

# 小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A の 安全性確認試験

TMC-NO-01

## 実施計画書

### 第 1.6 版

第 1.0 版作成 2020 年 10 月 29 日  
第 1.1 版作成 2021 年 2 月 22 日  
第 1.2 版作成 2021 年 3 月 5 日  
第 1.3 版作成 2021 年 11 月 5 日  
第 1.4 版作成 2022 年 4 月 1 日  
第 1.5 版作成 2023 年 8 月 1 日  
第 1.6 版作成 2024 年 1 月 30 日

### 研究代表医師

東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

### 研究事務局

東京都立小児総合医療センター 検査科 牧本 敦  
東京都立小児総合医療センター 臨床試験科 森川 和彦  
埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科 西川 亮

### 研究実施医療機関

東京都立小児総合医療センター 脳神経外科 井原 哲  
国立成育医療研究センター 小児がんセンター 寺島 慶太  
埼玉県立小児医療センター 脳神経外科 栗原 淳  
大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 藤崎 弘之

### 注意事項

本実施計画書は、研究関係者のみを対象に作成されているため  
本研究と関係のない者が研究代表者に無断で使用することは禁ずる

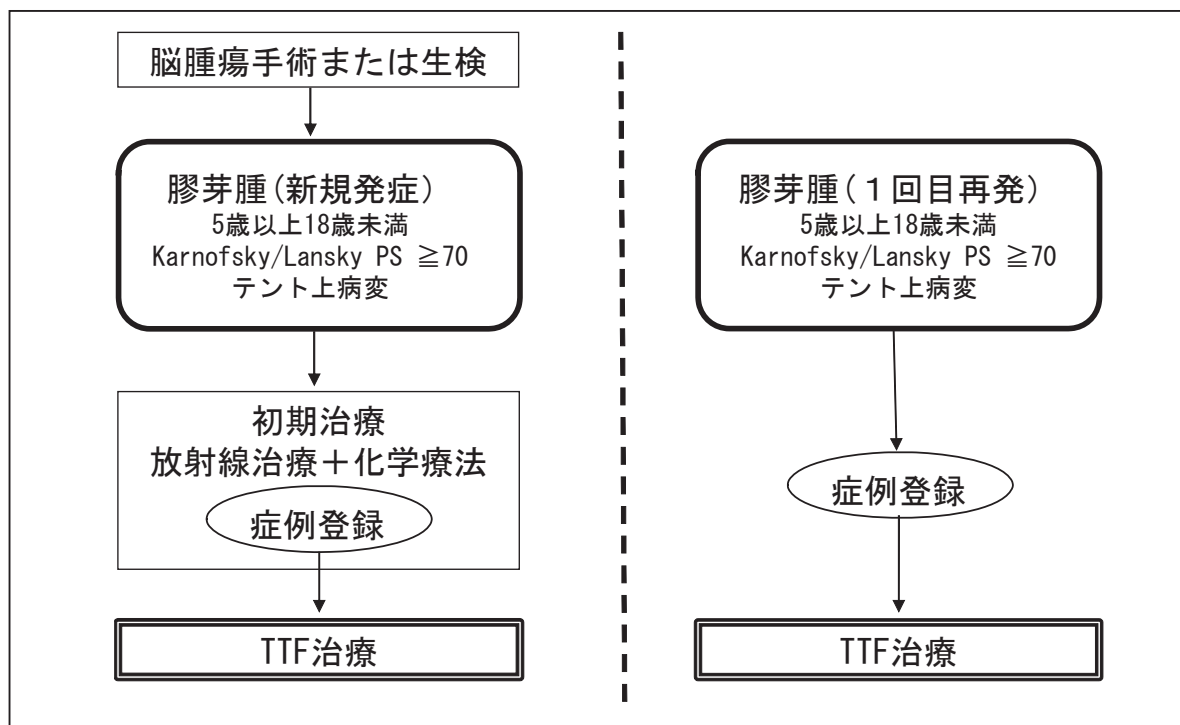
本研究は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）および臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号および改正も含む）に基づく「特定臨床研究」として行う。また、本研究のプロトコール治療およびそれに付随する診療は「先進医療 B」として実施する。なお、本研究結果を承認申請に活用する可能性があるため、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 17 年厚生労働省令第 36 号、[最終改正]平成 29 年厚生労働省令第 106 号）の承認審査資料に係る内容に配慮して実施する。

## 〔2022 年 4 月 1 日改訂 1.4 版にて追記〕

脳腫瘍の国際分類である WHO Classification of Tumors, Central Nervous System Tumors の 2021 年改訂第 5 版（以下、「WHO2021 分類」：参考文献(25)として追加）が、2022 年 2 月に出版され、この改訂によって従来用いられていた小児膠芽腫（pediatric glioblastoma）という用語が用いられなくなった。しかしながら、Novo-TTF100A の小児患者への適応拡大という本研究の目的に鑑み、本研究の中では小児膠芽腫という用語を引き続き使用する。なお、対象としては、従来通りの「成人膠芽腫と同様の病理学的所見を有する悪性神経膠腫」という定義に加え、WHO2021 分類にてグレード 4 の悪性度とされている①びまん性正中膠腫，H3 K27 変異型、②びまん性半球性膠腫，H3 G34 変異型、または、③びまん性小児高悪性度膠腫を含めるものとする。

## 0. 概要

シエーマ



### 0.1. 目的

本試験は、成人の膠芽腫に対して日米で製造販売承認を取得している治療機器である NovoTTF-100A に

ついて、同疾患である膠芽腫の小児患者への安全性データを収集し、同機器の適応年齢の拡大に資することを目的とする。

#### [試験タイプ]

中央登録制による多施設共同非比較オープン試験

#### [エンドポイント]

- (1) プライマリエンドポイント  
NovoTTF-100Aに因果関係のある有害事象／不具合の発生割合と重症度
- (2) セカンダリエンドポイント
  - ① 治療奏効割合
  - ② 臨床的有効割合
  - ③ 無増悪生存割合（6ヵ月および1年）
  - ④ 全生存割合（1年および2年）
  - ⑤ 無増悪生存期間
  - ⑥ 全生存期間
  - ⑦ QOL（PedsQL™ Core scale & Brain tumor module）
  - ⑧ 全有害事象／不具合の発生割合と重症度

#### 0.2. 患者選択規準

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

##### 適格規準

- (1) 病理学的に膠芽腫<sup>(\*)</sup>と確定診断された患者  
(\*)成人膠芽腫と同様の病理学的所見を有する悪性神経膠腫を膠芽腫として扱う。また、改訂されたWHO2021分類にてグレード4の悪性度とされている①びまん性正中膠腫，H3 K27 変異型、②びまん性半球性膠腫，H3 G34 変異型、または、③びまん性小児高悪性度膠腫と診断される患者は適格とする。
- (2) テント上に主病変を有する患者
- (3) 登録時年齢が年齢5歳以上、18歳未満の患者
- (4) 新規診断または第一再発の状況である患者
- (5) 临床上必要な外科手術を完了している患者
- (6) 临床上必要な放射線治療を完了している患者、または放射線治療実施中で症例登録予定日から14日以内に放射線治療終了予定である患者
- (7) Karnofsky/Lansky performance status (PS)スコアが70以上の患者
- (8) 代諾者と16歳以上の本人から書面による同意が得られている患者

##### 除外規準

- (1) 膠芽腫の急速な進行や増悪を認め、予後が3ヵ月未満と予想される患者

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

### 0.3. 方法

本研究におけるプロトコル治療は、試験機器 NovoTTF-100A による治療、すなわち TT フィールド治療である。28 日間を 1 コースとして繰り返し、26 コース（728 日＝約 24 ヶ月）実施できた場合をプロトコル治療完了と定義する。26 コース完了時、または別途定める「プロトコル治療中止規準」に抵触する日のいずれか早い日までプロトコル治療を継続する。

〔有効性（腫瘍縮小効果）評価規準〕 Macdonald規準、RANO規準

〔QOL評価基準〕 PedsQL™ Core scale & Brain tumor module

〔安全性評価基準〕 有害事象共通用語規準（CTCAE） v4.0 日本語訳

### 0.4. 予定登録数と試験期間

目標登録数	10 例
登録期間	2021年4月から2024年9月の42ヶ月あるいは目標症例数達成まで
観察期間	最終症例登録後2年間（最長2026年9月まで）
解析期間	2024年10月から2025年3月（暫定解析） 2026年10月から2027年3月（最終解析）

### 0.5. 問い合わせ先

〔研究事務局〕

東京都立小児総合医療センター 検査科／血液・腫瘍科 牧本 敦



## 目次

0. 概要	2
シエーマ	2
0.1. 目的	2
0.2. 患者選択規準	3
0.3. 方法	4
0.4. 予定登録数と試験期間	4
0.5. 問い合わせ先	4
1. 目的	10
1.1. 試験タイプ	10
1.2. エンドポイント	10
2. 背景と試験計画の根拠	10
2.1. 対象	10
2.1.1. 疫学	10
2.1.2. 臨床病理	10
2.1.3. 予後の概略	11
2.1.4. 再発／増悪形式	11
2.1.5. 予後因子	12
2.1.6. WHO2021 分類における変更	12
2.1.7. 本試験の対象	12
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.3. 試験治療設定の根拠	13
2.3.1. 本試験の試験治療	13
2.3.2. 対象集団選択の根拠	14
2.3.3. 試験治療のリスク・ベネフィットバランスのまとめ	16
2.4. 試験デザイン	16
2.4.1. 試験デザインとエンドポイントの設定根拠	16
2.4.2. 本試験の意義	16
3. 対象	17
3.1. 適格規準	17
3.2. 除外規準	17
4. 試験機器	17
4.1. 試験機器の概要	17
4.2. 試験機器の構成	18
4.3. 試験機器の分類と電氣的定格	19
4.3.1. 機器の分類	19
4.3.2. 電氣的定格	19

4.4.	試験機器の作動原理 .....	19
4.5.	試験機器の取り扱いおよび管理手順 .....	20
4.5.1.	試験機器の交付 .....	20
4.5.2.	試験機器の管理 .....	20
4.5.3.	試験機器の回収 .....	20
5.	登録 .....	21
5.1.	症例登録の手順 .....	21
5.1.1.	症例登録 .....	21
5.1.2.	登録についての必要事項と問合せ先 .....	21
5.2.	症例登録後に必要な手続き .....	21
5.3.	治療開始 .....	22
6.	治療計画 .....	24
6.1.	試験機器の使用方法 .....	24
6.1.1.	INE トランスデューサーアレイ装着のための頭髪の準備 .....	24
6.1.2.	INE トランスデューサーアレイの準備 .....	24
6.1.3.	本体を使用した治療の開始 .....	24
6.1.4.	治療の停止 .....	25
6.1.5.	携帯バッテリーの充電 .....	25
6.2.	プロトコール治療 .....	25
6.2.1.	プロトコール治療の定義 .....	25
6.2.2.	プロトコール治療開始規準 .....	26
6.2.3.	治療変更規準と変更内容 .....	26
6.2.4.	プロトコール治療中止規準 .....	27
6.3.	併用療法・支持療法 .....	27
6.3.1.	許容される併用療法 .....	27
6.3.2.	許容されない併用療法 .....	27
6.3.3.	推奨される支持療法 .....	28
6.3.4.	プロトコール治療中止後または完了後の後治療 .....	28
7.	予想される有害事象／不具合 .....	28
7.1.	有害事象／不具合の定義 .....	28
7.2.	予期される有害事象／不具合 .....	29
7.3.	有害事象／不具合の評価 .....	29
7.4.	有害事象と治療との因果関係 .....	31
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール .....	31
8.1.	患者背景情報 .....	31
8.2.	適格性確認のための評価項目 .....	31
8.3.	ベースライン評価項目 .....	31
8.4.	各治療コース毎に必要な評価項目 .....	32
8.5.	2回の治療コース毎に必要な評価項目 .....	32

8.6.	3回の治療コース毎に必要な評価項目 .....	32
8.7.	プロトコール治療完了時／中止時の評価項目 .....	33
8.8.	研究終了（観察期間終了）時の調査項目 .....	33
8.9.	スタディ・カレンダー .....	34
9.	データ収集 .....	35
9.1.	症例報告書（CRF） .....	35
9.2.	症例報告書の保管 .....	35
9.3.	症例報告書の修正 .....	35
10.	疾病等（有害事象／不具合）報告 .....	35
10.1.	用語の定義 .....	35
10.1.1.	疾病等 .....	35
10.1.2.	感染症 .....	36
10.1.3.	不具合 .....	36
10.2.	本研究に従事する者の責務 .....	36
10.3.	研究代表医師の責務 .....	36
10.3.1.	疾病等が発生した場合の対応 .....	36
10.3.2.	実施医療機関の管理者、認定臨床研究審査委員会、および厚生労働大臣への報告 .....	36
10.3.3.	効果・安全性評価委員会への報告 .....	37
10.3.4.	イーピーエスとの情報共有 .....	37
10.4.	疾病等の評価 .....	37
10.5.	医療機器の不具合報告 .....	38
10.6.	定期報告 .....	38
10.7.	CRB の意見への対応 .....	38
10.8.	関連企業への安全性情報の報告 .....	39
11.	効果判定の方法と判定規準 .....	41
11.1.	有効性（腫瘍縮小効果）判定規準 .....	41
11.1.1.	測定可能病変の定義 .....	41
11.1.2.	病変の計測方法 .....	41
11.1.3.	標的病変の選択とベースライン記録 .....	41
11.1.4.	非標的病変のベースライン記録 .....	42
11.1.5.	腫瘍縮小効果の判定 .....	42
11.1.6.	総合効果判定規準 .....	42
11.1.7.	最良総合効果 .....	43
11.1.8.	偽増悪（pseudo-progression）の扱い .....	43
11.2.	解析対象集団 .....	44
11.2.1.	症例の取扱い .....	44
11.2.2.	解析対象集団の定義 .....	44
12.	エンドポイントと統計学的考察 .....	44
12.1.	安全性エンドポイント（プライマリ） .....	44

12.2.	有効性エンドポイント .....	45
12.3.	登録数設定根拠 .....	45
12.4.	中間解析 .....	45
12.5.	最終解析 .....	46
12.6.	試験結果の主たる判断規準 .....	46
12.6.1.	安全性に関する主たる判断規準 .....	46
12.6.2.	有効性に関する主たる判断規準 .....	46
12.7.	研究の早期中止 .....	47
12.7.1.	有害事象による研究早期中止 .....	47
12.7.2.	登録不良による研究早期中止 .....	47
12.7.3.	その他の理由による研究早期中止 .....	48
12.8.	研究早期中止後の手続き .....	48
12.9.	予定登録数・研究期間 .....	48
13.	倫理的事項 .....	49
13.1.	患者の保護 .....	49
13.2.	臨床研究登録と情報公開 .....	49
13.3.	インフォームド・コンセント .....	49
13.3.1.	患者への説明 .....	49
13.3.2.	同意 .....	50
13.3.3.	同意後の問い合わせ、相談等に対する対応 .....	50
13.3.4.	同意撤回 .....	51
13.4.	個人情報の保護と患者識別 .....	51
13.4.1.	研究利用する個人情報の取扱い .....	51
13.4.2.	記録の作成と保管 .....	52
13.4.3.	試料やデータの二次利用について .....	52
13.4.4.	安全管理責任体制 .....	52
13.4.5.	患者情報の開示等に対する対応 .....	52
13.4.6.	個人情報保護に関する問い合わせの受付 .....	52
13.5.	プロトコールの遵守 .....	53
13.6.	研究責任医師、実施医療機関の要件 .....	53
13.6.1.	本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件 .....	53
13.6.2.	要件の確認手順 .....	53
13.7.	研究計画の変更・中止と届出 .....	53
13.7.1.	研究計画の変更前に、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合 .....	53
13.7.2.	研究計画の変更後に、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合 .....	54
13.7.3.	研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認（定期報告） .....	54
13.8.	本研究に関わる利益相反（COI）について .....	54

13.8.1. COI 管理の手続き .....	55
13.8.2. 本研究と関わりのある企業等との COI について.....	56
13.9. 補償について .....	56
13.10. 治療に伴う費用負担について.....	56
13.11. 知的財産について .....	57
14. 品質管理および品質保証.....	57
14.1. モニタリング .....	57
14.2. 監査.....	57
14.3. 不適合の管理 .....	58
14.3.1. 不適合.....	58
14.3.2. 重大な不適合.....	58
15. 特記事項 .....	59
15.1. 本試験の進め方について .....	59
15.2. 研究資金源.....	59
15.3. 試験機器および消耗品の入手・保管・交付について .....	59
15.4. 症例判定委員会による治療効果の中央判定.....	60
15.5. 付随研究について .....	60
16. 研究組織 .....	60
17. 研究に関する情報公開の方法および研究結果の公表.....	60
17.1. 情報公開.....	60
17.2. 論文および学会発表 .....	60
17.3. 主要評価項目報告書・総括報告書.....	61
17.3.1. 主要評価項目報告書.....	61
17.3.2. 総括報告書 .....	61
17.4. 研究終了.....	61
18. 参考文献 .....	62

## 1. 目的

本試験は、成人の膠芽腫に対して日米で製造販売承認を取得している治療機器であるNovoTTF-100Aについて、同疾患である膠芽腫の小児患者への安全性データを収集し、同機器の適応年齢の拡大に資することを目的とする。

### 1.1. 試験タイプ

中央登録制による多施設共同非比較オープン試験

### 1.2. エンドポイント

#### (1) プライマリエンドポイント

NovoTTF-100Aに因果関係のある有害事象／不具合の発生割合と重症度

#### (2) セカンダリエンドポイント

- ① 治療奏効割合
- ② 臨床的有效割合
- ③ 無増悪生存割合（6ヵ月および1年）
- ④ 全生存割合（1年および2年）
- ⑤ 無増悪生存期間
- ⑥ 全生存期間
- ⑦ QOL（PedsQL™ Core scale & brain tumor module）
- ⑧ 全有害事象／不具合の発生割合と重症度

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

成人では、膠芽腫は全脳腫瘍の11.1%を占め、脳腫瘍全国集計調査報告（2014）では1,489例が登録されている。好発年齢域は45～79歳で全体の79%を占める。15歳未満の小児例は2.4%といわれており、単純計算でも日本全国で年間30例程度の発症と考えられる非常に希な疾患となる<sup>(1)</sup>。

#### 2.1.2. 臨床病理

古典的にはグリア細胞を起源とする膠腫（グリオーマ）のうち、悪性度が最も高い（グレードIV）の亜型を膠芽腫（glioblastoma）と呼んでいた。腫瘍細胞は一部星細胞への分化形態を示しつつ、全体として退形成や脱分化が目立つ病理所見となる。WHO2007分類でprimary（またはde novo）glioblastomaと命名されていた。このような形態的病理所見は、成人でも小児でも共通に認められるものであり、これを基に成人膠芽腫の診断および治療方針がそのまま小児膠芽腫に外挿されている現状である。

形態的病理所見に加え、腫瘍の遺伝子変異を積極的に取り入れたWHO2016分類<sup>(2)</sup>では、*IDH*遺伝子変異の有無により大きく分類され、*IDH*が野生型のもの（*IDH*-wildtype）がこれに当たり、膠芽腫の95%がこの腫瘍型に該当する<sup>(1)</sup>。一方、残りの5～10%を占める*IDH*変異のある膠芽腫は、びまん性星細胞腫または退形成性星細胞腫から自然経過として膠芽腫に悪性転化したものと考えられており、好発年齢

域は 40～50 歳とやや若年発症となる<sup>(1)</sup>。

図 2-1 に示すように、成人と小児の膠芽腫に共通にみられる変異も多い一方、上記 *IDH* に加え、*EGFR*、*TERT*、*PTEN* 等、成人膠芽腫で多くみられる変異がある一方で、小児膠芽腫に特有な遺伝子異常も発見されている(「2.3.2. 対象集団選択の根拠」参照)。しかしながら、これらの遺伝子異常のタイプがある年齢で明確に区分される訳ではなく、小児年齢であっても成人型の遺伝子異常をもつ膠芽腫を発症する場合もあれば、その逆の場合もあり得る。以下に述べる「2.1.3. 予後の概略」「2.1.4. 再発／増悪形式」などは成人、小児ともにほぼ共通であり、現時点では両者を同一疾患として同じ診断および治療方針を外挿することが標準的な実地診療であると考えられる。

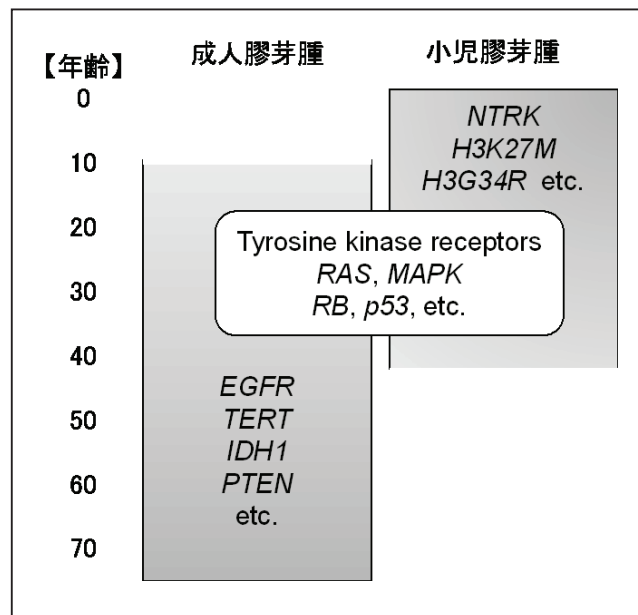


図 2-1 膠芽腫の遺伝子変異と年齢

### 2.1.3. 予後の概略

1970 年代に手術のみで経過観察された 177 例の生存期間中央値は 4 ヶ月であった<sup>(3)</sup>。その後、放射線治療の追加によって延命効果がみられたものの、放射線治療の追加のみでは生存期間中央値はおよそ 12 ヶ月、1 年生存率は 50%前後に止まっている<sup>(4)</sup>。その後、ニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤の追加が試みられたが、単一の臨床試験では有効性が証明されず、2000 年代に抗悪性腫瘍剤としては初めて有効性が示されたテモゾロミドが、標準化学療法として位置付けられた。テモゾロミド+放射線併用群の 2 年生存率 27.2%、5 年生存率 9.8%は、放射線治療群の 2 年生存率 10.9%、5 年生存率 1.9%より有意に優れた結果となっている<sup>(4)</sup>。なお、日本で保険承認があり、広く使用されているベバシズマブのテモゾロミドへの上乗せ効果は示されておらず、生存期間中央値はテモゾロミド単独群で 16.6 ヶ月、併用群で 16.5 ヶ月であった<sup>(5)</sup>。

なお、小児膠芽腫は病理学的グレード 3 の高悪性度神経膠腫と併せて臨床試験対象となることが多く、膠芽腫単独の予後データは多くないものの、テモゾロミド併用放射線治療の有効性を評価した米国臨床試験 ACNS0126 の結果<sup>(6)</sup>、全対象（膠芽腫+悪性神経膠腫 90 例）では 3 年生存率 22%、3 年無増悪生存率 11%と、上記の成人膠芽腫に比較するとやや良好であるものの、膠芽腫 55 例の 3 年無増悪生存率は 7%と成人と同様に不良であった（3 年生存率は記載なし）。また、英国の National Cancer Registry Service のデータ<sup>(7)</sup>では、0-19 歳の膠芽腫の生存期間中央値は約 12 ヶ月であり、20-29 歳の約 26 ヶ月、30-39 歳の約 17 ヶ月と比較すると予後不良な傾向にあった。

### 2.1.4. 再発／増悪形式

急速に脳組織を破壊しつつ局所浸潤性に発育する悪性腫瘍であり、Washington 大学の 109 例の剖検報告によるとテント上腫瘍の局所増大による脳ヘルニアが 71 例（65%）にも及んだ<sup>(8)</sup>。これらの症例において、脳幹や小脳へ浸潤する腫瘍は観察されないことから、テント上腫瘍は局所での急激な増大により、他の部位への浸潤よりも早期に、致命的な脳ヘルニアによる脳幹機能の低下を来すと考えられる。膠芽腫の発生源は脳白質であり、脳室へ穿破するには一定の時間を要するため、初診時の髄腔内播種の頻度は 1.1%との報告がある<sup>(9)</sup>。一方、非常に浸潤性が強く、周囲組織との境界は不明瞭であるため、手

術や放射線治療での局所制御が極めて困難であり、再発の 88%は原発巣近傍や辺縁からの局所再発である<sup>(1)</sup>。

### 2.1.5. 予後因子

Curran らの報告によると、年齢 50 歳以上、Karnofsky PS<70、手術による部分摘出不可（生検のみ）、などが生存率に関与する予後不良因子となっている<sup>(10)</sup>。年齢に関して、小児の膠芽腫は成人の膠芽腫より抗悪性腫瘍剤への感受性が強く生存期間が長いといわれているが、信頼できるデータはなく、臨床医の感覚としても成人の膠芽腫の臨床経過と比較して大きな相違は感じられないのが現実である。*IDH* 遺伝子変異のある膠芽腫は成人膠芽腫としては若年発症であるが、*IDH-wildtype* に比べてやや予後良好といわれている<sup>(1)</sup>。「2.1.6. 本試験の対象」で説明する小児膠芽腫に多い遺伝子変異 *H3K27M* は、発生部位にかかわらず予後不良因子であるとの報告<sup>(11)</sup>もあり、今後は WHO2016 分類に基づき、腫瘍の分子生物学的特徴を重視したサブグループでの予後因子解析が進むことが期待される。

### 2.1.6. WHO2021 分類における変更

上述の通り、WHO 国際分類では 2016 年から腫瘍の遺伝子変異が積極的に取り入れられてきたが、後継となる WHO2021 分類では、遺伝子異常のタイプをより重視した分類が用いられ、従来膠芽腫と呼ばれていたグレード 4 の膠腫は、以下の①～④に示す 4 亜型を含む「小児びまん性高悪性度膠腫 (pediatric diffuse high grade glioma)」の枠組みの中に整理された<sup>(25)</sup>。この改訂によって、WHO 国際分類の中では「小児膠芽腫」という用語が用いられなくなったが、本研究の目的に鑑み、本研究の中では小児膠芽腫という用語を引き続き使用する。また、本研究の対象としては、従来通りの「成人膠芽腫と同様の病理学的所見を有する悪性神経膠腫」という定義に加え、WHO2021 分類にてグレード 4 の悪性度とされている①びまん性正中膠腫、H3 K27 変異型、②びまん性半球性膠腫、H3 G34 変異型、または、③びまん性小児高悪性度膠腫を含めるものとする。

- ① びまん性正中膠腫、H3 K27 変異型
- ② びまん性半球性膠腫、H3 G34 変異型
- ③ びまん性小児高悪性度膠腫
- ④ 乳児半球性膠腫

### 2.1.7. 本試験の対象

本試験の目的は、現在、成人膠芽腫のみで製造販売承認が得られている NovoTTF-100A を、小児患者に適用し、安全性を確認することによって小児への適応拡大を目指すことである。よって、適格規準としては、NovoTTF-100A による Tumor treating fields (TTF、または TT フィールド) 療法により成人で治療利益が得られ、我が国で NovoTTF-100A の効能として承認されている「可能な外科手術および放射線治療施行後」の「テント上膠芽腫」の患者で、年齢のみ 18 歳未満の患者を対象と規定した。新規発症の患者のみならず、実地診療で本治療のニーズが高いと考えられる再発・難治例についても、以下の「2.3.2. 対象集団選択の根拠」に説明する理由により対象集団に含めることとした。

## 2.2. 対象に対する標準治療

「2.1.3. 予後の概略」で述べた通り、現時点では、手術、放射線治療、それに引き続く化学療法が標準治療といえる。膠芽腫は非常に浸潤性が強く、周囲組織との境界は不明瞭であるため、完全摘出は不可能であるものの、手術後の残存腫瘍量が少なければ、その後の放射線治療や化学療法の効果がより期待できると考えられており、手術では可能な限り多量の腫瘍組織を摘出することが基本となっている<sup>(1)</sup>。放

射線治療については、腫瘍局所に 60Gy 照射することが標準となっており<sup>(12)</sup>、放射線治療中はテモゾロミド 75mg/m<sup>2</sup>/日を併用、放射線治療終了後はテモゾロミド 150-200mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間/28 日周期で 6-12 サイクル繰り返すことが標準である<sup>(3)</sup>。なお、小児膠芽腫における初期治療のテモゾロミド用量は、米国臨床試験 ACNS0126<sup>(6)</sup>で使用された 90mg/m<sup>2</sup>/日を 42 日間投与されることが多い。ベバシズマブは上述の通り、生存期間を延長させることはないが、進行を遅らせる効果があることは複数の臨床試験で示されており、特に再発/増悪後には標準的に用いられる傾向にある。このように、生存期間を延長できるような治療選択肢は非常に少なく、他の悪性腫瘍と比較しても、その予後は極めて不良といわざるを得ず、新たな治療手段の開発が望まれていた。

## 2.3. 試験治療設定の根拠

### 2.3.1. 本試験の試験治療

TTF 療法は、電荷を帯びた腫瘍成分に物理的な力を及ぼす低強度の交流電場を脳内で発生させ、腫瘍細胞にみられる急速な細胞分裂を阻害し、細胞死を誘導することで、腫瘍細胞の成長を抑制する治療方法である。

NovoTTF-100A を使用した治療の実際は、セラミックディスクを配列した「INE トランスデューサーアレイ」と呼ばれる粘着性シートを剃毛した頭皮に前後・左右 4 枚貼付し、腫瘍磁場産生装置と接続し、脳内に 200kHz の交流電場を形成して行う。家庭内では腫瘍磁場産生装置を電源につないで使用し、移動の際にはバッテリーにより使用することが可能である。装着は、最低 1 日 18 時間が推奨されている<sup>(13)</sup>。



図 2-2 NovoTTF-100A の概要

その臨床試験結果の概要を表 2-1 に示す。2014 年、新規発症の成人膠芽腫患者に対する第 3 相無作為化比較試験 (EF-14) で標準術後化学療法であるテモゾロミド内服に対して上乘せ効果が示され、この結果、新規発症膠芽腫患者に対する米国食品医薬品局 (FDA) の承認を得た。さらに、それに先立つ再発膠芽腫患者に対する第 3 相臨床試験 (EF-11) により再発膠芽腫患者に対する承認も得ている。

初発膠芽腫に対する第 3 相試験 EF-14 では、695 例に対して無作為化比較試験が行われ、テモゾロミド単独群に比較し TTF を併用した群の方が有意により成績であった<sup>(14)</sup>。再発例を対象とした EF-11 試験では、TTF 実施群と化学療法実施群の間に差はなかったが<sup>(15)</sup>、少なくとも化学療法に劣らず有効であると判断され、承認に至った。我が国でもこれらの臨床試験データを利用した製造販売承認申請がなされ、再発膠芽腫に対しては 2015 年、新規診断膠芽腫に対しては 2017 年に製造販売承認がなされた。

EF-11 試験<sup>(15)</sup>の TTF 療法群でみられた治療関連の有害事象として、最も重要なものはアレイ下の皮膚刺激反応 (16%) であった。また、化学療法群との間に統計学的有意差はないものの、神経系障害 (けいれん、頭痛、片側不全麻痺等) および精神障害 (精神状態の変化等) の発生率は TTF 療法群で高い傾向にあった。EF-14 試験<sup>(14)</sup>では、テモゾロミド単独内服群よりも TTF 併用群の無増悪生存期間が延長されたため、テモゾロミド内服期間も後者で延長し、その結果、有害事象の発生率が増加した。TTF 療法に関連した有害事象としては、上記同様の皮膚刺激反応が被験者の 45%にみられた。その他、転倒、頭痛、軽微な精神医学的症状 (不安、不眠症、混乱状態) は、テモゾロミド単独内服群よりもわずかに高

い発生率であったが、原疾患の膠芽腫が原因であることも否定できないと結論されている。また、皮膚刺激反応以外の Grade 3 および 4 の有害事象は 2 群間で同傾向であり、医療機器関連の Grade 3 および 4 の有害事象は認めなかった。

表 2-1 TTF 療法の臨床試験結果<sup>(14,15)</sup>

試験略称	対象	試験治療	症例数	無増悪生存期間 中央値	P値	全生存期間 中央値	P値
EF-11	再発膠芽腫	TTF群	120	9.3週	0.24	6.6ヵ月	0.27
		化学療法群	117	9.6週		6.0ヵ月	
EF-14	初発膠芽腫	TTF+TMZ群	210	7.1ヵ月	0.0013	20.9ヵ月	0.0042
		TMZ単独群	105	3.9ヵ月		16.0ヵ月	

TTF: 腫瘍治療電場療法, TMZ: テモゾロミド

これらの TTF 療法の臨床試験結果に基づき、全米総合がん情報ネットワーク(NCCN) のガイドラインでは、新規発症膠芽腫に対する標準治療としてカテゴリー1 (高レベルのエビデンスに基づき、介入が適切であるという統一したコンセンサスがある)、再発膠芽腫に対する標準治療としてカテゴリー2B (比較的低レベルのエビデンスに基づき、介入が適切であるというコンセンサスがある) として分類された (2017 年 12 月現在)。すなわち、NovoTTF-100A は、既に成人膠芽腫に対する標準治療のひとつと見なされているのである。

### 2.3.2. 対象集団選択の根拠

我が国では、上述のように、再発膠芽腫 (2015 年) および新規発症膠芽腫 (2017 年) の効能で承認され、後者については保険適応となっている。しかしながら、添付文書の効能には「成人膠芽腫」と明記され、「17 歳以下の患者には使用経験がなく、安全性が確立されていない」と記載されており、小児膠芽腫は適応外となる。我が国の適応外使用の現状では、適応外医薬品は医師の裁量および医療機関の倫理審査委員会承認により使用可能であることが一般的であるものの、医療機器の適応外使用は倫理審査委員会承認があっても不可能であり、TTF 療法が必要な小児患者を目の前にしても治療提供を行うことができない。

必要な小児患者に治療提供を行うという観点から、対象年齢は発症時 18 歳未満の患者と規定した。小児患者に対して TTF 療法を実施した報告は少ないが、これまでに 2 報告<sup>(16,17)</sup>計 6 名の実績が引用可能であり、年齢は 10-20 歳 (中央値 14 歳)、膠芽腫 5 例 (うち *H3K27M* 1 例)、退形成性乏突起膠腫 1 例に実施されている。有害事象は頭部の皮膚刺激反応が 2 件のみであり、特段の安全性の問題は報告されていない。また、2011 年から 2019 年までに TTF 療法で治療された 11,029 例を対象とした日米欧の国際調査研究の結果、18 歳未満の小児症例は 52 例が含まれていた<sup>(18)</sup>。小児症例の疾患内訳は新規発症膠芽腫 19 例、再発膠芽腫 22 例、その他 11 例であった。1 事象以上の有害事象を来した患者の割合は、成人 (18-64 歳 ; n=8,090) 63%、高齢者 (65 歳以上 ; n=2,887) 66% に比べ、小児では 58% と少ない傾向にあった。有害事象の内訳をみても、トランスデューサーアレイによる自覚症状 (電気刺激症状、倦怠感、熱感、痛み)、皮膚反応、頭痛、痙攣、転倒・転落等のすべての事象において、その割合は小児と成人でほぼ同じであり、小児例での重篤な有害事象は認められなかった<sup>(18)</sup>。

2020 年 7 月 31 日現在、「ClinicalTrials.gov」で検索可能な小児に対する TTF 療法の臨床試験は、米国で 2 件実施中である。ひとつは米国の 2 施設で実施する高悪性度神経膠腫を対象とした多施設共同非

比較オープン試験で、NovoTTF-200A（日本における NovoTTF-100A と同じ機器）とテモゾロミド・ペバシズマブを併用した 56 日間の治療期間の安全性をみるため、Phase 1 試験設定の 3+3 デザインで合計 6 症例を組み込む予定とされているが、現時点では結果は公表されていない。もうひとつは Pediatric Brain Tumor Consortium による多施設共同非比較オープン試験で、年齢 5-21 歳の再発・難治の悪性神経膠腫または上衣腫を対象とした feasibility 試験で、feasibility の確立と治療関連毒性の情報収集を主たる目的とし、副次目的として、奏効割合と無イベント生存期間を指標とした有効性評価、および QOL 評価等が組み込まれている。2018 年の神経腫瘍学会（SNO）学術集会で発表された本試験の中間解析結果によると、登録症例は 11 例（退形成性星細胞腫 6、上衣腫 1、膠芽腫 2、高悪性度神経膠腫 2）で、1 例が治療と関連しない頭蓋内出血により死亡したものの、Grade 4 の有害事象はなく、Grade 3 が 2 例（ともに痙攣）、その他は Grade 2 以下であった<sup>(19)</sup>。皮膚障害はいずれも Grade 1 で 6 件報告されており、早期のデータではあるものの、feasibility と毒性の少なさが示された結論とされている<sup>(19)</sup>。この海外小児臨床試験は、年齢下限について 5 歳以上と規定しており、本試験実施計画においても年齢下限を同じ 5 歳に設定した。アレイ貼付のための頭蓋サイズは、幼児期に成人の 9 割程度まで成長することから、小児用の小型のアレイの開発は必要としない。また、小児膠芽腫の好発年齢や治療に対するコンプライアンスを考慮すれば、5 歳以上の設定は妥当であると考えられる。

対象疾患については、成人で治療利益が得られ、我が国で NovoTTF-100A の効能として承認されている「可能な外科手術および放射線治療施行後」の「テント上膠芽腫」の患者を対象と規定した。「2.1.2. 臨床病理」で述べた通り、膠芽腫の病態にかかわる遺伝子異常の年齢分布により、成人膠芽腫と小児膠芽腫の集団を比較した際には特定の遺伝子異常の頻度は異なるものの、現時点では両者を同一疾患として同じ診断および治療方針を外挿することが標準的な実地診療である。よって、成人膠芽腫と同様の病理学的所見を有する悪性神経膠腫を小児膠芽腫として扱い、TTF 治療の臨床試験を実施することは理にかなっていると考えられる。また、小児脳腫瘍由来の細胞株を用いた TTF 療法の *in vitro* 研究の結果、小児膠芽腫由来の細胞株 2 種（KNS42, SF188）を含む小児脳腫瘍細胞株に対し、72 時間の TTF 処理を加えたところ、腫瘍細胞の G2/M 期への停留による増殖抑制効果を認めたとの報告<sup>(20)</sup>があり、小児膠芽腫への有効性を裏付けるひとつの根拠と考えられる。

なお、小児膠芽腫に多い遺伝子異常のうち、*H3K27M* 変異は正中に近い部位に膠芽腫が生じることから「びまん性正中膠腫」という特別な範疇であり<sup>(2)</sup>、病理学的には膠芽腫であることが多い。これは脳幹部や脊髄に発生することが多く、テント上腫瘍を対象とする本試験ではその多くが除外される。一方、*NTRK* 変異は約 40% が乳児発症の膠芽腫に認められ、これもまた 5 歳以上を対象とする本試験ではほとんどの例が除外される。*H3G34R* 変異や *H3G34V* 変異は思春期および若年成人の大腦半球に好発するもので、過去の成人試験の対象集団に含まれるサブグループであると考えられる。これらの事実より、本試験に適格となる症例集団からは、小児特有の *H3K27M* 変異や *NTRK* 変異の亜型は除外され、腫瘍遺伝子学的にも成人に近い特徴をもつ症例が多くなると予想されるため、本試験治療である TTF 療法の治療効果が得られる蓋然性が高いと考えられる。

また、再発・難治の小児膠芽腫は、我が国では治療選択肢がほとんどなく、新規発症患者と比較しても TTF 療法のニーズが極めて高いと考えられる。一方、小児膠芽腫の発生数は日本で年間 30 例程度、テント上腫瘍に限ればその半数程度と予想される希少疾患であるため、大規模な臨床試験は不可能である反面、1 例 1 例の持つ重要度は極めて高い。「2.4.1. 試験デザインとエンドポイントの設定根拠」「2.4.2. 本試験の意義」に記載する根拠を合わせ、本試験では新規発症膠芽腫と再発・難治膠芽腫の両方を対象と

することにした。ただし、2回以上再発を経験した患者の余命が極めて短いこと、成人再発膠芽腫を対象とした米国の市販後レジストリ研究（PRiDe）の結果、再発回数1回の群では生存期間中央値が12ヵ月を超え、TTF療法の治療効果が高いと考えられること<sup>(21)</sup>、上述の小児膠芽腫に対するTTF療法の報告において、再発2回の患者2例では短期的効果が認められなかった一方で、再発1回の患者2例では部分奏効を得ていること<sup>(17)</sup>、の3点から、再発・難治膠芽腫については、再発回数1回以下の患者に限定することとした。

### 2.3.3. 試験治療のリスク・ベネフィットバランスのまとめ

NovoTTF-100Aの使用に伴う有害事象はアレイの装着による皮膚刺激反応と熱感が主なものである。小児の皮膚は成人に比べて感受性が強い場合があり、このような有害事象が成人よりも出やすい可能性があるものの、既報の安全性情報から判断すると、少なくとも成人での発生率を大きく上回るものではなかった<sup>(16-18)</sup>。また、神経系障害（けいれん、頭痛、片側不全麻痺等）および精神障害（精神状態の変化等）は原病の膠芽腫による影響が大きいと考えられるものの、TTF療法が発達途上の小児の脳神経組織に与える影響について慎重に経過をみる必要がある。

TTF療法は、このようなリスクはあるものの、他の治療法に比較して患者の負担が少なく、治療中のQOL向上に寄与する低侵襲な医療技術であり、患者に優しい治療法であるといえる。また、患者にもたらす治療上の恩恵も、生存期間の延長や腫瘍縮小効果を含め、成人膠芽腫患者で得られたものと同様の効果を得られることが十分に期待できる治療である。

## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. 試験デザインとエンドポイントの設定根拠

これまで述べてきた背景のもと、本試験では、小児における安全性を評価するための臨床試験を実施し、予期せぬ副作用や合併症を注意深く観察しつつ探索的な有効性評価を行うこととした。本試験では仮説検証は行わず、成人膠芽腫患者に対するTTF療法の高い安全性が、小児患者においても再現できることを少数患者で確認することが主目的である。このことから、プライマリエンドポイントとして「NovoTTF-100Aに因果関係のある有害事象の発生割合と重症度」とし、セカンダリエンドポイントとして「(因果関係に関わらない) 全有害事象の発生割合と重症度」を評価することとした。

一方の有効性については、「2.1.2. 臨床病理」「2.3.2. 対象集団選択の根拠」で説明してきた通り、既に成人膠芽腫で製造販売承認が得られ、NCCNガイドラインにおいても標準治療と見なされているTTF療法について、当該試験の対象となる小児膠芽腫の集団に対してもその有効性が再現できる蓋然性があると考えている。上述の小児膠芽腫に対するTTF療法の報告例をみても、6例中3例で部分奏効（PR）を得ている。よって、本試験では有効性の仮説検証を意図せず、セカンダリエンドポイントとして、奏効割合、全生存期間、無増悪生存期間、等の有効性評価項目を探索的に評価することとした。なお、新規診断症例のサブグループでは全生存期間や無増悪生存期間を重視した評価、再発・難治症例では奏効割合を重視した評価を行う予定である。

### 2.4.2. 本試験の意義

NovoTTF-100Aの安全性が確認され、かつ探索的にせよ有効性が示唆された際には、日本小児血液・がん学会等の関連学会や、小児脳腫瘍の会等の患者会と協力して、「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」等へ向け、小児への適応拡大の要望を検討する。本試験は、絶対予後不良でありながら有効な治療が極めて少ない小児膠芽腫患者に対し、安全で有望な治療を臨床導入するための第一

歩となる。同時に、コンパッショネートユース制度が未確立な我が国において、個々の患者への治療機会の提供という点でも意義深いと考えている。

### 3. 対象

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

#### 3.1. 適格規準

- (1) 病理学的に膠芽腫<sup>(\*)</sup>と確定診断された患者

(\*)成人膠芽腫と同様の病理学的所見を有する悪性神経膠腫を膠芽腫として扱う。また、改訂されたWHO2021分類にてグレード4の悪性度とされている①びまん性正中膠腫, H3 K27 変異型、②びまん性半球性膠腫, H3 G34 変異型、または、③びまん性小児高悪性度膠腫と診断される患者は適格とする。

- (2) テント上に主病変を有する患者

- (3) 登録時年齢が年齢5歳以上、18歳未満の患者

- (4) 新規診断または第一再発の状況である患者

- (5) 臨床上必要な外科手術\*を完了している患者

- (6) 臨床上必要な放射線治療\*を完了している患者、または放射線治療実施中で症例登録予定日から14日以内に放射線治療終了予定である患者

- (7) Karnofsky/Lansky performance status (PS)スコアが70以上の患者

- (8) 代諾者と16歳以上の本人から書面による同意が得られている患者

\* (5)(6)については、臨床上これらの治療が不要な場合はこの限りではない

#### 3.2. 除外規準

- (1) 膠芽腫の急速な進行や増悪を認め、予後が3ヵ月未満と予想される患者

- (2) 制御不能な重篤な感染症や臓器合併症を有している患者

- (3) 確定診断日（第一再発の場合は再発の確定診断日）から100日以上経過している患者

- (4) 埋め込み型心臓ペースメーカーや脳深部刺激機器等の植込み型電子機器を使用している患者

- (5) 水頭症治療用シャントを留置している患者

- (6) 脳腫瘍の治療を目的とした試験的治療（治験、その他の臨床試験を含む）や未承認薬・未承認医療機器を用いた治療を行っている患者

- (7) 妊娠している、または妊娠の可能性のある患者

- (8) 担当医により当該臨床試験への参加が不相当であると判断された患者

### 4. 試験機器

#### 4.1. 試験機器の概要

試験機器の概要を以下に記載する。なお、試験機器の詳細については添付文書を参照のこと。

NovoTTF-100A システム（以下、試験機器）は、非侵襲的な Insulated electrode (INE) トランスデューサーアレイを用いて、脳内で腫瘍治療電場（Tumor Treating Fields、以下、TT フィールド）と呼ば

れる交流電場を形成することを目的とした、携帯バッテリーまたは AC 電源アダプターの電源によって動作する医療機器である。

INE トランスデューサーアレイは電氣的に絶縁されており、電流が患者に伝わることはない。INE トランスデューサーアレイは、伝導性ゲル層および低刺激性医療テープの層からなり、頭髪を剃り落とした患者の頭皮に装着する。

TT フィールド療法は、脳内の腫瘍細胞にみられる急速な細胞分裂を阻害する抗有糸分裂療法である。

表 4-1 試験機器の概要

類別	機械器具 12 理学診療用器具	
名称	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
	承認番号	22700BZI00010000
クラス分類	クラスIII	
製造販売元	NovoCure Ltd. (ノボキュア株式会社)	
現在の使用目的又は効果	本品は、テント上膠芽腫と診断された成人患者で、すべての可能な外科手術および放射線治療施行後の治療に適用される。	

#### 4.2. 試験機器の構成

試験機器は、主に2つの構成部品から構成される。

- (1) TT フィールドジェネレーター (以下、本体)
- (2) INE トランスデューサーアレイ



図 4-1 試験機器の構成



構成品：

- ① TT フィールドジェネレーター
- ② INE トランスデューサーアレイ（単回使用）
- ③ AC 電源アダプター
- ④ 携帯バッテリー
- ⑤ バッテリー充電器
- ⑥ 中継ケーブル接続ボックス

附属品：

- ⑦ バッグ・サイドストラップ
- ⑧ 携帯バッテリーケース

### 4.3. 試験機器の分類と電気的定格

#### 4.3.1. 機器の分類



#### 4.3.2. 電気的定格



#### 4.4. 試験機器の作動原理



## 4.5. 試験機器の取り扱いおよび管理手順

### 4.5.1. 試験機器の交付

試験機器である NovoTTF-100A システムのうち、消耗品である INE トランスデューサーアレイについては研究費で購入する。その他の試験機器構成品については、各実施医療機関と製造販売元のノボキユア株式会社との契約に基づき、無償で貸与される。試験機器の使用に先立ち、各実施医療機関の研究責任医師は当該医療機関の取り決めに従い、試験機器を提供するノボキユア株式会社との間に、試験機器とサービスの提供に関する賃貸借契約を締結する。

研究責任医師／研究分担医師（以下、担当医師）は、各被験者の同意および症例登録が完了した後、必要文書（「5.2. 症例登録後に必要な手続き」参照）をノボキユア株式会社に提出することによって試験機器の交付依頼がなされる。交付依頼を受けたノボキユア株式会社は、試験治療開始前日までに各医療機関に試験機器を交付する。

### 4.5.2. 試験機器の管理

試験機器を用いた治療は、主に外来通院治療にて行われることを意図しているが、患者の病態により入院治療も可能である。試験治療の開始時および実施中は、「4.5.1. 試験機器の交付」に記載の契約に基づき、ノボキユア株式会社のデバイス・サポート・スペシャリスト（以下、DSS）により、以下のサービスが無償で提供される。

- ① 治療開始時、担当医師が試験機器の使用方法を患者に説明する際、担当医師の求めに応じて必要な補足説明を行う。
- ② 治療開始後、患者により試験機器の適切な使用がおこなわれるよう、適切なタイミングにおいて、試験機器の保守点検を行うとともに、試験機器の使用・操作方法等について患者および患者の介護者に情報提供を行う。
- ③ 治療開始以降、原則として月に 1 回患者が本治療を継続していることを確認するとともに試験機器からログを取り出し、月に 1 回担当医師に試験機器のコンプライアンス・データに係る報告を送付する。

各実施医療機関の研究責任医師は、「試験機器の管理に関する手順書」を作成する。試験機器管理は研究責任医師・分担医師が行い、試験機器の受領、患者毎の使用状況、返却に関する記録を作成し、製造販売元から提供されたすべての試験機器の管理、記録、保存しなければならない。

### 4.5.3. 試験機器の回収

各実施医療機関の研究責任医師は、各患者の試験治療終了後に、製造販売元へ試験機器を速やかに返却し、その記録を作成し、保存する。

## 5. 登録

### 5.1. 症例登録の手順

#### 5.1.1. 症例登録

1. 研究責任医師または研究分担医師（以下、担当医師）は、対象症例が「3.1. 適格規準」に該当し「3.2. 除外規準」に該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項を全て記入の上、「症例登録票」を下記のデータ管理担当者へ FAX 送信する。
2. データ管理担当者は症例の適格性の確認を行う。適格性に問題がなければ、症例登録日を決定し、登録番号（研究 ID）を記載した症例登録確認通知を発行し、担当医師宛てに登録完了の連絡を行う。
3. 以後の症例報告書の記載については、「8. データ収集」を参照のこと。
4. 登録方法に関する問合せ先

データ管理担当者



#### 5.1.2. 登録についての必要事項と問合せ先

1. 「症例登録票」に記載する事項：患者の生年月、匿名化された登録用患者 ID（研究 ID）、患者の体重、患者の身長、患者の頭囲、患者の適格規準・除外規準の各項目、担当医師の氏名
2. 症例登録確認通知に記載される事項：登録番号、症例登録票に記載された身長・体重から計算された患者体表面積、担当医師の氏名、患者の生年月、匿名化された登録用患者 ID（研究 ID）、患者の体重、患者の身長、患者の頭囲
3. 患者の適格規準・除外規準に関する問い合わせ先

研究事務局

東京都立小児総合医療センター 検査科／血液・腫瘍科

牧本 敦



### 5.2. 症例登録後に必要な手続き

1. 症例登録完了後、試験機器の交付依頼のため、担当医師は速やかに以下の書類をノボキア株式会社へ送付する。

① NovoTTF-100A システム新規患者登録書兼申込書

② 治療対象病変の診断根拠となる脳 MRI 画像

（DICOM ファイル：紹介元等を含む他院画像ファイルでも可）

【送付先・試験機器交付に関する問合せ先】

ノボキア株式会社



2. ノボキア株式会社は、担当医師と相談の上で治療開始予定日を決定し、そのスケジュールに間に合うよう、試験機器の送付とデバイス・サポート・スペシャリスト（DSS）の派遣日程について調整する。
3. ノボキア株式会社は、上記③のデータを用いて INE トランスデューサーアレイの貼付部位を図示した「アレイ・レイアウトマップ」を作成し、電子メールにて担当医師へ送付する。

### 5.3. 治療開始

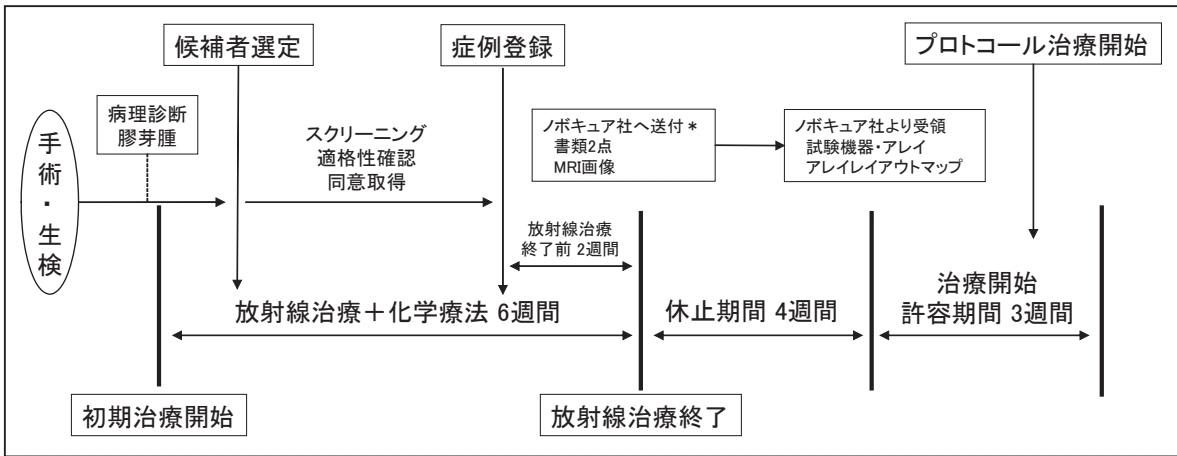
1. プロトコール治療は、手術または放射線治療を要する新規診断患者または再発患者においては、直近の手術日<sup>\*</sup>と直近の放射線治療終了日のいずれか遅い日より 28 日以上経過し、49 日以内に開始することとする。（「**図 5-1 プロトコール治療開始までの流れ**」参照）。なお、再発患者において、再発後に手術も放射線治療も実施しない場合には、症例登録後 63 日以内にプロトコール治療を開始することとする。

<sup>\*</sup>脳腫瘍摘出目的の手術のみ、他の目的の手術はこの限りではない

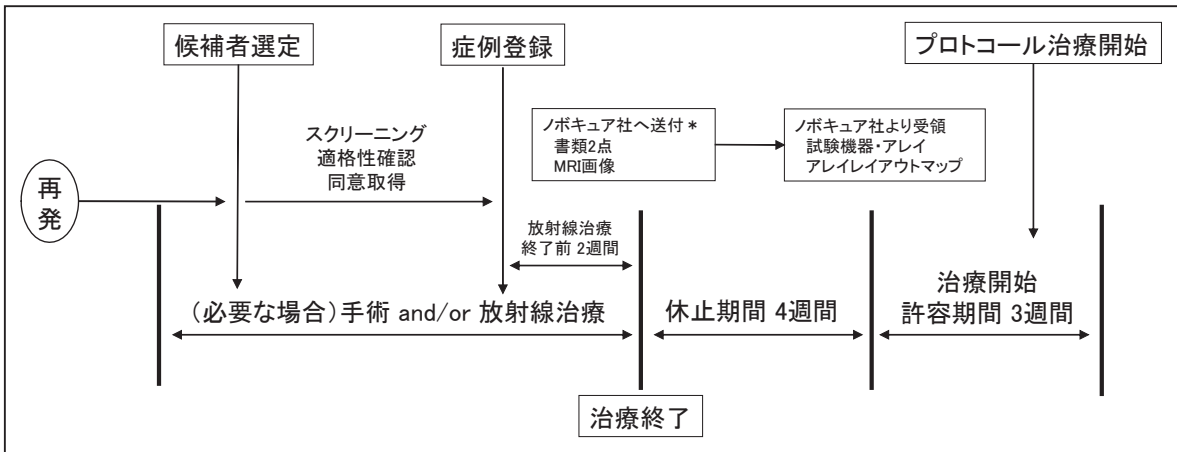
2. 除外基準に抵触しない理由で登録が許容範囲を超えた場合、直ちに試験中止とはせず、再登録することで試験を継続することを許容する。再登録の際には適格性を確認し、自由意思に基づく同意の再確認も行い、診療録に記録する。
3. 登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合に、プロトコール治療を開始するか中止するか判断については、効果・安全性評価委員会に諮った上で決定する。
4. プロトコール治療の定義は、次章「**6.2. プロトコール治療**」を参照のこと。

図 5-1 プロトコル治療開始までの流れ

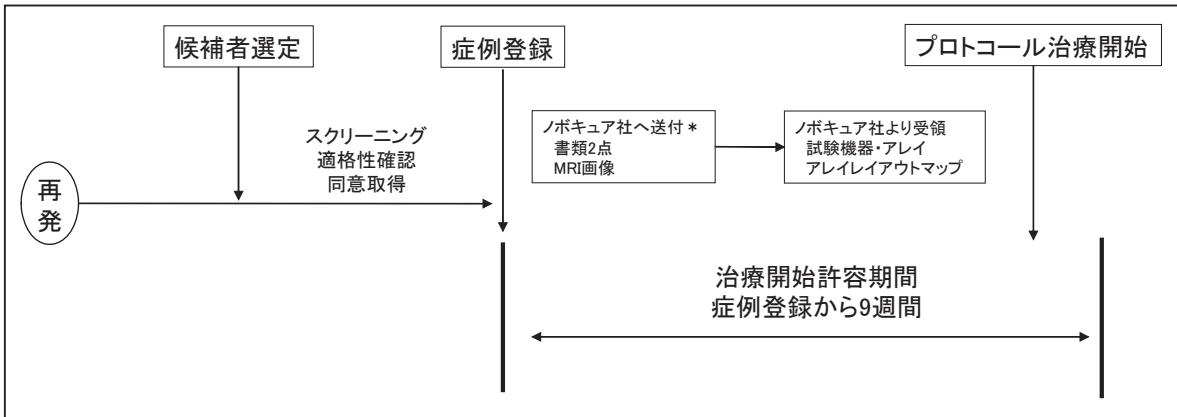
A. 新規発症患者の場合



B. 再発患者で手術または放射線治療を実施する場合



C. 再発患者で手術も放射線治療も実施しない場合



\*ノボキユア社へ送付：「5.2. 症例登録後に必要な手続き」を参照のこと

## 6. 治療計画

### 6.1. 試験機器の使用方法

添付文書に記載されている使用方法を以下に要約する。実際の使用に際しては、「NovoTTF-100A 取扱説明書」を参照し、適正に使用すること。

なお、本試験治療を実施する研究代表医師、研究責任医師および研究分担医師は、本研究開始に先立ち、ノボキユア株式会社が提供するオプチューン® 認定講習を受け、修了書の交付を受けなければならない。

#### 6.1.1. INE トランスデューサーアレイ装着のための頭髪の準備

1. 低刺激性シャンプーで洗髪する。
2. INE トランスデューサーアレイを交換する場合は、頭皮に残る以前の INE トランスデューサーアレイの接着剤を、ベビーオイルで拭き取る。
3. 電動かみそりを使用して頭髪をすべて剃る。剃り残しがないように注意し、頭皮をアルコール\*で清拭する。
4. 頭皮に発赤が見られる場合は市販のヒドロコルチゾン（ステロイド）軟膏を塗布する。医師の指示に従って、頭皮の皮膚潰瘍を処置する。この軟膏を使用した場合、少なくとも 15 分待ち、もう一度、アルコール\*で頭皮を清拭する。頭皮が乾いた後、INE トランスデューサーアレイを装着する（「6.3.3. 推奨される支持療法」参照）。

\*アルコールにアレルギーがある場合には、クロルヘキシジン等の代替消毒薬を用いる。

#### 6.1.2. INE トランスデューサーアレイの準備

1. INE トランスデューサーアレイを使用する前に、滅菌包装に破損（破れ、穴あき等）がないことを確認する。
2. INE トランスデューサーアレイが入った滅菌包装の開封部両端を丁寧に左右に引っ張って開封する。
3. INE トランスデューサーアレイには、黒色のコネクタが装備されたものと、白色のコネクタが装備されたものの種類がある。前頭部および後頭部に黒色のコネクタが装備されたものを、右側頭部および左側頭部に白色のコネクタが装備されたものを装着する。
4. INE トランスデューサーアレイからゲルを覆う剥離紙を剥がし、アレイ・レイアウトマップに従って頭部の所定の位置に装着する。
5. 4つの INE トランスデューサーアレイのコネクタを接続ボックスにしっかりと差し込む。INE トランスデューサーアレイのケーブルをまとめ、必要に応じて、短く切ったテープでケーブルを束ねる。
6. 中継ケーブルを中継ケーブルソケットに差し込む。

#### 6.1.3. 本体を使用した治療の開始

1. TT フィールドジェネレーターに充電済みの携帯バッテリー又は電源アダプターが接続されていることを確認する。
2. 本体裏面パネルにある電源ボタンをオンにする。

3. 「POWER」インジケータが緑色に点灯するまで待つ。
4. TT フィールド治療開始停止ボタンを押して、治療を開始する。治療を開始すると、「TTFIELDS」インジケータが青色点灯し、治療中は点灯し続ける。
5. 本体は自動システムである。TT フィールド治療は可能な限り継続し、治療の中断はできるだけ短時間に限るよう留意する（「6.2.3. 治療変更規準と変更内容」参照）。
6. 4つのINE トランスデューサーアレイは、1週間に2～3回交換する（「6.2. プロトコール治療」参照）。
7. 「BATTERY」インジケータが黄色に点灯したら、フル充電された携帯バッテリーと交換する。携帯バッテリーを交換する場合は、本体裏面パネルにある電源ボタンをオフにして本体の電源を切る。
8. 治療中にエラーが発生した場合は、自動的にTT フィールド治療が停止し、警告音が鳴るとともに赤色の「ERROR」インジケータが点灯する。前面パネルのTT フィールド治療開始停止ボタンを押すと、警告音が停止し、赤色の「ERROR」インジケータが消灯する。
9. 本体はバッグでのみ収納可能である。バッグを肩にかける場合は、サイドストラップを利用してストラップを延長する。

#### 6.1.4. 治療の停止

1. 治療を停止する場合は、TT フィールド治療開始停止ボタンを押す- TT フィールド治療開始停止ボタン上部の「TTFIELDS」インジケータが消灯し、治療が停止する。
2. 本体裏面パネルにある電源ボタンをオフにして、本体の電源を切る。
3. 治療を停止する際（入浴等）は、INE トランスデューサーアレイを中継ケーブル接続ボックスから取り外す。

#### 6.1.5. 携帯バッテリーの充電

1. 使用していない3つの携帯バッテリーは常に充電する。携帯バッテリーを充電する場合、バッテリー充電器のバッテリースロットにセットする。バッテリー充電器の電源ケーブルをコンセントに接続し、背面にある電源ボタンをオンにする。
2. 充電が完了した携帯バッテリーは、バッテリースロットから取り外して保管する。

### 6.2. プロトコール治療

#### 6.2.1. プロトコール治療の定義

本研究におけるプロトコール治療は、試験機器 NovoTTF-100A による治療、すなわち TT フィールド治療である。28 日間を 1 コースとして繰り返し、26 コース（728 日＝約 24 ヶ月）実施できた場合をプロトコール治療完了と定義する。26 コース完了時、または「6.2.4. プロトコール治療中止規準」に抵触する日のいずれか早い日までプロトコール治療を継続する。

具体的な試験機器の使用方法的詳細は「6.1. 試験機器の使用方法的」および「NovoTTF-100A 取扱説明書」を参照のこと。以下に治療手順を要約する。

1. プロトコール治療開始時、「6.1.1. INE トランスデューサーアレイ装着のための頭髪の準備」、「6.1.2. INE トランスデューサーアレイの準備」に従い、頭皮に INE トランスデューサーアレイを貼付する。続いて「6.1.3. 本体を使用した治療の開始」に従い TT フィールド治療を開始する。

2. 日々の入浴やその他の活動のために必要な場合、または、INE トランスデューサーアレイの交換時には、「6.1.4. 治療の停止」に従って TT フィールド治療を一時的に停止する。アレイ交換が必要ない場合には、「6.1.3. 本体を使用した治療の開始」に従い TT フィールド治療を再開する。アレイ交換を行う場合には、古いアレイを剥がした後に「6.1.1. INE トランスデューサーアレイ装着のための頭髮の準備」、「6.1.2. INE トランスデューサーアレイの準備」、「6.1.3. 本体を使用した治療の開始」の手順を繰り返す。
3. INE トランスデューサーアレイは、1 週間に 2～3 回の交換を前提に製造されている。本試験では実地診療の手順と同様、原則 1 週間に 2 回の交換を行うこととし、その間は TT フィールド治療を可能な限り長時間継続する。ただし、「6.2.3. 治療変更規準と変更内容」の記載に従い、治療を休止することは許容される。なお、種々の理由で上記以上の頻度でアレイ交換が必要になる可能性があるため、アレイの交換頻度については特に逸脱規準を定めない。
4. プロトコル治療中の外来診察は各コース終了日の前後 3 日以内に行う（何らかの理由で入院している場合にはこの限りではない）が、外来受診スケジュールにかかわらずプロトコル治療は毎日継続する。
5. 原則として、外来受診日には DSS が立ち会い、INE トランスデューサーアレイの着脱のサポートや試験機器の点検を行う。診察時には INE トランスデューサーアレイを外した状態で研究責任医師または研究分担医師が頭皮の観察を行い、有害事象の有無と重症度の評価を行う。また、DSS と相談して INE トランスデューサーアレイの貼付位置を調整し、患者にその指導を行うとともに、「6.3.3. 推奨される支持療法」を参考に必要な治療を実施する。

### 6.2.2. プロトコル治療開始規準

1. 初回コース開始規準
  - (1) 症例登録が完了している
  - (2) 担当医がアレイ・レイアウトマップを受領し、試験機器が使用可能な状態であり、DSS による支援の調整が完了している
  - (3) 治療開始のタイミングについては「5.3. 治療開始」の記載に従うこと
2. 2 回目以降のコース開始基準

前回コースの治療第 29 日を次コースの治療第 1 日と定義する。この日の前後 3 日以内に外来（入院している場合には入院）にて前コースの必要な評価と次コース開始日に必要な評価を行う。

### 6.2.3. 治療変更規準と変更内容

1. 以下の場合、頭皮を休めるため、またはそれ以外の理由により、治療を休止することは許容される。この場合の治療休止は INE トランスデューサーアレイの交換のタイミングで行う。頭皮に対する対応は「6.1.1. INE トランスデューサーアレイ装着のための頭髮の準備」および「6.3.3. 推奨される支持療法」を参照のこと。
  - (1) 頭皮の潰瘍があり、治療に伴う INE トランスデューサーアレイのディスク部分の同部への接触が不可避な場合
  - (2) 広範な頭皮の皮膚感染を合併する場合
  - (3) その他、コース開始が不適切と担当医師が判断する場合

2. 上記いずれかの理由でコース治療第 1 日に治療が開始（実施）できない場合は、コース開始遅延としては扱わず、コース内の休止（再開前提の一時的中止）として扱う。
3. TT フィールド治療の有効性の確保のため、治療時間は全体の 75%（1 日当たり 18 時間以上、1 週間当たり 126 時間以上）を確保すべきである。ただし、本試験においては実際の治療時間について逸脱規準は定めず、試験機器から取り出されるログに従い、実際の治療時間を正確に記録して報告、解析する。

#### 6.2.4. プロトコール治療中止規準

以下のいずれかの規準に抵触した時には、当該症例におけるプロトコール治療を中止する。

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

\*自他覚症状と理学所見から判断される臨床的な増悪と、画像上「進行（PD）」と判断される場合（「11.1. 効果判定」参照）を含めて「増悪」と定義する。残存病変を認めない状態（完全奏効）から腫瘍の増悪を認めた場合を再発と定義する。なお、新規発症膠芽腫で手術後に残存腫瘍のある患者では、腫瘍の偽増悪（pseudo-progression）が見られることもあるため、1 度目の増悪では治療中止の必要はなく、2 度目の増悪を認めた際にこの中止規準に抵触すると見なす。ただし、新規発症患者であっても 1 度目の増悪により以下の「6.3.2. 許容されない併用療法」を実施する場合には真の増悪とみなして中止とする。

### 6.3. 併用療法・支持療法

#### 6.3.1. 許容される併用療法

1. テモゾロミド経口投与または静脈内投与
2. ベバシズマブ静脈内投与
3. 上記 1, 2 以外の小児悪性固形腫瘍に適応のある抗悪性腫瘍剤
4. オンマイヤーリザバーを留置しない髄腔内化学療法（メトトレキサート、シタラビン等）
5. ステロイド剤の経口投与または静脈内投与
6. 症状緩和のために必要な支持療法
7. 感染を含む合併症の予防または治療に必要な支持療法

#### 6.3.2. 許容されない併用療法

1. 放射線治療（陽子線治療、定位放射線治療を含む）
2. 脳腫瘍治療を直接目的とした手術
3. 水頭症治療のためのシャントカテーテル留置
4. オンマイヤーリザバーを留置した髄腔内化学療法
5. 脳腫瘍の治療を目的とした試験的治療（治験、その他の臨床試験を含む）

## 6. 脳腫瘍の治療を目的とした未承認薬・未承認医療機器を用いた治療

### 6.3.3. 推奨される支持療法

TT フィールド治療による頭部皮膚障害は、表 6-1 の管理指針を参考に治療する。なお、必要に応じ皮膚科専門医に紹介するとともに、「6.2.3. 治療変更規準と変更内容」に従い、治療の休止を検討する。

表 6-1 頭部皮膚障害の管理指針

皮膚障害の種類	考えられる原因	管理指針
接触性皮膚炎	刺激性：頭皮の清拭に使用したアルコール アレルギー性：テープまたはハイドロゲル	強力なコルチコステロイド軟膏
びらん	機械的損傷 INE トランスデューサーアレイの圧迫	局所抗菌薬軟膏 テラマイシン軟膏、バラマイシン軟膏など
潰瘍	INE トランスデューサーアレイの剥離刺激 剃毛時の切傷	傷口には上記局所抗菌薬軟膏 患部へのアレイ（ディスク部分）圧迫を避ける （貼付位置調整、または非粘着性包帯等使用）
皮膚感染 および毛囊炎	INE トランスデューサーアレイの密封性、湿気 剃毛、びらんが原因の二次的細菌感染	抗菌剤感受性に従った経口抗菌剤 患部へのアレイ（ディスク部分）や粘着部との接触を避ける

### 6.3.4. プロトコール治療中止後または完了後の後治療

プロトコール治療中止後または完了後の後治療は規定しない。プロトコール治療完了後に TT フィールド治療を継続する事が可能で、かつ臨床的に適切な場合は、治療継続することを妨げない。

## 7. 予想される有害事象／不具合

### 7.1. 有害事象／不具合の定義

『医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令』の「ガイダンス」（一部改正；平成 25 年 4 月 4 日薬食機発 0404 第 1 号）に基づくと、「有害事象」とは、治験機器又は製造販売後臨床試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用時に被験者、使用者その他の者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用による影響と疑われるものに限る。また、「不具合」の定義は以下の通りである。治験機器（対照機器として用いられる市販機器を除く。）については、破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する治験機器の具合がよくないことをいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わないこと。

なお、本試験において、以下の事象については有害事象とみなさない。

1. 本試験の対象疾患である膠芽腫、およびその進行や増悪によることが明らかである自覚症状、臨床検査値異常、およびその悪化。ただし、被験者の状態が予測可能な範囲を超えて臨床的により重度であると研究責任医師／研究分担医師が判断した場合を除く。

2. 内科的または外科的処置そのものは有害事象としない（その処置が必要となった病態を有害事象として扱う）。
3. 好ましくない事象が発現しない場合（社会的または便宜的入院など）。
4. プロトコール治療開始前から存在する自他覚症状や臨床検査値異常の変動が、予測される日々の変動の範囲内であるもの。

## 7.2. 予期される有害事象／不具合

本試験において、試験機器である NovoTTF-100A に起因して生じると予期される有害事象および不具合は以下の通りである。有害事象と不具合の詳細については機器添付文書を参照のこと。

### <不具合>

警告音、エラーインジケータ点灯、INE トランスデューサーアレイ外れ、INE トランスデューサーアレイ密着不良、電源投入後 10 分以内に治療が開始されない、接続不良、携帯バッテリー充電不良、携帯バッテリー早期消耗

### <有害事象>

胃腸障害（悪心、嘔吐、便秘、下痢等）、血液およびリンパ系障害（貧血、血小板減少症等）、感染症および寄生虫症（肺炎、敗血症、カンジダ症等）、呼吸器・胸郭・縦隔障害（呼吸困難等）、代謝および栄養障害（悪液質、体重減少等）、耳および迷路障害（耳痛、聴力障害等）、眼障害（充血、眼瞼炎、ドライアイ等）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛、関節炎、骨折等）、神経系障害（不全片麻痺、けいれん発作等）、腎および尿路障害（尿閉、腎結石等）、血管障害（高血圧症、肺塞栓症等）、精神障害（動揺、抑鬱、精神状態の変化等）、皮膚および皮下組織傷害（発疹、蜂巣炎等）、一般・全身傷害および投与部位の状態（脱力感、転倒等）、臨床検査（血液検査における結果異常等）、内分泌障害（糖尿病、クッシング症等）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、心臓障害（不整脈、胸痛等）、傷害・中毒・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）

## 7.3. 有害事象／不具合の評価

有害事象／不具合の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳）」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる<sup>(22)</sup>。なお、CTCAE の最新版は v5.0 であるが、本試験の目的である小児への適応拡大申請を行う際に考慮する米国の小児臨床試験結果との比較可能性を重視して、v4.0 を採用することとした。

有害事象／不具合の grading に関しては、それぞれ grade 1～5 の定義内容にもっとも近いものに grading する。また、事象名として具体的な処置が記載され、その処置に基づき grade が評価される場合は、実際になされた処置よりもその臨床的な必要性に基づいて grading する。

試験機器による治療前から異常が見られた場合は、当該事象の Grade が 1 段階以上悪化した時に有害事象／不具合として扱うこととする。なお、本臨床試験においては腫瘍の増悪とそれに伴う徴候や症状は有害事象／不具合としない。

すべての臨床検査項目は、施設基準値に従い評価する。施設基準値の正常範囲を逸脱するものを異常値と定義し、コース内において異常値が一度でも確認された場合を異常変動（有）とする。異常変動（有）の場合、CTCAE v4.0-JCOG の有害事象用語に定義されている臨床検査項目については、当該事象の

Grade が投与前に比べ 1 段階以上悪化した時に有害事象として扱う。CTCAE v4.0-JCOG に規定されていない臨床検査項目は、数値の変動が身体症状に直結し、臨床的に問題がある項目のみを有害事象として評価することとし、研究責任医師／研究分担医師の判断で重症度を決定する。

有害事象／不具合のうち、本試験機器の使用に伴って高頻度で発現すると考えられる以下の事象については、CTCAE v4.0 に基づく下記の有害事象名で取り扱う。

<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
CTCAE term	頭皮痛 搔痒症 皮膚潰瘍形成 その他（湿疹／皮膚炎 [接触性皮膚炎を含むものとする]、皮膚びらん、など）
<b>感染症および寄生虫症</b>	
CTCAE term	※医療機器関連感染の事象名は使わず、以下のいずれかに分類する 皮膚感染（創傷感染を含むものとする） 膿疱性皮疹（毛嚢炎はこの事象に分類する） その他（蜂巣炎、など）
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
CTCAE term	熱傷 その他（医療機器装着部位反応、など）

また、試験機器との因果関係が否定できない重要な有害事象は以下の通りであり、特に注意して観察および評価を行う。

<b>全身障害および投与局所様態</b>	
CTCAE term	疲労／倦怠感
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
CTCAE term	転倒・転落
<b>神経系障害</b>	
CTCAE term	頭痛 発作（けいれん） その他
<b>精神障害</b>	
CTCAE term	うつ病 自殺念慮 その他

#### 7.4. 有害事象と治療との因果関係

副作用とは有害事象／不具合のうち、試験機器による治療と有害事象／不具合との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

担当医師は、自らの判断に基づいて、各有害事象／不具合と試験機器との因果関係を「関連あり」または「関連なし」のいずれかに分類する。また「関連あり」の場合、その合理的な可能性がある場合にはその詳細を、逆に「関連なし」の場合、有害事象／不具合の最も可能性が高い原因についての詳細を症例報告書に記載する。有害事象／不具合のうち試験機器との因果関係が「関連あり」とされたものを本試験機器による副作用とする。因果関係については、効果・安全性評価委員会における判断を併記し、エンドポイントの解析にはこれを採用する（「12.1. 安全性エンドポイント(プライマリ)」参照）。

### 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

#### 8.1. 患者背景情報

1. 生年月、性別
2. 身長、体重、頭位
3. 診断情報（確定診断、診断日〔新規発症、再発〕、部位、疾患ステータス〔新規発症または再発回数〕）
4. Karnofsky/Lansky performance status (PS)スコア
5. 治療歴（放射線治療〔治療日、治療部位、1日線量、総線量〕、脳腫瘍治療目的の外科手術〔手術日、術式〕、脳腫瘍薬物療法〔薬剤名、投与期間〕）
6. 合併症
7. 妊娠可能性の否定（初潮発来後の女性では妊娠検査を実施する）

#### 8.2. 適格性確認のための評価項目

症例登録の14日前から症例登録日までの検査／調査を許容する。各々の検査／調査実施日を症例報告書に記載する。

1. 自覚症状／他覚症状（PS、神経学的所見を含む）
2. 血液検査
  - ① 血算（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数）および白血球分画（好中球、リンパ球）
  - ② 生化学：AST、ALT、LDH、T.Bil、ALP、Alb、TG、T-cho、BUN、Cre、Na、K、Ca、血糖、CRP
  - ③ 凝固系：PT、PT-INR、APTT、フィブリノゲン
3. 心電図
4. 胸部単純X線写真

#### 8.3. ベースライン評価項目

症例登録日以後、治療開始日までの検査／調査を許容する。各々の検査／調査実施日を症例報告書に記載する。

1. 自覚症状／他覚症状（PS、神経学的所見を含む）

## 2. 血液検査

- ① 血算（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数）および白血球分画（好中球、リンパ球）
- ② 生化学: AST、ALT、LDH、T.Bil、ALP、Alb、TG、T-cho、BUN、Cre、Na、K、Ca、血糖、CRP
- ③ 凝固系：PT、PT-INR、APTT、フィブリノゲン

3. 併用薬剤・治療（輸液製剤、薬剤の溶媒・ライン確保目的の生食等、貼付剤や軟膏等の外用剤のうち頭皮以外に使用するものは除く）

4. 脳MRI（検査日、標的病変の病変サイズ、非標的病変のベースライン情報）

5. QOL 評価（PedsQL™ Core scale & brain tumor module）

### 8.4. 各治療コース毎に必要な評価項目

各コース治療終了日（次コース開始日）の±3日の検査／調査を許容する。初回治療コース前の検査／調査については「5.2. ベースライン評価項目」の同項目で代用する。各々の検査／調査実施日を症例報告書に記載する。

1. 自覚症状／他覚症状（PS、神経学的所見を含む）

#### 2. 血液検査

- ① 血算（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数）および白血球分画（好中球、リンパ球）
- ② 生化学: AST、ALT、LDH、T.Bil、ALP、Alb、TG、T-cho、BUN、Cre、Na、K、Ca、血糖、CRP
- ③ 凝固系：PT、PT-INR、APTT、フィブリノゲン

3. 併用薬剤／治療（輸液製剤、薬剤の溶媒・ライン確保目的の生食等、貼付剤や軟膏等の外用剤のうち頭皮以外に使用するものは除く）

4. 治療状況（実際の治療時間、不具合の有無：試験機器のログから転記）

### 8.5. 2回の治療コース毎に必要な評価項目

脳MRI検査（標的病変の病変サイズ、非標的病変の消失または増悪の有無）

2ヵ月（56日±7日）毎に評価する。ただし、初回治療コース前の検査については「5.2. ベースライン評価項目」の結果で代用できることとする。各々の検査／調査実施日を症例報告書に記載する。ただしある時点で総合効果のCR（またはPR、またはSD）が得られた被験者においては、その4週以上後にCR（またはPR、またはSD）の持続確認の目的で脳MRIを一度のみ追加実施する。原則造影MRIを実施することとするが、造影剤アレルギーを有する患者の場合はこの限りではない。

### 8.6. 3回の治療コース毎に必要な評価項目

QOL 評価（PedsQL™ Core scale & brain tumor module）

各コース治療開始日の±3日の検査／調査を許容する。ただし、初回治療コース前の検査／調査については「5.2. ベースライン評価項目」の同項目で代用できることとする。各々の検査／調査実施日を症例報告書に記載する。

### 8.7. プロトコール治療完了時／中止時の評価項目

プロトコール治療完了日または中止日から、その日の 28 日後までの期間に以下の検査／調査を実施する。各々の検査／調査実施日を症例報告書に記載する。

1. 自覚症状／他覚症状（PS、神経学的所見を含む）※
2. 血液検査※
  - ① 血算（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数）および白血球分画（好中球、リンパ球）
  - ② 生化学：AST、ALT、LDH、T.Bil、ALP、Alb、TG、T-cho、BUN、Cre、Na、K、Ca、血糖、CRP
  - ③ 凝固系：PT、PT-INR、APTT、フィブリノゲン
3. 併用薬剤／治療（輸液製剤、薬剤の溶媒・ライン確保目的の生食等、貼付剤や軟膏等の外用剤のうち頭皮以外に使用するものは除く；プロトコール治療中止の場合、中止時の評価を開始した時点までの情報を収集する）
4. 脳MRI（実施可能な場合のみ：標的病変の病変サイズ、非標的病変の消失または増悪の有無）
5. QOL 評価（実施可能な場合のみ：PedsQL™ Core scale & brain tumor module）
6. 治療状況  
（実際の治療状況と治療時間、不具合の有無：試験機器のログから転記）  
（完了または中止、中止の場合はその理由）

※ 有害事象のうち、その時点でプロトコール治療との因果関係が否定できないものについては、CTCAE の grade 1 以下に回復するまで追跡調査する。

### 8.8. 研究終了（観察期間終了）時の調査項目

1. 転帰（生存または死亡）とその確認日
2. 増悪／再発の有無とその確認日



## 9. データ収集

### 9.1. 症例報告書 (CRF)

担当医師（または協力者）が、症例報告書（CRF: Case Report Form）に必要事項を記入することによりデータ収集を行う。担当医師（または協力者）は、本試験に登録された全ての被験者を対象として、試験完了まで試験の進捗にあわせてデータを提出する。提出するデータの内容を以下に示す。

1. 治療前報告（背景因子）
2. 治療経過報告
3. 治療効果評価報告
4. 有害事象評価／併用療法報告
5. 治療完了・中止報告（プロトコール治療完了・中止時に報告）

### 9.2. 症例報告書の保管



### 9.3. 症例報告書の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコール改訂としない。

## 10. 疾病等（有害事象／不具合）報告

「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な疾病等／不具合」が生じた場合、研究責任医師は研究事務局／研究代表医師に報告する。各症例において、プロトコール治療開始以降、プロトコール治療完了時または中止時まで発生した重篤な疾病等／不具合を報告対象とする。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイトにて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いる。



### 10.1. 用語の定義

本章において用いる用語の定義は以下の通りである。

#### 10.1.1. 疾病等

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含み、本研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

### 10.1.2. 感染症

生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

### 10.1.3. 不具合

研究に用いる医療機器について、本研究への参加により被験者に生じた有害事象のうち、当該医療機器の設計、破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する医療機器の異常との因果関係が否定できないものをいう。

## 10.2. 本研究に従事する者の責務

研究責任医師、研究分担医師のほか、試験実施者、研究協力者など実施医療機関において本研究に係る業務に関わる者を本研究に従事する者とする。本研究に従事する者は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等（不具合含む）を知り得た場合、速やかに、その疾病等に関する情報を研究代表医師に報告する。

1. 試験実施者、研究協力者等が当該実施医療機関において疾病等（不具合を含む）の発生を認めた場合、速やかに当該疾病等の情報を研究責任医師又は研究分担医師へ報告するものとする。
2. 研究分担医師が当該実施医療機関において疾病等（不具合を含む）の発生を認めた場合、速やかに当該疾病等の情報を研究責任医師へ報告するものとする。
3. 研究責任医師は、上記1,2の報告を含め、当該実施医療機関において疾病等（不具合を含む）が重篤である可能性があるとして判断した場合、速やかに当該疾病等の情報を実施医療機関の管理者および研究代表医師へ報告するものとする。

## 10.3. 研究代表医師の責務

### 10.3.1. 疾病等が発生した場合の対応

研究責任医師から報告を受けた研究代表医師／研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止（データ管理担当者と全参加医療機関に連絡）や研究分担医師への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。

### 10.3.2. 実施医療機関の管理者、認定臨床研究審査委員会、および厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、本研究の実施によるものと疑われる、以下の表 10-1 および表 10-2 に掲げる疾病等（不具合を含む）の発生を知り得た場合には、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に所定の書式「医療機器の疾病等又は不具合報告書」（統一書式 9）にて報告した上で、認定臨床研究審査委員会（CRB）および必要に応じて厚生労働大臣（独立行政法人医薬品医療機器総合機構：PMDA）に報告する。ただし、実施医療機関の管理者と CRB への報告の順番が前後しても差し支えない。

なお、疾病等（不具合を含む）の発生の要因等が明らかではない場合であっても、定める期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行う。この場合においては、その後速やかに詳細な要因等について続報として報告を行うこととし、当該続報については必ずしも定める期間内でなくても差

し支えない。さらに各実施医療機関の研究責任医師に報告の旨を通知する。

#### ★厚生労働大臣への疾病等報告方法

厚生労働省のホームページに掲載される入力フォームをダウンロードして報告書（別紙様式第 2-1 又は第 2-2）を作成する。作成した PDF ファイルと XML ファイルは、メールで PMDA 安全第一部情報管理課 [REDACTED] に送信する。

【入力フォームの URL】

#### 10.3.3. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表医師は、「10.4. 疾病等の評価」に定めた重篤な疾病等に該当すると判断した場合、発生を知ってから 72 時間以内に効果・安全性評価委員会に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛での「医療機器の疾病等又は不具合報告書（統一書式 9）」に、研究代表医師としての見解（因果関係と予測可能性の判断、研究の続行／中止の判断を含む）を添えて送付する。重篤な疾病等（不具合を含む）のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

#### 10.3.4. イーピーエスとの情報共有

イーピーエスは実施医療機関での疾病等発生時の報告書、および発生件数の確認・管理を行う。

研究代表医師は、イーピーエスに疾病等の報告内容および報告資料を提供する。

### 10.4. 疾病等の評価

研究代表医師は、実施医療機関より疾病等（不具合を含む）の報告を受けた場合、以下に従ってその重篤度（1）、予測可能性（2）および因果関係（3）を評価する。ただし、効果・安全性評価委員会は、研究代表医師より報告を受けた重篤な疾病等（不具合を含む）の報告に関しては、内容を確認し、因果関係や予測可能性の有無を判断し、研究代表医師への報告を行う。

なお、効果・安全性評価委員会は重篤な疾病等（不具合を含む）の報告について、その因果関係や予測可能性の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表医師に再検討を求める。研究代表医師と効果・安全性評価委員会の合意により、因果関係ありで以下の表 10-1 および表 10-2 で報告対象に該当すると判断された疾病等について、研究代表医師から CRB に報告を行う。なお、研究代表医師と効果・安全性評価委員会事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会委員長が最終判断を行うが、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として CRB および必要に応じて厚生労働大臣への報告を行う。

#### 1. 重篤度の評価

疾病等が以下のいずれかに該当する場合、「重篤な疾病等」と評価する。なお、慣例的に CTCAE v4.0 の Grade 3 以上の非血液毒性は重篤な有害事象と見なす傾向にあるが、本試験機器の使用による頭部皮膚の有害事象は高頻度で生じ、かつ感染等の合併により Grade 3 に達する事は想定範囲内である。かつ対処法は確立されており、重篤な有害事象と見なしてプロトコール治療を中止することは不適切である

ため、頭部皮膚の有害事象単独では緊急報告対象としない。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1) から 5) までに準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

## 2. 予測可能性の評価

疾病等が以下のいずれかに該当する場合、「予測できない疾病等」と評価する。

### (1) 未知である場合

疾病等が、実施計画書、説明文書・同意書、試験薬・試験機器概要書（未承認医薬品・医療機器の場合）、医薬品添付文書・医療機器説明書（既承認医薬品・医療機器の場合）など、臨床研究の関連文書等に記載されていない場合をいう。

### (2) 既知であるが、その性質や重症度が通常参照可能な既存情報に一致しないもの

上記 (1) に示した関連文書等に加え、研究責任医師であれば当然知り得るべき疾病等に関する学術情報、あるいは規制当局による注意喚起のための通知文書等に照らして、疾病等の性質や重症度が一致しない場合をいう。

## 3. 因果関係の評価

試験機器による治療と有害事象／不具合との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合を「因果関係が否定できない疾病等」と評価する（「7.4. 有害事象と治療との因果関係」参照）。

## 10.5. 医療機器の不具合報告

医療機器の不具合について知りえた場合には、それぞれに定める期間内（表 10-2）に実施医療機関の管理者に所定の書式（統一書式 9）にて報告した上で、CRB に報告する。

## 10.6. 定期報告

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等（「6. 研究代表医師の責務（実施医療機関の管理者、CRB および厚生労働省への報告）」で表にあげた疾病等を除く）に関して、1年ごとに定期報告を行う際に、統一書式 6 を用いて、実施医療機関の管理者に報告した上で、CRB に報告する。また、別紙様式 3 を用いて厚生労働大臣（地方厚生局）へ報告する。

## 10.7. CRB の意見への対応

研究代表者は、CRB から意見を述べられた場合は、CRB からの意見について実施医療機関の管理者に対し報告を行う。また、CRB から述べられた意見に基づき具体的な対応が必要な場合には、その対応の

内容を含めて実施医療機関の管理者に報告する。

#### 10.8. 関連企業への安全性情報の報告

研究代表医師／研究事務局は、本章の記載に基づいて収集した安全性情報を、関連医療機器製造販売業者（ノボキア株式会社）に適宜報告する。

表 10-1 疾病等の報告期限

区分	No	疾病等	予測可能性等	厚生労働大臣への 報告期限	管理者および CRB への報告期限
感染症以外 (注1)	①	死亡または死亡につながるおそれのある疾病等	不問	7日以内	7日以内
	②	治療のために医療機関への入院 又は入院期間の延長が必要とされる疾病等	予測できないもの他 (注2)	15日以内	15日以内
			上記以外	不要	不要
	③	障害	予測できないもの他	15日以内	15日以内
			上記以外	不要	不要
	④	障害につながるおそれのある疾病等	予測できないもの他	15日以内	15日以内
			上記以外	不要	不要
	⑤	上記①から④までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等	予測できないもの他	15日以内	15日以内
			上記以外	不要	不要
	⑥	後世代における先天性の疾病又は異常	予測できないもの他	15日以内	15日以内
			上記以外	不要	不要
	感染症	⑦	感染症による疾病等	予測できない(注3)	不要
⑧		感染症による上記①から⑥までに掲げる疾病等(⑦を除く)	不問	不要	15日以内

注1) 血液毒性を伴う感染症の発生については、「感染症以外」に該当するものとする。

注2) 当該特定臨床研究に用いた医薬品等の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意(以下「使用上の注意」という。)から予測することができないもの又は当該医薬品等の使用上の注意から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの。

注3) 当該医薬品等の添付文書「使用上の注意等」から予測することができないもの。

表 10-2 医療機器の不具合による疾病等の発生状況と報告期限

No	疾病等	不具合の発生	管理者および CRB への報告期限
①	死亡	あり	30 日以内
②	死亡につながるおそれのある疾病等	あり	30 日以内
③	治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等	あり	30 日以内
④	障害	あり	30 日以内
⑤	障害につながるおそれのある疾病等	あり	30 日以内
⑥	上記の①から⑤までの疾病等に準じて重篤である疾病等	あり	30 日以内
⑦	後世代における先天性の疾病又は異常	あり	30 日以内

## 11. 効果判定の方法と判定規準

### 11.1. 有効性（腫瘍縮小効果）判定規準

腫瘍縮小効果判定は、登録時に測定可能病変を有する症例でのみ実施する。判定規準はMacdonald規準<sup>(23)</sup>およびResponse Assessment in Neuro-oncology (RANO) 規準<sup>(24)</sup>の2つの規準により、それぞれ判定する。成人臨床試験<sup>(14, 15)</sup>では前者が用いられていたことから、セカンダリエンドポイントの治療奏効割合の算定にはMacdonald規準による判定を採用するが、2つの規準による結果の比較検討も行う予定である。

#### 11.1.1. 測定可能病変の定義

5 mm 以下のスライスの MRI により、最大径 10 mm 以上の病変を測定可能病変 (measurable disease) とし、上記以外の全ての病変を測定不能病変 (non-measurable disease) とする。ただし、髄膜病変、壁の造影効果を伴わない嚢胞性病変、骨病変は検査や病変の大きさによらず測定不能病変とする。

#### 11.1.2. 病変の計測方法



#### 11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録





#### 11.1.4. 非標的病変のベースライン記録



#### 11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定



#### 11.1.6. 総合効果判定規準

Macdonald 規準（表 11-1）、RANO 規準（表 11-2）ともに、総合効果判定を以下の 4 つに分類する。なお、何らかの理由で MRI 検査ができなかったり、効果判定が不可能だったりした場合には、NE (note evaluable : 評価不能) と判定する。

CR: complete response : 完全奏効	PR: partial response : 部分奏効
PD: progression : 進行	SD: stable disease : 安定

CR, PR, SD の判定には 4 週間以上の効果持続が必要なので、総合効果の CR (または PR, または SD) が MRI にて判定された日を「CR (または PR, または SD) 判定日」とし、4 週間以上の期間を開けた再度の MRI 検査にて総合効果の CR (または PR, または SD) が確認された日を「CR (または PR, または SD) 確認日」とする。

#### 11.1.7. 最良総合効果

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、全治療経過を通じて最も良好な総合効果をもって最良総合効果とする。治療開始後、初回検査以前の明らかな病状の増悪や死亡により、MRI による判定ができなかった場合は PD とし、それ以外の理由でのプロトコール治療中止により判定ができなかった場合は NE とする。

#### 11.1.8. 偽増悪 (pseudo-progression) の扱い

膠芽腫（特に初発例）の手術後に放射線治療を行うことにより、腫瘍血管の透過性が亢進し、MRI の造影効果の増強と臨床症状の増悪が一過性にみられることがあり、「偽増悪 (pseudo-progression)」と呼ばれる。この作用はテモゾロミドの内服併用により増強され、20-30%の症例で放射線照射終了後の初回 MRI 評価で造影効果の悪化を認めるといわれている。

このような事情から、RANO 規準においては、放射線治療の終了から 12 週以内の画像上の進行または臨床上の増悪を認めた時には、(1) 照射範囲外の新規病変を認めた場合、(2) 腫瘍生検を行って病理学的に腫瘍細胞の生物学的活性が証明された場合を除き、PD としては扱わない。この場合には、偽増悪の疑いとしてその理由とともに記録する。

また、実際の診療現場では、真の増悪と偽増悪の鑑別が極めて難しい場合も多い。このため、本試験においては、新規発症患者に限り、1度目の増悪では治療中止の必要はなく、2度目の増悪を認めた際にこの中止規準に抵触するとみなす。ただし、新規発症患者であっても1度目の増悪により「6.3.2. 許容されない併用療法」を実施する場合には真の増悪とみなして中止とする（「6.2.4. プロトコール治療中止規準」参照）。

## 11.2. 解析対象集団

### 11.2.1. 症例の取扱い

症例の取扱いは、以下の基準に従い効果安全性評価委員会にて決定する。

新たな問題点が生じた場合には効果安全性評価委員会にて最終決定する。なお、新たな症例の取扱いを決定した場合には、その項目、内容、決定した日付を記録に残し、総括報告書へ記載する。

(1) 登録例

本臨床試験へ登録された症例

(2) 試験機器使用例

登録例のうち、試験機器使用による治療が短期でもなされた症例

(3) 適格例

登録例のうち、「3.1. 適格規準」を満たし、かつ「3.2. 除外規準」にも抵触していない症例

(4) 不適格例

登録例のうち、適格例に該当しない症例

(5) 脱落例

適格例のうち、観察不備により効果判定が行えなかった症例、試験機器の使用方法の不遵守、禁忌とされる併用療法など重大な試験実施計画書違反があった症例

### 11.2.2. 解析対象集団の定義

1. 安全性の解析対象集団（safety analysis set : SAS）

試験機器使用による治療が開始され、安全性の観察が1回以上なされた全例を含む集団とする。

2. 最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）

SAS から不適格例および重大な法規制違反があった症例を除いた集団とする。

3. 試験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set : PPS）

FAS から脱落例を除いた集団とする。

## 12. エンドポイントと統計学的考察

### 12.1. 安全性エンドポイント（プライマリ）

SAS を分母にしてプライマリエンドポイントである「NovoTTF-100A に因果関係のある有害事象／不具合の発生割合」とセカンダリエンドポイントである「全有害事象／不具合の発生割合」を算出する。有害事象および不具合について、それぞれ種類、頻度、発現時期および転帰の一覧表を作成し、因果関係については効果・安全性評価委員会の判断を採用するが、研究責任医師／研究分担医師の判断も併記

する。項目別に発現割合と正確な両側 95%信頼区間を算出する。

## 12.2. 有効性エンドポイント

FAS を対象として、以下の(1)(2)(3)を算出する。なお、これらの有効性データは歴史対照となり得る米国の臨床試験データ<sup>(6)</sup>、および、日本の小児固形腫瘍観察研究等のレジストリ登録症例のデータと比較し、探索的に試験治療の有効性を評価する。

### (1) 奏効割合 (Response rate)、臨床的有効割合 (Clinical benefit rate)

FAS のうち、登録時に測定可能病変を有する症例のみを対象とし、「11.1.6. 総合効果判定規準」に記載の規準により判断された効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。同様に、効果が CR、PR、SD のいずれかである患者の割合を臨床的有効割合とする。奏効割合および臨床的有効割合は、Macdonald 規準および RANO 規準のそれぞれについて、二項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間を併せて算出する。

### (2) 全生存期間 Overall survival (OS)、全生存割合 (OS rate)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。中央値とその 95%信頼区間を算出する。また、カプラン・マイヤー法により、登録日から 1 年後および 2 年後の全生存割合を算出し、Greenwood の公式を用いた正確な両側 95%信頼区間を算出する。

### (3) 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)、無増悪生存割合

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。中央値とその 95%信頼区間を算出する。また、カプラン・マイヤー法により、登録日から 6 ヶ月後および 1 年後の全生存割合を算出し、Greenwood の公式を用いた正確な両側 95%信頼区間を算出する。

### (4) QOL

PedsQL<sup>TM</sup> Core scale & brain tumor moduleを用いて評価する。ベースラインおよびプロトコル治療3コース後のQOL評価を受けた全患者を対象とし、治療実施に伴うQOLの変化を、原疾患関連と治療関連の2つの観点から、探索的に解析する。

## 12.3. 登録数設定根拠

上記「2.1.1. 疫学」および下記「12.6. 予定登録数・研究期間」に記載の通り、非常に対象患者数が少なく、また、対象患者が小児であることや診断後治療開始までの緊急性などから、同意取得率や実施可能性を考慮し、予定登録数を 10 例と設定した。成人データでは、NovoTTF-100A による重篤な有害事象／不具合の発生は報告されておらず、治療の特性から因果関係の否定できない有害事象（副作用）の発現割合はそれから大きく乖離することはないと予想される。10 症例で重篤な副作用（因果関係のある重篤な有害事象＋重篤な結果をもたらした不具合）の発生が 0 例だった場合に、重篤な副作用の発現割合の 95%信頼区間は 0～30.9%であり、最低限の安全性確認のデータになり得ると考えた。

## 12.4. 中間解析

本臨床試験は先進医療 B として実施する。我が国ではこれまで小児に対する TT フィールド療法が行われたことがないため、本試験は同治療の経験がなくても先進医療を行い得る「保険外併用療養に関する特例」医療機関である東京都立小児総合医療センター単施設で開始する。

最初の 3 症例の第 1 コースの安全性データが集積された時点で新規症例登録を一旦中止し、安全性と

実行可能性に関する中間解析を実施する。3例において重篤な副作用（因果関係のある重篤な有害事象または重篤な結果をもたらした不具合）の発生が認められなかった場合に早期安全性が確認されたと考え、3例すべてにおいて1日平均18時間以上の治療実施が可能だった際に実行可能性が確保されたと考える。これらの結果について、効果・安全性評価委員会の評価を経て、先進医療技術審査部会へ報告するとともに、多施設共同臨床試験としての継続を併せて申請し、承認が得られた後に症例登録を再開する。

臨床試験の経過中は、プライマリエンドポイントが安全性であることに鑑み、3症例以上の登録例において重篤な副作用（因果関係のある重篤な有害事象または重篤な結果をもたらした不具合）が各1件以上発生した場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に諮問し、試験計画の見直しについて検討する。

2025年度末に本試験のスポンサーである国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）へ報告書を提出する目的で、2025年度に終了するよう、すべてのエンドポイントについて暫定的解析を行う。「12.1. 安全性エンドポイント（プライマリ）」、「12.2. 有効性エンドポイント」に示した解析を行う。本解析の結果は基本的に公表せず、この結果に基づく試験計画の変更は行わない。

## 12.5. 最終解析

追跡期間終了（最終症例の観察が完了した時点）後、最終調査によりデータを確定した後に、すべてのエンドポイントに対して、「12.1. 安全性エンドポイント（プライマリ）」、「12.2. 有効性エンドポイント」に示した解析を再度行う。このデータに基づき、主たる解析レポートおよび最終解析レポートを作成する。

## 12.6. 試験結果の主たる判断規準

### 12.6.1. 安全性に関する主たる判断規準

上記「12.3. 登録数設定根拠」に記載の通り、全SAS症例のうち重篤な副作用（因果関係のある重篤な有害事象または重篤な結果をもたらした不具合）の発生が0例だった場合には、本試験機器の小児膠芽腫への使用は安全であったと結論する。重篤な副作用が1例以上発生した場合には、その事象が当該被験者特有の背景に関連するものでなく、一般的に起こりえるものであるかどうかを効果・安全性評価委員会で検討した上で最終解析結果に含める。

なお、重篤な副作用が1例以上発生し、効果・安全性評価委員会の検討の上で被験機器と因果関係がある副作用であると判断された場合には、さらなる安全性評価のための計画変更の必要性について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）への相談を行う。

### 12.6.2. 有効性に関する主たる判断規準

本試験は10症例という小規模な臨床試験であるため、有効性の結論を統計的に裏付けることは理論上不可能であるため、探索的解析によって記述統計値を示すに止める。成人膠芽腫での有効性データの外挿性が重要であるとのPMDA見解（令和2年9月30日RS戦略相談対面助言）から、本臨床試験で定める有効性エンドポイントの各項目について、それぞれ推定値（平均値、中央値）、信頼区間（95%、90%）、四分位範囲や四分位偏差等を用いて、探索的に評価を行う。有効性エンドポイントのうち、成人膠芽腫におけるデータが得られており、比較可能と考えられるのは以下の表に示す項目である。

**表12-1 成人の新規診断膠芽腫および再発膠芽腫における有効性データ**

	新規診断	再発
奏効割合 [%]	17.0	14.0
臨床的有效割合 [%]	88.3	40.0
全生存期間中央値 [月]	20.9	6.6*
全生存割合 (1年) [%]	73	20
全生存割合 (2年) [%]	43	8
無増悪生存期間中央値 [月]	6.7	2.2
無増悪生存割合 (6ヵ月) [%]	56	21.4

※EF-11に基づくデータである。米国市販後レジストリ研究 (PRiDe) では、第一再発患者152名の全生存期間中央値は20ヵ月と報告されており、新規診断患者と遜色ない成績と考えられる。

本試験においては、新規診断患者と第一再発患者の両方を対象とするため、単純な推定値の比較は困難である。米国市販後レジストリ研究 (PRiDe) では、第一再発患者152名の全生存期間中央値は20ヵ月と、新規診断患者と遜色ない成績が報告されている。このため、基本的には全FAS症例を対象として解析した上記パラメーターの値を表12-1の新規診断患者の値と比較し、さらにFASに含まれる再発患者の数も考慮しつつ、本試験の登録患者で示された有効性結果が、成人患者のそれと比較して大きく乖離しないと考えられる場合には、成人膠芽腫での有効性データを外挿することが可能であると評価する。

## 12.7. 研究の早期中止

本研究では以下の場合に研究早期中止を行うことがあり得る。

1. 有害事象／不具合による研究早期中止
2. 登録不良による研究早期中止
3. その他の理由による研究早期中止

### 12.7.1. 有害事象による研究早期中止

本試験機器である NovoTTF-100A による既知の有害事象は、概して軽症かつ可逆的なものが多い。ただし本研究では、進行性の悪性脳腫瘍を対象とし、開頭外科手術、放射線治療、放射線治療等を実施するため、それに伴う有害事象や合併症と試験治療の因果関係の判別が困難な場合も想定される。試験治療との因果関係の否定できない重篤な有害事象が発生した場合には、安全性に基づく研究早期中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。効果・安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、研究の中止を行うか決定する。

### 12.7.2. 登録不良による研究早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な場合には、効果・安全性評価委員会から研究早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果・安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、研究の早期中止を行うか決定する。

### 12.7.3. その他の理由による研究早期中止

12.7.1.または12.7.2.以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果・安全性評価委員会に「研究早期中止許可願い」を提出する。提出された内容に基づき、効果・安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究早期中止の手続きに入る。

### 12.8. 研究早期中止後の手続き

研究代表医師は、12.7.に基づいてなされた効果・安全性評価委員会による研究中止勧告を受け入れる場合には、すみやかに効果・安全性評価委員会に研究早期中止を行う旨の届出を提出する。研究代表医師は研究早期中止を決定した日から10日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

研究代表医師は、研究早期中止と決定した旨をすみやかに研究責任医師に文書で伝え、研究早期中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に研究が早期中止となった旨を文書で報告する。

研究早期中止となった場合、研究代表医師／研究事務局と統計解析担当者はすみやかに最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は行わない。

### 12.9. 予定登録数・研究期間

上記「2.1.1. 疫学」に記載の通り、我が国の15歳未満の膠芽腫の発生数はテント上とテント下を合わせて年間約30例と極めて少ない。本試験の参加予定4施設に対する症例数アンケートでも、平均1施設年間1例程度であった。一方、TTフィールド療法は成人膠芽腫で標準治療のひとつに数えられる有望な治療であるため、本試験参加により治療機会が与えられる事になれば、周辺医療機関からの紹介患者が見込める可能性がある。

これらの状況を加味して、以下のように設定した。

目標登録数	10例
登録期間	2021年4月から2024年9月の42ヶ月あるいは目標症例数達成まで
観察期間	最終症例登録後2年間（最長2026年9月まで）
解析期間	2024年10月から2025年3月（暫定解析） 2026年10月から2027年3月（最終解析）

## 13. 倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）および「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびに関連通知に従って本研究を実施する。また、本研究のプロトコール治療およびそれに付随する診療は「先進医療 B」として実施する。なお、本研究結果を承認申請に活用する可能性があるため、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 17 年厚生労働省令第 36 号、[最終改正]平成 29 年厚生労働省令第 106 号）の承認審査資料に係る内容に配慮して実施する。

本研究の開始に先立ち、研究代表医師／研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、実施医療機関の管理者の承認を受けねばならない。

### 13.2. 臨床研究登録と情報公開

本研究の内容は、Japan Registry of Clinical Trial (jRCT) への届出を行い、認定臨床研究審査委員会の承認を得た後に情報入力と申請を完了する。「臨床研究法施行規則」第 39 条に定める様式第一による計画（省令様式第一）を出力し、認定臨床研究審査委員会の所在地を所轄する地方厚生局に郵送し、当該地方厚生局または厚生労働省がこれを認定後に研究内容を公表する。

### 13.3. インフォームド・コンセント

#### 13.3.1. 患者への説明

患者登録に先立って、研究代表医師、研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人又は代諾者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

#### 説明する内容

（リスト内、「Helsinki」は「ヘルシンキ宣言」、「規則」は「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）の該当箇所を指す）

1. 病名、病期、推測される予後に関する説明（Helsinki 6）（規則第 46 1②、2）
2. 本研究が臨床試験であること（Helsinki 5、6、10、12、21、22、31）（規則第 46 1①、②、17）  
認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情および問合せを受け付けるための窓口の連絡先
3. 本研究のデザインおよび根拠（Helsinki 22、31、33）（規則第 46 3、4①）
4. プロトコール治療の内容（Helsinki 16、18、22、33）（規則第 46 1③、4）
5. プロトコール治療により期待される効果（Helsinki 16、17、18）（規則第 46 4）
6. 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について（Helsinki 15、16、17、18）  
（規則第 46 4、14）合併症、後遺症、治療関連死亡を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明。
7. プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること（Helsinki 18、22、34）（規則第 46 18①②）
8. 費用負担と補償（Helsinki 15、22）（規則第 46 14 16①②）  
治療にかかる費用の説明、健康被害が発生した場合に受けることができる補償（一般診療での対処に準ずること）についての説明

9. 代替治療法 (Helsinki 37) (規則第 46 15)  
本研究に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
10. 予想される利益と可能性のある不利益について (Helsinki 11、16、17、18) (規則第 46 4②③)  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
11. 病歴の直接閲覧について (Helsinki 23) (規則第 46 18④)  
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など施設訪問監査の受け入れに関する説明
12. 同意拒否と同意撤回 (Helsinki 8、9、10、14、25、26、27、28、29) (規則第 46 5、6、7)  
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
13. 人権保護 (Helsinki 7、9、24) (規則第 46 8③ 10)  
氏名などの個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること
14. 利益相反について (Helsinki 22、23、36) (規則第 46 12、18③④)
15. 研究に関する情報公開の方法 (規則第 46 8)  
本研究は jRCT に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても jRCT において公表されること
16. 質問の自由 (Helsinki 8、9、24) (規則第 46 1、2、9、13、18⑤)  
研究責任医師、試験内容に関する相談窓口、試験の研究代表医師・研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明
17. 医療機器を保険適用外で使用することと負担に関することの説明 (Helsinki 16) (規則第 46 14、18 ③)
18. 医療機器等製造販売業者等の関与の有無とその内容 (規則第 46 12、14、18③)
19. 試料の保管 (本研究では規定しない) と余剰献体を用いた附随研究の可能性について (Helsinki 24、32) (指針第 12 3②)
20. 効果の中央判定について (Helsinki 24) (指針第 12 3②)

### 13.3.2. 同意

研究について十分な説明を行った後、代諾者が内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。代諾者から研究参加への同意が得られた場合、医療機関で定められた書式の同意書を用い、説明を行った医師名、説明を受け同意した代諾者・患者名、同意を得た日付を記載し、署名する。同意文書は 1 部コピーし、1 部は代諾者に手渡し、原本は実施医療機関で保管する。

患者が 16 歳以上の未成年者である場合は、代諾者に対するのと同様に研究内容の説明を行い、書面で同意を得る。幼児や学童など、研究内容の理解が難しいと考えられる場合でも、それぞれの理解力に応じた言葉を用い、できるだけ内容を理解できるよう努める。低年齢の場合、理解力には個人差があり、説明文書を一律に作成することは適切でないと考えられるため、本研究では最低限の情報を記載したアセント文書を準備し、口頭説明と図解で情報を補いつつ詳しく説明する。

### 13.3.3. 同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

登録後に患者やその家族から本研究に関する相談があった場合には、原則として当該患者の研究者(研

究責任医師または研究分担医師) が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究代表医師が関係者と協議の上で対応する。

#### 13.3.4. 同意撤回

研究参加の同意を得た後、患者本人又は代諾者から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータ管理担当者に連絡すること。

データ管理担当者は、②同意撤回の場合は、以降のプロトコルに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、研究代表医師／研究事務局に報告する。

- ① 患者拒否：以降のプロトコル治療継続の拒否（フォローアップは続ける）。
- ② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とする。同意撤回以前のデータの研究利用は可とする。
- ③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とする。

#### 13.4. 個人情報の保護と患者識別

本研究を行うにあたり、個人情報の保護に関しては、以下の法令、規範に従う。本研究に関与する全ての研究者は、常に個人情報保護のため最大限の努力を払う。

- ・ 臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）
- ・ 個人情報の保護に関する法律  
（平成 15 年法律第 57 号、最終改正：令和 2 年 6 月 12 日法律第 44 号、令和 4 年 4 月 1 日全面施行）
- ・ ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

##### 13.4.1. 研究利用する個人情報の取扱い

登録された患者の氏名・イニシャルは研究のためのいかなる資料にも含まれない（注 1）。患者登録は実施医療機関内で匿名化された研究 ID を使用し、登録後もこの番号で管理する。症例記録用紙（CRF）に含まれる個人識別因子は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別、生年月、診断名に限られる。CRF やデータベースは本研究責任者および研究協力者のみがアクセス可能となるように管理・保管する。解析担当者にデータセットを送付する際には、登録後に付した固有の症例番号を用いた物理メディアにより送付する。また、CRF・データベースは少なくとも試験終了報告日から 5 年または最終の試験結果報告日から 3 年の、いずれか遅い方まで上記方法により保管し、その後適切に廃棄するものとする。

（注 1）「5.2. 症例登録後の手続き」に記載の通り、試験機器の交付依頼において、日常診療と同様の手順により製造販売元のノボキウア株式会社個人に個人情報の提供を行う。本個人情報の利用目的は以下の事

項に限定され、研究利用されることはない。

1. 治療適用の確認、アレイ貼付位置の決定、NovoTTF-100A システムおよびアレイの送付・回収など、NovoTTF-100A システムを用いた患者の治療実施のため
2. 医療機関とノボキア社との間のNovoTTF-100A システムおよびサービス提供契約に基づくノボキア社の義務の履行および権利の行使のため
3. NovoTTF-100A システムを含む医療機器の開発および改良のため

#### 13.4.2. 記録の作成と保管

本研究に関する登録患者の情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 53 条」に従って保管する。各医療機関の研究責任医師は、登録患者の本試験に関する記録の作成を行う。厚生労働省令（臨床研究法施行規則第 53 条）で定める事項は以下のとおり。

- ・ 臨床研究の対象者を特定する事項
- ・ 臨床研究の対象者に対する診療および検査に関する事項
- ・ 臨床研究への参加に関する事項
- ・ 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

実施医療機関における本試験に関する記録の保管期限、および原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とする。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管する。

#### 13.4.3. 試料やデータの二次利用について

本研究において得られた試料やデータは、国内や海外で当該試験薬または対象疾患領域における医薬品・医療機器開発のために二次利用する可能性がある。利用にあたっては、研究代表医師の所属する医療機関において利用の可否について倫理審査を受ける。

#### 13.4.4. 安全管理責任体制

各参加医療機関の研究責任医師は、プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報等の利用に際しての情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

#### 13.4.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より本研究関連のプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（研究代表医師、研究分担医師）とする。

#### 13.4.6. 個人情報保護に関する問い合わせの受付

個人情報保護に関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： TTF 臨床試験 プライバシー保護担当



### 13.5. プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

### 13.6. 研究責任医師、実施医療機関の要件

#### 13.6.1. 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験では実施医療機関の要件を以下のように定める。

##### 1. 研究代表医師および研究責任医師の要件

以下の「実施医療機関の要件」を満たす実施医療機関に所属し、  
小児血液・がん専門医または脳神経外科専門医であること

##### 2. 実施医療機関の要件

- ・診療科として、小児脳腫瘍を診療する専門スタッフを有する
- ・有害事象等に対応するための救急医療体制を有する
- ・研究者の利益相反状況の事実確認を行う体制がある
- ・臨床研究の相談窓口がある

#### 13.6.2. 要件の確認手順

研究代表医師は、臨床研究法の統一書式の参考書式 2（実施医療機関の要件）と参考書式 4（研究責任医師履歴書）の記載情報を収集し、その情報に基づき要件を満たしていることを確認する。

### 13.7. 研究計画の変更・中止と届出

本研究の開始後、下記 (1)、(2)、(3) いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、初回手続きに準じる。その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。

- (1) プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更する場合
- (2) プロトコールまたは説明同意文書に変更は生じないが実施計画（jRCT 登録内容）を変更する場合
- (3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

#### 13.7.1. 研究計画の変更前に、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合

上記 (1)、(2)、(3) いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画（jRCT 登録内容）に変更が生じる場合、研究代表医師は jRCT に変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。

- ・実施計画事項変更届書（省令様式第二）
- ・変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
- ・認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

### 13.7.2. 研究計画の変更後に、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合

#### ① 進捗状況の変更

上記(2)実施計画(jRCT登録内容)の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項(2) 特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師がjRCTの「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- ・実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- ・変更後の実施計画(jRCTの変更内容を出力したもの)
- ・認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

#### ② 厚生労働省令で定める軽微な変更(認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要)

研究代表医師は、特定臨床研究は以下を追加(実施計画およびjRCTの登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から10日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書(省令様式第三)を提出する。

なお、臨床研究法施行規則第42条 実施計画の軽微な変更の範囲は以下の通りである。

特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの  
地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

### 13.7.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(定期報告)

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して1か月以内に報告を行う。報告は別紙様式3※を厚生労働大臣に提出して行う。

※ 臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長・医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知)

### 13.8. 本研究に関わる利益相反(COI)について

本研究に関わるCOIは、「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」(平成30年3月2日医政発0302第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)※に従い管理する。

※ <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

COI管理に用いる書式は、ガイドンスの最新版の書式を用いる。

- |           |     |
|-----------|-----|
| 利益相反管理基準： | 様式A |
| 関係企業等報告書： | 様式B |

研究者利益相反自己申告書：	様式 C
利益相反状況確認報告書：	様式 D
利益相反管理計画：	様式 E

### 13.8.1. COI 管理の手続き

#### 1. 初回申請時の手続き

##### 利益相反管理基準

- ① 本研究はガイダンスに従い利益相反管理基準（様式 A）を採用する。

##### 利益相反の確認依頼

- ② 研究代表医師は、プロトコール治療として規定されている医療機器の情報から、利益相反管理を要する本研究と関わりのある企業等を同定し、様式 B に当該企業とのかかわりを記入する。
- ③ 研究代表医師は、様式 B の記載内容の確認をした上で、各参加医療機関の研究責任医師に様式一式を送付し、様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式 C および様式 E の作成を依頼する。

##### 利益相反の確認（実施医療機関）

- ④ 研究責任医師は、様式 B の Q2 から Q5 で該当する項目がないかどうか確認し、必要に応じて記載を行う。また、様式 C の【研究者利益相反自己申告書（様式 C）が必要な者】※の欄に、研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式 C の作成を依頼する。

※この入力情報は、様式 E とともに認定臨床研究審査委員会に提出する「研究分担医師リスト（統一書式 1）」に記載されている医師の情報と一致しなければならず、一致しない医師は本研究に関わることはできない。

- ⑤ 研究代表医師（研究責任医師）および研究分担医師は、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式 C を提出する。その際、研究代表医師（研究責任医師）は併せて様式 A を提出する。
- ⑥ 研究責任医師は、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果（様式 D）の提供を受ける。
- ⑦ 研究責任医師は、様式 A、様式 B、および、自らとすべての研究分担医師の様式 D の内容を確認して様式 E を作成し、様式 E と⑥で入手した「研究分担医師リスト」研究代表医師に通知する。

##### 利益相反の確認（実施医療機関および実施医療機関外）

- ⑧ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式 A および様式 C を提出し、所属機関から確認結果（様式 D）の提供を受ける。
- ⑨ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」

は、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、研究代表医師に通知する。

#### プロトコル、説明文書への利益相反の記載

- ⑩ 研究代表医師は、様式 A および各参加施設から受領した様式 E の内容を確認し、必要に応じてプロトコルおよび説明文書に、本研究と医療機器製造販売業者等との利益相反（研究 COI）について正確に記載する。

#### 認定臨床研究審査委員会の審査

- ⑪ 研究代表医師は、すべての施設の様式 E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

### 2. 試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き

- ⑫ 研究開始後に本研究に新たに企業等との関与（研究 COI）が生じた場合

- a. 様式 B の Q1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑩の手続きを繰り返す。プロトコルおよび説明文書に新たに研究 COI を追記する必要がある場合は、プロトコル改訂を行ってから認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
- b. 様式 B の Q2 から Q5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ参加施設の研究責任医師は様式 B の該当箇所の記載を変更し、様式 E を更新して研究代表医師に送付する。様式 E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコル改訂を行い、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

- ⑬ 研究開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与（個人 COI）が生じた場合利益相反申告者は、④から⑦または⑧から⑨の手続きを繰り返す。ただし、様式 E に変更がない場合は、これらの手続きは各医療機関で行うものの、研究代表医師への送付は行わない。変更後の様式 E の送付を受けた研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

### 3. 定期報告時の手続き

- ⑭ 研究代表医師は、研究 COI と個人 COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

#### 13.8.2. 本研究と関わりのある企業等との COI について

本研究と、プロトコル治療として規定されている医薬品等を製造販売する企業との利益相反について開示すべき利益相反はない。

#### 13.9. 補償について

本試験は臨床研究法に従うため、本試験の実施に伴い生じた健康被害の補償および医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じておかなければならない。

従って、本試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。また、本試験では臨床研究保険に加入し、保険約款に基づき補償することとし、この点を患者に説明し、理解を得ることとする。

#### 13.10. 治療に伴う費用負担について

本試験は先進医療 B として実施するため、プロトコル治療およびその評価にかかる費用（先進医療

にかかる費用)の一部を被験者が負担する。プロトコール治療の実施に必要な NovoTTF-100A システムにかかる費用は研究費にて支払われるため、被験者の負担は外来診療でのプロトコール治療の評価に要する費用に限られる。

また、先進医療にかかる費用以外の通常の診療と共通する診察、検査、投薬等に関する診療費は、通常の保険診療と同様に健康保険を適用した自己負担分が請求される。ただし、この部分は小児慢性特定疾患等の各種助成制度によって補助されることが多い。

### 13.11. 知的財産について

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表医師と東京都立小児総合医療センターの2者に帰属する。具体的な取扱いや配分については2者および各実施医療機関の研究責任医師で協議して決定するものとする。研究代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

## 14. 品質管理および品質保証

研究代表者は、試験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が研究実施計画書に従って実施されるように品質管理および品質保証を行う。本試験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するため、データの取り扱いの各段階(試験の依頼、モニタリング、症例調査票の内容の確認、データベースの作成と修正の手順、統計解析、およびそれらに伴う記録・報告等)を、研究代表医師の指名する担当者が実施する。

また、本試験を実施するにあたり、研究代表医師および実施医療機関が、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

### 14.1. モニタリング

試験が安全にかつ研究実施計画書を遵守して実施されているか、データが正確に収集されているかを確認するために、本試験では実地モニタリングを行う。モニタリングは、データ管理担当者により収集された症例報告書のデータを対象として行う。モニタリング担当者が試験実施施設および担当医師に対して実施するモニタリングの内容および手順は、作業手順書に別途定める。モニタリングの結果に基づき作成されたモニタリング報告書は、研究代表医師/研究事務局に提出する。

### 14.2. 監査

本試験では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。

施設訪問監査は、研究代表医師が指名する監査担当者が実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、研究分担医師リストの確認、説明・同意文書の確認、症例報告書のデータと診療録の照合(原資料の直接閲覧)などを行う。監査の具体的な手順は別途手順書に定める。

監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を研究代表医師/研究事務局に報告する。これ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

### 14.3. 不適合の管理

#### 14.3.1. 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指す。研究代表医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告する。

モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合（重大な不適合であるか否かを問わず）であることが判明した場合には、速やかに研究代表医師/研究事務局、データセンターに報告する。また、不適合事案の発生状況およびその後の対応については、定期報告にて認定臨床研究審査委員会に報告する。

#### 14.3.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性および研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。以下の重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

##### 1) 適格性に関する重大な不適合

###### 違反登録

適格規準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した  
必要なインフォームド・コンセントを行わず患者登録をし、プロトコル治療を実施した  
適格性を判断するための原資料が確認できない（同意書の紛失も含む）

##### 2) プロトコル違反

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

重大な適格規準・除外規準違反

患者の安全性を脅かす中止規準違反

重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守

故意または系統的なプロトコル規定の不遵守など

##### 3) その他の重大な不適合

認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した  
試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した

研究不正（データの捏造、データの改竄等）と判断されるもの

個人情報情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

## 15. 特記事項

NovoTTF-100A は小児膠芽腫には適応外であるから、本臨床試験は、臨床研究法が規定する特定臨床研究となる。また、将来的に当該臨床試験のデータを利用して適応拡大を目指すため、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器 GCP）」で規定される信頼性確保に配慮し、先進医療会議での承認を得て、先進医療の臨床試験として実施する予定である。

### 15.1. 本試験の進め方について

本研究は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づく「特定臨床研究」として認定臨床研究審査委員会の承認を得た後、厚生労働省先進医療会議へ諮り、先進医療 B の臨床試験として「保険外併用療養に関する特例」医療機関である東京都立小児総合医療センター単施設で開始する。最初の 3 症例の第 1 コースの安全性データに基づく中間解析により早期安全性が確認された後、多施設共同臨床試験としての継続を先進医療会議へ再度申請し、承認を得て多施設共同臨床試験として再開する（「12.4. 中間解析」参照）。

多施設共同試験としての再開時、または種々の理由によりこの予定が変更される場合も、状況に合わせたプロトコール改訂を行い、認定臨床研究審査委員会の承認を得、かつ先進医療技術審査部会での承認を得て実施する事とする。

### 15.2. 研究資金源

本研究は、2020 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業 4. 小児用医療機器の実用化を目指す医師主導治験・臨床研究「NovoTTF-100A の小児膠芽腫への適応拡大を目指した先進医療臨床試験（研究開発代表者：湯坐有希）」により助成される。

試験機器の製造販売元であるノボキア株式会社からは、いかなる金銭的・人的助成も受けていない。また、製造販売元に対して顧問契約を結んだ研究者や、有価証券を持つ研究者もいない。また、本試験による特許申請はない。

### 15.3. 試験機器および消耗品の入手・保管・交付について

本研究では、試験機器である NovoTTF-100A の国内製造販売元であるノボキア株式会社との契約の上で、消耗品である INE トランスデューサーアレイを研究費で購入する一方、試験機器のレンタルおよび機器使用支援サービスについては、ノボキア社より無償提供を受ける。また、2025 年度末に本試験のスポンサーである国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究費が終了するため、その後登録症例の治療を継続するために必要な INE トランスデューサーアレイは、ノボキア社より無償提供される。これらに必要な医療費は月額約 150 万円と算出され、全てを患者負担とするには経済的負担が顕著であるため、上記研究費による消耗品費用の負担と企業からの無償提供により、患者の経済的負担を軽減する。

なお、なお、INE トランスデューサーアレイはノボキア株式会社が、各試験実施医療機関からの注文に基づき、適切な手段により納入する。登録患者に対する試験機器の交付手続きについては、「5.2. 症例登録後に必要な手続き」を参照のこと。

#### 15.4. 症例判定委員会による治療効果の中央判定

本研究では、症例判定委員会により治療効果の判定を行う。対象はプロトコール治療を終了（または中止）して治療効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定による最良総合効果が CR, PR または SD の患者とし、効果判定に用いたすべての画像診断 DICOM データと治療効果判定に関する CRF の情報を用いて判定する。DICOM データを含む必要な情報は研究事務局が取りまとめ、症例判定委員と共有する。

#### 15.5. 付随研究について

膠芽腫に関連する他の医薬品・医療機器の開発のために、外部研究者と既存試料を共同利用する可能性がある。その場合、研究代表施設である東京都立小児総合医療センターの倫理審査委員会の承認を得、オプトアウトを行う。

### 16. 研究組織

本章の内容は「別添 1」に記載する。研究組織の状況に変化が生じた場合には、「別添 1」の変更により補うものとする。

### 17. 研究に関する情報公開の方法および研究結果の公表

#### 17.1. 情報公開

本研究は jRCT（Japan Registry of Clinical Trials：臨床研究実施計画・研究概要公開システム）に登録し、情報公開する。jRCT への登録は、最初の患者が本試験に登録されるまでに行う。

#### 17.2. 論文および学会発表

本試験の結果は必ず公表されなければならない。

研究結果の学会・論文発表に際しては、原則として、主たる公表論文は最終解析終了後に国際的欧文雑誌に投稿する。その他の発表の場は国際学会、ないしは全国レベルの学会とする。

プロトコールで規定された最終解析または中間解析以外のデータは、効果安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、個々の施設の症例で得られた知見に関しては、個々の施設の責任において発表しても差しつかえない。ただし本研究の終了を待って結論を導く事柄、例えばプロトコール治療の評価について症例報告の転帰から言及する事は避けるべきである。

研究成果の論文発表、学会発表に関しては、研究施設の代表者で協議の上決定する。論文発表の共著者、学会発表の共同演者の選択は以下の条件を満たす者とする。

- (1) 計画立案に中心的役割を果たした。
- (2) 集計解析に直接関わった。
- (3) 論文作成に深く関わった。

### 17.3. 主要評価項目報告書・総括報告書

主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について規定する。なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、総括報告書を作成する。

#### 17.3.1. 主要評価項目報告書

研究代表医師は主たる解析レポートをもとに、主たる解析レポート発行日から 6 ヶ月以内に、主要評価項目に関する解析結果とその解釈を含めた「主要評価項目報告書」を作成する。主要評価項目報告書は、研究代表医師が、主たる解析レポートとともに認定臨床研究審査委員会に提出する。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会承認から 1 ヶ月以内に主要評価項目報告書の概要を Japan Registry of Clinical Trials (jRCT : <https://jrct.niph.go.jp/>) に公開するとともに厚生労働大臣へ提出する（論文未公表の場合には、jRCT での概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに行う）。承認された主要評価項目報告書は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出する。

#### 17.3.2. 総括報告書

研究代表医師は、最終解析レポートをもとに最終解析レポート発行日から 6 ヶ月以内に、本試験の対象の背景情報（年齢、性別等）、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書」を作成する。総括報告書は、研究代表医師が、最終解析レポートとともに認定臨床研究審査委員会審査へ提出する。

研究代表医師／研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、先進医療技術審査部会の審議を経て、総括報告書の概要（規則第 24 条 別紙様式 1 終了届出書）を jRCT に公開する（論文未公表の場合には、jRCT での概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに行う）。また、jRCT への公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書、統計解析計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

### 17.4. 研究終了

最終解析レポートが、研究代表医師／研究事務局から認定臨床研究審査委員会へ提出された日をもって、「研究終了」とする。

最終解析レポートを受け取った研究代表医師／研究事務局は、結果の概要とともに研究が終了したことの報告を研究分担医師に対して行うとともに、遅滞なく実施医療機関の管理者に研究終了と結果の概要を文書にて報告する。

## 18. 参考文献

- (1) 松谷雅生 脳腫瘍治療学—腫瘍自然史と治療成績の分析から 金芳堂 : pp32-100, 2016 年
- (2) Louis DN, et al. eds. WHO classification of tumors of the central nervous system. International Agency for Research on Cancer (Lyon): pp28-59, 2016.
- (3) Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, et al. The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53: 466-471, 1990.
- (4) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 10: 459-466, 2009.
- (5) Chinot OL, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370: 699-708, 2014.
- (6) Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. Neuro-Oncology 13: 317-323, 2011.
- (7) Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, et al. Glioblastoma in England: 2007-2011. Eur J Cancer 51: 533-542, 2015.
- (8) Silbergeld DL, Rostomily RC, Alvord EC Jr. The cause of death in patients with glioblastoma is multifactorial: clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults. J Neuro-Oncol 10: 179-185, 1991.
- (9) Parsa AT, Wachhorst S, Lamborn KR, et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. J Neurosurg 102: 622-628, 2005.
- (10) Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 85: 704-710, 1993.
- (11) Karremann M, Girden GH, Hoffmann M, et al. Diffuse high-grade gliomas with *H3 K27M* mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. Neuro-Oncol 20: 123-131, 2018.
- (12) Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. Radiother Oncol 64: 259-273, 2002.
- (13) Swanson KD, Lok E, Wong ET. An Overview of Alternating Electric Fields Therapy (NovoTTF Therapy) for the Treatment of Malignant Glioma. Curr Neurol Neurosci Rep 16: 8, 2016.
- (14) 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: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 318: 2306-2316, 2017.
- (15) Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment

- modality. *Eur J Cancer* 48: 2192-2202, 2012.
- (16) O'Connel D, Shen V, Loudon W, et al. First report of tumor treating fields use in combination with bevacizumab in a pediatric patient: a case report. *CNS Oncol* 6: 11-18, 2017.
  - (17) Green AL, Mulcahy Levy JM, Vibhakar R, et al. Tumor treating fields in pediatric high-grade glioma. *Childs Nerv Syst* 33:1043-1045, 2017.
  - (18) Shi W, Blumenthal DT, Oberheim Bush NA, et al. Global post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in patients with high-grade glioma in clinical practice. *J Neurooncol* 148:489-500, 2020.
  - (19) Goldman S, Hwang E, Lai JS, et al. Feasibility trial of TTFields (Tumor Treating Fields) for children with recurrent or progressive supratentorial high grade glioma and ependymoma: A Pediatric Brain Tumor Consortium study (PBTC-048). Poster presented at the Society for Neuro-Oncology Annual Meeting, November 15-18, 2018, New Orleans, USA
  - (20) Branter J, Estevez-Cebrero M, Grundy R, et al. Tumour Treating Fields (TTFields) Exhibit Efficacy on High-grade Paediatric Brain Tumour Cell Lines. Poster presented at the Society for Neuro-Oncology Annual Meeting, November 15-18, 2018, New Orleans, USA
  - (21) Mrugala MM, Engelhard HH, Tran DD, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncol* 41: S4-S13, 2014.
  - (22) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称 : CTCAE v4.0 - JCOG)  
[http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J\\_20170912\\_v20\\_1.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf)
  - (23) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8: 1277-1280, 1990.
  - (24) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28: 1963-1972, 2010.
  - (25) The WHO Classification of Tumors Editorial Board, eds. *Central Nervous System Tumors*. International Agency for Research on Cancer (Lyon): pp69-82, 2021.