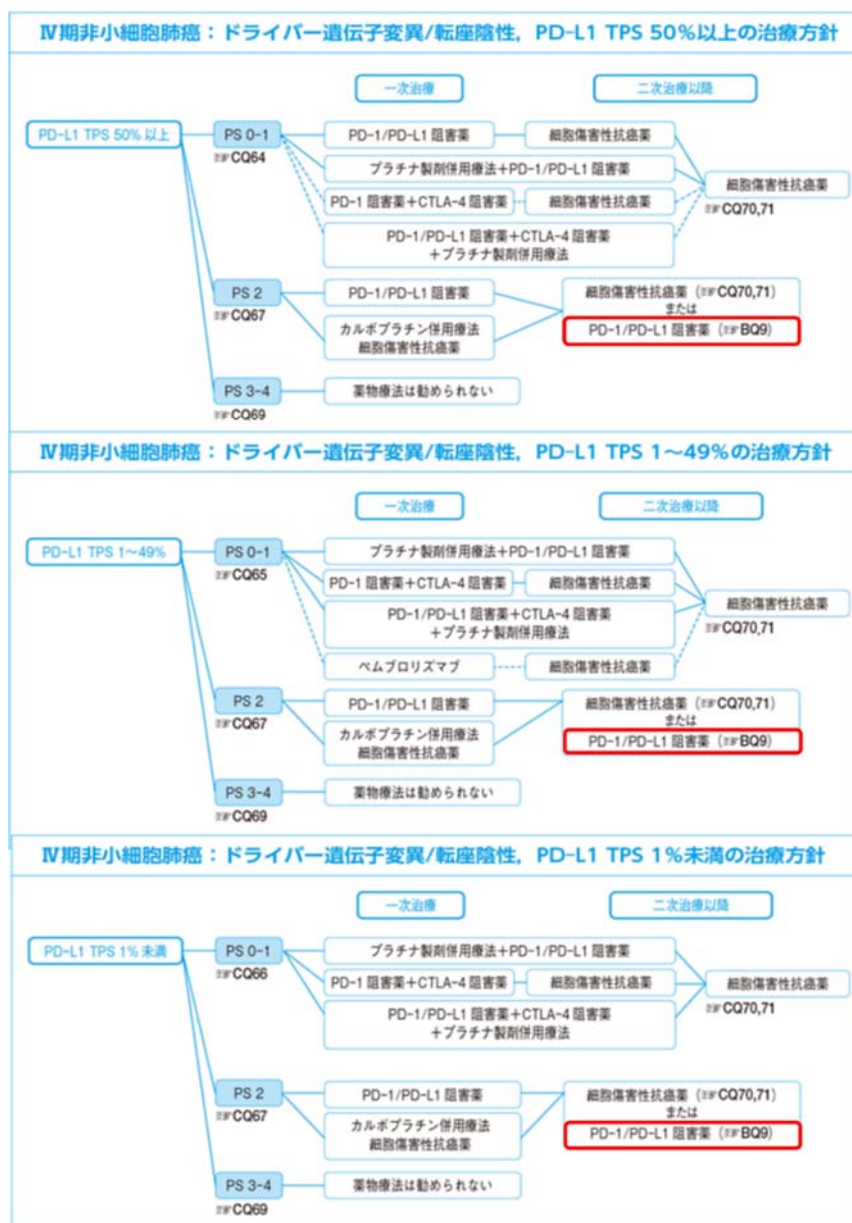


図 13 ドライバー遺伝子変異／転座陰性のIV期 NSCLC の治療方針

総合機構は、現在のステージIVの NSCLC の治療において、標準二次治療として ICI を使

用する患者群は 2016 年当時と比べるとガイドライン上少なくなっているものの、PS2 の患者や、PS によらず患者個別の理由により一次治療で ICI を使用しない場合はあると考えられることから、本品の治療対象となる患者は一定数存在すると考える。

(5) 使用目的又は効果について

本品の申請時の使用目的は「本品は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌と診断された成人患者で、がん化学療法で増悪後の治療に適用される。」であった。総合機構は、本臨床試験の対象患者、「(2)①併用する標準治療について」及び「(4)診療ガイドラインを踏まえた本品の対象患者について」の議論を踏まえ、本品の対象患者がより明確になる表現とするよう申請者に使用目的の修正を求めた。

申請者は、本臨床試験の対象患者及び米国における本品の使用目的の記載を踏まえ、本品の使用目的を以下のとおり修正した。総合機構は、専門協議における議論も踏まえ、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

【使用目的又は効果】（下線部が主な変更点）

本品は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌と診断された成人患者で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で増悪後に、PD-1/PD-L1 阻害剤との併用治療に適用される。

(6) 製造販売後の安全対策

本品は、本邦に初めて導入される NSCLC 治療を対象とした交流電場腫瘍治療システムである。総合機構は、本品は安全性評価結果や手技の観点で特段の懸念がないと考える一方で、遠隔転移も想定される NSCLC の患者から、本品の有効性が期待できる患者を適切に選択する必要があることに加え、肺癌治療に十分な知識と経験のある医師及び施設により、NSCLC の標準治療及び本品に起因する皮膚障害への対応も含めたフォローアップを適切に実施できることが重要と考える。また、患者の選択については、今後の治療成績を踏まえて継続的に検討することも重要と考える⁷。したがって、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、以下の点に関する対策として、本品に関する適正使用指針が必要であると考え。

- ① 肺癌の診療及び治療に精通し、十分な知識と経験のある医師により、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保可能な対象患者を適切に選択できること。
- ② 患者の状態を適切に診断でき、有効かつ安全に本品による治療の指導及び患者のフォローアップができるような、知識、技術及び経験を有する医師及び施設にて治療を行うこと。

これらについては、専門協議における議論を踏まえ、関連学会（日本呼吸器学会、日本呼吸器外科学会、日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会）により策定される適正使用指針の遵守及び本品に関するトレーニングの実施が重要となることから、これを承認条件として付すこ

⁷ 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：43 頁参照）

とが妥当と判断した。適正使用指針のうち、医師要件及び施設要件の案は表 10 のとおりである。また、本品のトレーニングを行う講習会に関する計画の案は表 11 のとおりである。

表 10 適正使用指針（案）

関連学会	日本呼吸器学会、日本呼吸器外科学会、日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会
医師要件	• NSCLC に対する PD-1/PD-L1 阻害剤による治療の経験が年間 5 例以上であること • 本品に関する講習会を修了していること
施設要件	• 呼吸器内科、呼吸器外科又は腫瘍内科を標榜している病院であること • 実施医基準を満たす医師が在籍していること • NSCLC に対する PD-1/PD-L1 阻害剤による治療を年間 10 例以上行っていること • 皮膚に関する有害事象が発生した際、当該施設又は連携施設において専門的な対応が可能であること

表 11 講習会に関する計画（案）

• 対面又はウェブでの講習を予定 • ノボキア社のグローバル標準に準拠し、日本の薬事承認内容を反映して、講習及びハンズオンを実施予定 ✓ 講習：TT フィールドの作用機序、非臨床データ、トランスデューサーアレイのレイアウト、臨床試験結果、皮膚有害事象の管理 等 ✓ ハンズオントレーニング：トランスデューサーアレイの装着方法、本体の取扱い方法 等 • 上記内容を理解した医師は、「オプチューンルア情報提供確認書」に署名をし、講習受講者としてノボキア社内のシステムに登録する予定
--

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

申請者は、以下の理由から使用成績調査は不要であると説明した。

本臨床試験において、皮膚反応以外の安全性上の懸念は確認されていない。また、本品と同じ作用機序を有するオプチューンジオは、これまで約 2,000 例の日本人膠芽腫患者で使用されている。重篤ではない軽度から中程度の皮膚反応が最も一般的な機器関連の有害事象であり、新たな安全性に関する懸念は認められていない。化学療法との併用における安全性プロファイルは日本人及び非日本人膠芽腫患者間で一貫しており、TT フィールド療法は明らかな民族差を示さないことが確認されている。以上から、使用成績調査を行う必要はない

と考えている。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本臨床試験における安全性評価結果の結果、有害事象の多くが既知の皮膚障害であり特段の懸念がないこと、本品と動作原理が同様の膠芽腫を対象とした既承認品の国内外での使用実績において、未知の有害事象や日本人特有の有害事象も発生していない。したがって、使用成績調査により、本品に関する新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低いと考えることから、使用成績調査を不要と、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

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)製造販売後の安全対策であり、専門協議の議論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について

本臨床試験により、白金系抗悪性腫瘍剤による治療中又は治療後に進行したステージⅣの NSCLC 患者を対象に、標準治療単独群を比較対照として本品併用群の有効性及び安全性の検証が行われた。本臨床試験の主要有効性評価項目である OS について、本品群の中央値 13.2 か月 (95%CI : 10.3～15.5) に対し、対照群は 9.9 か月 (95%CI : 8.2～12.2)、死亡のハザード比は 0.76 (95%CI : 0.58～0.99) となり、主要評価項目を達成した (ログランク検定に基づく $P = 0.0413$)。

安全性については、重篤な有害事象が評価され、試験群間で発現率に差は認められなかった。機器関連の有害事象は 97 例 (68.8%) に発生したが、大半はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 は 8 例 (5.7%) のみであった。また、97 例のうち 90 例はトランスデューサーアレイの皮膚への貼付に起因する既知の有害事象である皮膚関連の障害であり、薬剤等により対応、管理可能な内容であったことから、臨床上市容と判断した。

主要評価項目は達成したものの、副次評価項目であった標準治療薬別の OS の解析において、本品+ICI 併用群は本品の上乗せ効果が確認されたが、本品+ドセタキセル併用群については明確な群間差が認められなかったことから、本品は ICI との併用において有効性があると判断した。

本品の対象となる白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の標準二次治療成績は良好とは言えない現状を踏まえると、ICI と併用することで OS の改善が認められた本品の有用性は高く、NSCLC の新しい治療法として国内に導入する臨床的意義はあると判断した。

(2) 製造販売後の安全対策

NSCLC 治療領域においては、国内初導入となる交流電場腫瘍治療システムである本品を有効且つ安全に導入するためには、肺癌治療に十分な知識と経験のある医師や医療機関が、本品やその使用方法に関する知識等を習得した上で、局所治療である本品の特性を踏まえた適切な患者選択を行うことが重要と考える。加えて、本品に起因する皮膚関連の障害や本品を在宅使用する患者のフォローアップにも適切に対応できる医療機関において、本品を用いた治療が行われる事が必要であると考え。これらについては、関連学会により策定される適正使用指針の遵守が重要となることから、承認条件として付することが妥当と判断した。

使用成績調査については、本臨床試験成績及び膠芽腫を対象とした既承認品での使用実績を踏まえると、使用成績調査により新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低いと考えられることから、使用成績調査の指定は不要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌と診断された成人患者で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で増悪後に、PD-1/PD-L1 阻害剤との併用治療に適用される。

<承認条件>

非小細胞肺癌の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、適切な患者を選択し、本品の使用方法や治療に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

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。

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。

以上

参考資料

-
- i 国立がん研究センター最新がん統計
(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html)
 - ii 国立がん研究センターがん情報サービス「院内がん登録全国集計」
(<https://jhcr-cs.ganjoho.jp/hbcrtables/>)
 - iii Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
 - iv Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman RS, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, et al. Alternating electric fields (Tumor-Treating Fields therapy) can improve chemotherapy treatment efficacy in non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo. *Semin Oncol.* 2014;41 Suppl 5:S35-41. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.09.007.
 - v 国民健康・栄養調査, BMI の平均値及び標準偏差-年齢階級別, 人数, 平均値, 標準偏差 - 男性・女性, 15 歳以上〔妊婦除外〕, 2019 年
(<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003224178>)
 - vi Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. *JAMA.* 2017;318(23):2306. doi:10.1001/jama.2017.18718
 - vii Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *J Neurooncol.* 2019;141(2):467-473.
 - viii 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 検査編 2024 年版
(<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/>)

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
3 ページ、 6 行目	死亡のハザード比は 0.63 (95%CI : 0.42~0.95) であった (ログランク検定に基づく $P = \underline{0.033}$)。	死亡のハザード比は 0.63 (95%CI : 0.42~0.95) であった (ログランク検定に基づく $P = \underline{0.024}$)。
3 ページ、 9 行目	死亡のハザード比は 0.88 (95%CI : 0.61~1.26) であった (ログランク検定に基づく $P = \underline{0.49}$)。	死亡のハザード比は 0.88 (95%CI : 0.61~1.26) であった (ログランク検定に基づく $P = \underline{0.469}$)。
33 ページ、 16 行目	本品の非照射領域に遠隔転移を有する患者においても本品の有効性は確認されていることから、 <u>適切な患者選択を行うことで</u> 、本品の臨床的意義はあると判断した。	本品の非照射領域に遠隔転移を有する患者においても本品の有効性は確認されていることから、本品の臨床的意義はあると判断した。
38 ページ、 22 行目	本品の有効性が期待できる <u>適用患者</u> を適切に選択する必要があることに加え、肺癌治療に十分な知識と経験のある医師及び施設により、NSCLC の標準治療及び本品に起因する皮膚障害への対応も含めたフォローアップを適切に実施できることが重要と考える。したがって、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、以下の点に関する対策として、本品に関する適正使用指針が必要であると考え。	本品の有効性が期待できる <u>患者</u> を適切に選択する必要があることに加え、肺癌治療に十分な知識と経験のある医師及び施設により、NSCLC の標準治療及び本品に起因する皮膚障害への対応も含めたフォローアップを適切に実施できることが重要と考える。 <u>また、患者の選択については、今後の治療成績を踏まえて継続的に検討することも重要と考える。</u> したがって、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、以下の点に関する対策として、本品に関する適正使用指針が必要であると考え。

なお、訂正による審査結果の変更はない。